



BADANIE PEGASUS-TIMI 54

Długotrwała ochrona układu SN w terapii DAPT z BRILIQUE® dla pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka*, 1

Pacjenci z OZW

Pacjenci po zawale z grupy wysokiego ryzyka

Pierwsze 12 miesięcy*, 2-5

Rozważyć do 36 miesięcy, po upływie pierwszych 12 miesięcy*, 2,6

PLATO

BRILIQUE® 90 mg[†] wykazał
**21% redukcję
ryzyka zgonów SN**

u pacjentów z OZW
w porównaniu
z kłopidogrelem^{†,7}

PEGASUS

BRILIQUE® 60 mg[†] wykazał

16% redukcję incydentów SN[‡]
u pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka
w porównaniu z placebo^{†,8}



Choroba
wielonaczyniowa
tętnic wieńcowych



≥1 wcześniejszy
zawał



Cukrzyca[§]



PChN[¶]



Wiek ≥65 lat

* U pacjentów spełniających kryteria, u których nie występuje ryzyko krwawienia. Obowiązują przeciwwskazania oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania;

[†]Wszystkim pacjentom podawano leczenie podstawowe w postaci niskiej dawki ASA; [‡]Zgon z przyczyn SN, zawał lub udar; [§]Wymagająca farmakoterapii; [¶]Nieschyłkowa PChN zdefiniowana wg CrCl <60 ml/min

Długoterminowa terapia lekiem tikagrelor u pacjentów po zawale serca

Badanie kliniczne PEGASUS-TIMI 54

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

MAY 7, 2015

VOL. 372 NO. 19

Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction

Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Marc Cohen, M.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., Eva C. Jensen, M.D., Ph.D., Giulia Magnani, M.D., Sameer Bansilal, M.D., M. Polly Fish, B.A., Kyungah Im, Ph.D., Olof Bengtsson, Ph.Lic., Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Pierre Theroux, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Christian Hamm, M.D., Shinya Goto, M.D., Jindrich Spinar, M.D., José Carlos Nicolau, M.D., Ph.D., Robert G. Kiss, M.D., Ph.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Peter Held, M.D., Ph.D., Eugene Braunwald, M.D., and Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators*

PEGASUS-TIMI 54

Pacjenci w wieku ≥ 50 lat z **samoistnym zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie od 1 roku do 3 lat** przed włączeniem do badania oraz co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zakrzepicy w przebiegu miażdżycy*

(n=21 162)

**Tikagrelor 90 mg 2x/dobę
+ ASA 75–150 mg/dobę**

**Tikagrelor 60 mg 2x/dobę
+ ASA 75–150 mg/dobę**

**Placebo
+ ASA 75–150 mg/dobę**

Co najmniej 12 miesięcy obserwacji:
Kontrola co 4 miesiące w 1. roku,
a następnie co pół roku

**Mediana czasu
trwania obserwacji:
33 miesiące**

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności: zgon z przyczyn SN, zawał lub udar
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: poważne krwawienie wg definicji TIMI

1 161 ośrodków w 31 krajach

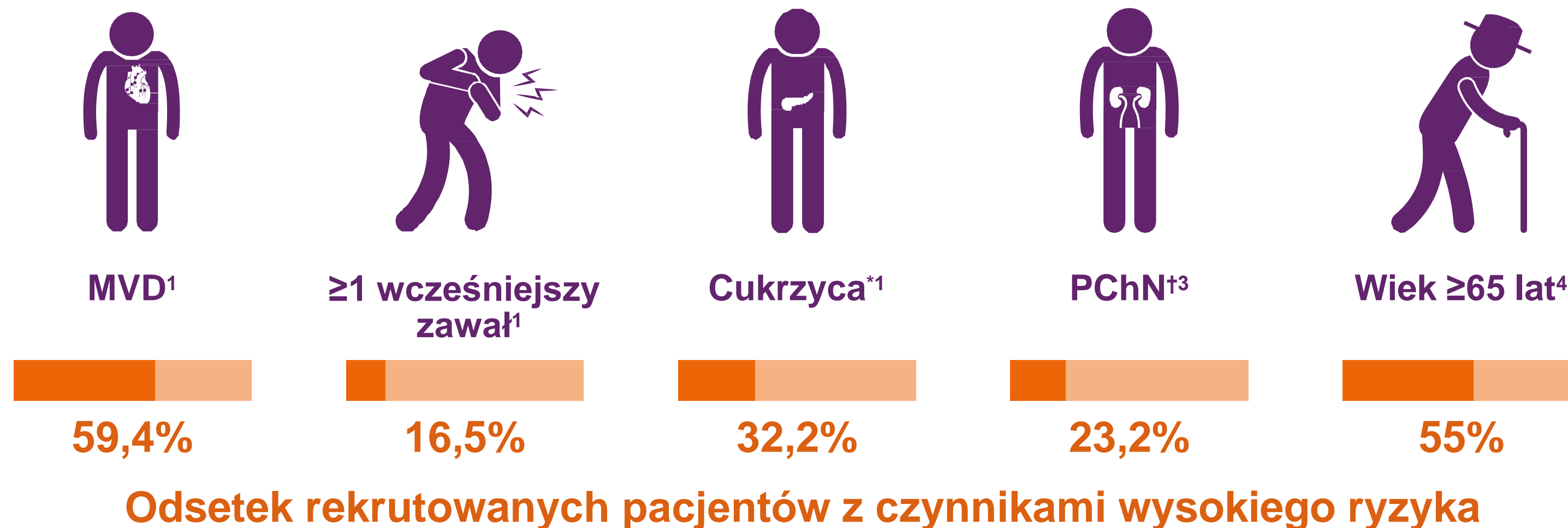
*Wiek ≥ 65 lat, cukrzyca, drugi wcześniejszy zawał, wielonaczyniowa ChW lub przewlekła nieschyłkowa choroba nerek

ASA = kwas acetylosalicylowy; ChW = choroba wieńcowa; SN = sercowo-naczyniowy; Bonaca M. P. et al. Am Heart J. 2014;167:437–444; Bonaca M. P. et al. N Engl J Med. 2015;372:1791–1800.

Do badania PEGASUS-TIMI włączono pacjentów z zawałem w wywiadzie, u których utrzymuje się wysokie ryzyko incydentów niedokrwieniowych

Kryteria włączenia do badania PEGASUS:

- Wiek: ≥ 50 lat; przepisany i tolerowany ASA w chwili włączenia do badania
- Samoistny zawał w wywiadzie od 1 roku do 3 lat przed włączeniem do badania
- Jeden dodatkowy czynnik wysokiego ryzyka¹⁻⁴:



Odsetek rekrutowanych pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka

*Wymagająca farmakoterapii; †Przewlekła nieschyłkowa choroba nerek określona jako wyjściowa wartość CrCl < 60 ml/min. Wykluczano pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (dializowanych).

1. Bonaca MP et al. N Engl J Med 2015;372:1791–1800; 2. Bonaca MP i et al.. N Engl J Med 2015;372:1791–1800, załącznik uzupełniający;
3. Magnani G et al. Eur Heart J 2015;37:400–408; 4. Bonaca MP i wsp. Am Heart J 2014;167:437–444

Główne kryteria wyłączenia

- Zaplanowane stosowanie antagonisty receptora P2Y₁₂, dipirydamolu, cilostazolu lub leczenia przeciwkrzepliwego w okresie badania
- Rozpoznana skaza krwotoczna
- Udar niedokrwienny lub krwawienie śródczaszkowe w wywiadzie, nowotwór ośrodkowego układu nerwowego lub nieprawidłowości dotyczące naczyń śródczaszkowych
- Krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie ostatnich 6 miesięcy lub poważne operacje w okresie ostatnich 30 dni
- Wysokie ryzyko incydentów bradykardii
- Ciężka choroba wątroby lub nerek
- Nie było dozwolone stosowanie dodatkowego leczenia przeciwzakrzepowego
- Pacjenci musieli przerwać badane leczenie na czas stosowania jakiegokolwiek innego leczenia przeciwzakrzepowego

W badaniu PEGASUS-TIMI 54:

- Nie stosowano wstępnej dawki nasycającej tikagreloru
- Stosowano dawkę podtrzymującą ASA 75-150 mg
- Nie było dozwolone stosowanie dodatkowego leczenia przeciwzakrzepowego
- U pacjentów poddawanych planowym dużym zabiegom niezwiązanym z układem sercowo-naczyniowym odstawiano tikagrelor 5 dni przed zabiegiem
- Stosowanie badanego leczenia w przypadku niewielkich zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych pozostawało w gestii lekarza prowadzącego

Uczestnicy badania i badany lek

- W okresie od października 2010 roku do maja 2013 roku zrandomizowano łącznie 21 162 pacjentów w 1 161 ośrodkach badawczych w 31 krajach
- 20 942 pacjentów (**99,0%**) otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku
- Mediana czasu od kwalifikującego zawału mięśnia sercowego wynosiła **1,7** roku
- **53,6%** kwalifikujących zdarzeń stanowił zawał z uniesieniem odcinka ST

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (tikagrelor 90 mg, 60 mg vs placebo)

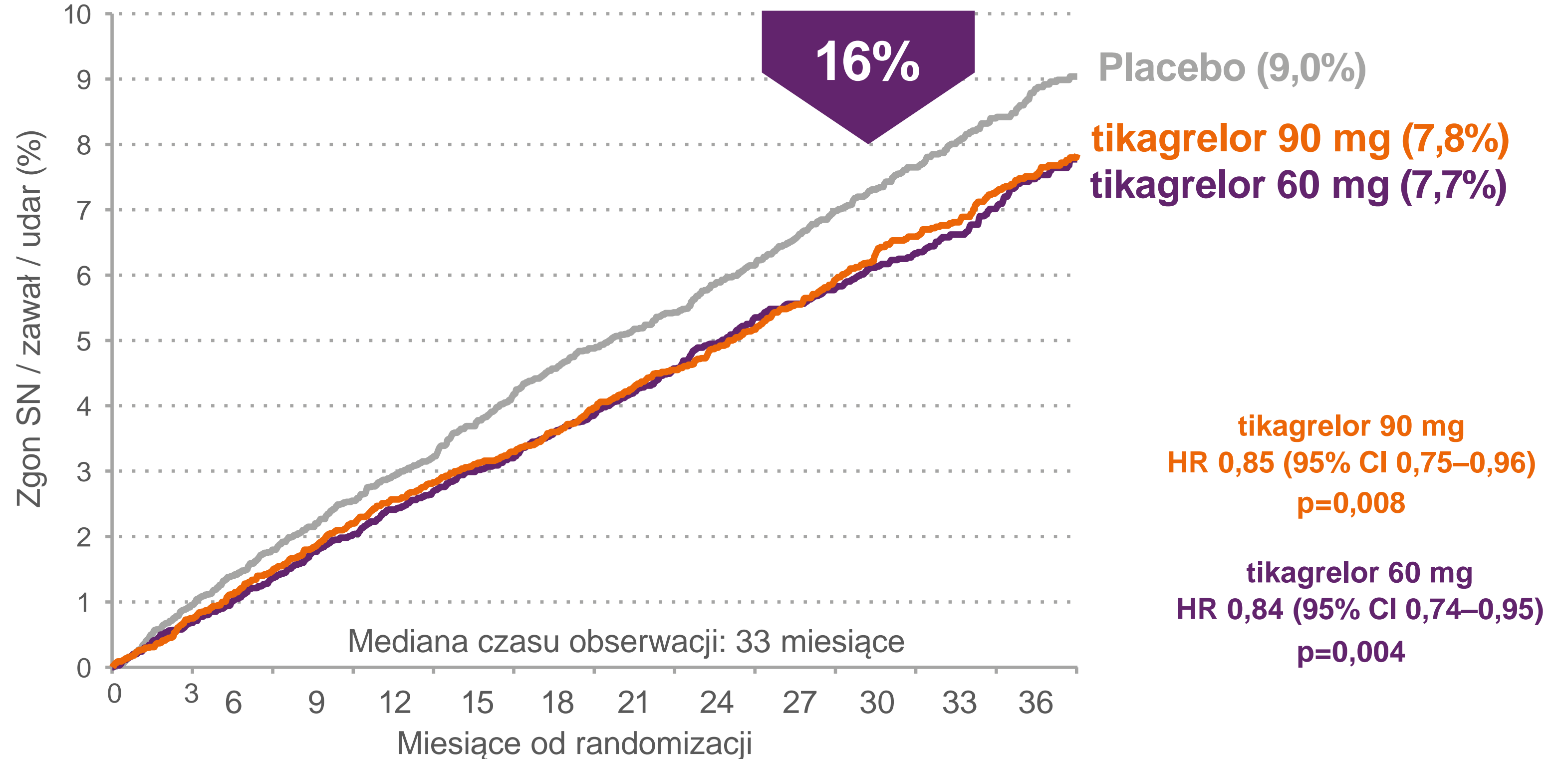
Cecha	Tikagrelor 90 mg 2x/dobę (n=7 050)	Tikagrelor 60 mg 2x/dobę (n=7 045)	Placebo (n=7 067)
Dane demograficzne			
Wiek – lata życia, średnia (SD)	65,4 (8,4)	65,2 (8,4)	65,4 (8,3)
Kobiety	1682 (23,9)	1661 (23,6)	1717 (24,3)
Rasa biała*	6126 (86,9)	6077 (86,3)	6124 (86,7)
Masa ciała – kg, średnia (SD)	82,0 (16,7)	82,0 (17,0)	81,8 (16,6)
Charakterystyka kliniczna			
Nadciśnienie tętnicze	5462 (77,5)	5461 (77,5)	5484 (77,6)
Hipercholesterolemia	5410 (76,7)	5380 (76,4)	5451 (77,1)
Aktualne palenie tytoniu	1187 (16,8)	1206 (17,1)	1143 (16,2)
Cukrzyca	2241 (31,8)	2308 (32,8)	2257 (31,9)
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa	4155/7049 (58,9)	4190/7042 (59,5)	4213/7067 (59,6)
Zabieg PCI** w wywiadzie	5852/7049 (83,0)	5879/7044 (83,5)	5837/7066 (82,6)
>1 zawał w wywiadzie	1143 (16,2)	1168 (16,6)	1188 (16,8)
Choroba tętnic obwodowych	371 (5,3)	368 (5,2)	404 (5,7)
Klirens kreatyniny <60 ml/min	1653/6958 (23,8)	1547/6955 (22,2)	1649/6985 (23,6)
Zdarzenie kwalifikujące†			
Lata od zawału – mediana (IQR)	1,7 (1,2–2,3)	1,7 (1,2–2,3)	1,7 (1,2–2,3)
STEMI	3763/7043 (53,4)	3757/7035 (53,4)	3809/7057 (54,0)
NSTEMI	2898/7043 (41,1)	2842/7035 (40,4)	2843/7057 (40,3)
Typ zawału nieznany	382/7043 (5,4)	436/7035 (6,2)	405/7057 (5,7)
Leczenie w chwili włączenia do badania			
ASA (w dowolnej dawce)	7039 (99,8)	7036 (99,9)	7057 (99,9)
Statyna	6526 (92,6)	6495 (92,2)	6583 (93,2)
Beta-bloker	5812 (82,4)	5796 (82,3)	5878 (83,2)
ACEi lub ARB	5702 (80,9)	5631 (79,9)	5697 (80,6)

Dane przedstawiono jako n (%), chyba że zaznaczono inaczej. *Dane określone przez samego pacjenta; **W 96,5% zabiegów PCI wszczepiono stent; †Pacjenci, w przypadku których nie można było zweryfikować zawału mięśnia sercowego, zostali wyłączeni z mianownika, a także z obliczenia mediany liczby lat od zawału mięśnia sercowego.

ACEi = inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB = bloker receptora angiotensyny; ASA = kwas acetylosalicylowy; IQR = rozstęp międzykwartylowy; NSTEMI = zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST; PCI = przezskórna interwencja wieńcowa; SD = odchylenie standardowe; STEMI = zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST; TIMI = tromboliza po zawale mięśnia sercowego.

Bonaca M. P. et al. N Engl J Med. 2015;372:1791–1800.

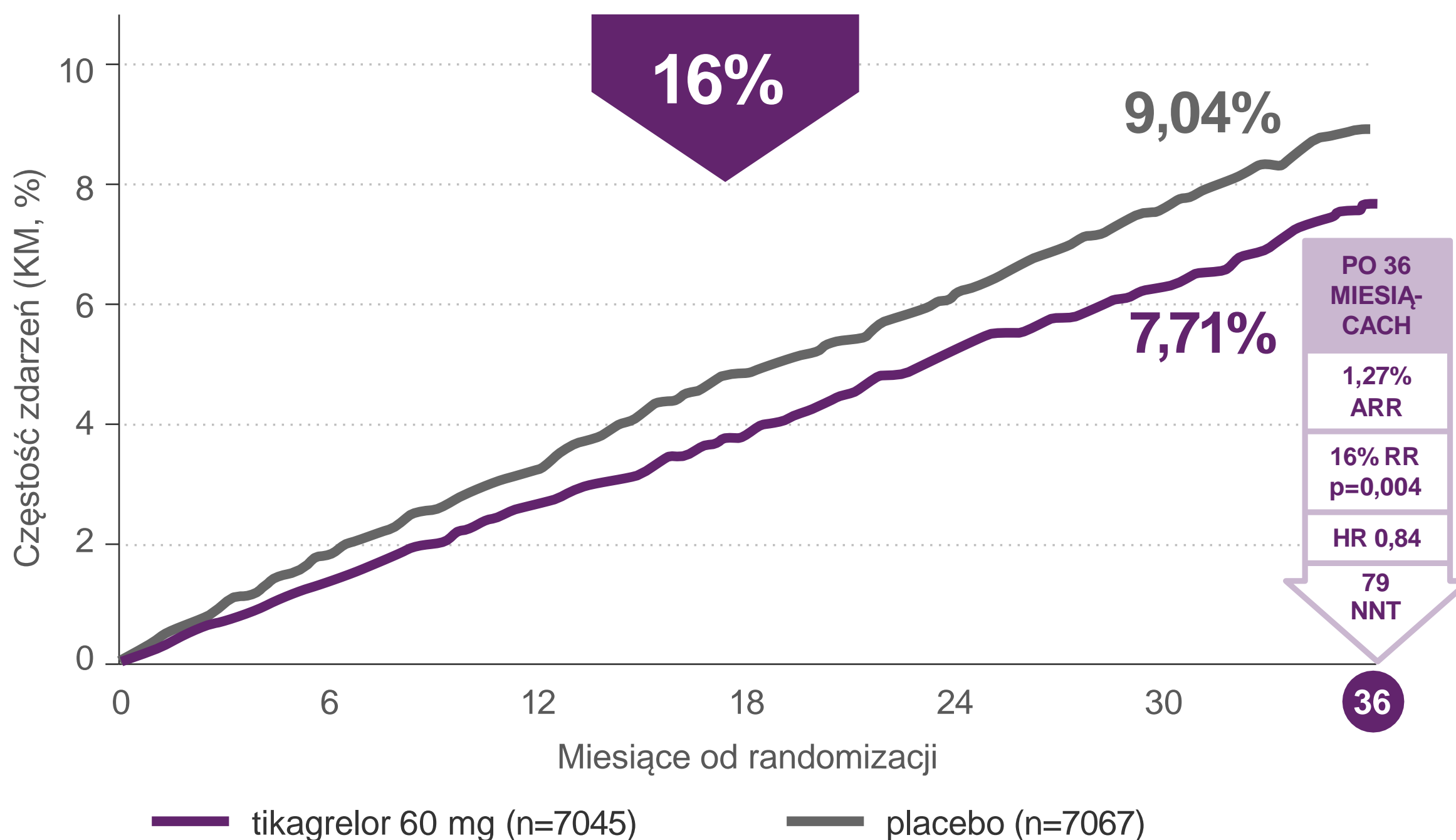
Przewaga skuteczności tikagreloru 60 mg +ASA i tikagreloru 90 mg + ASA nad placebo + ASA u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka 12 miesięcy po zawale serca



21 162 pacjentów po przebytych zawale serca 1-3 lat
(leczonych również niską dawką ASA)

W badaniu PEGASUS-TIMI wykazano redukcję liczby incydentów SN u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka† po zawale mięśnia sercowego, przyjmujących tikagrelor 60 mg + ASA w porównaniu do placebo plus ASA*

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w badaniu PEGASUS-TIMI 54: zgon z przyczyn SN, zawał lub udar w okresie 3 lat¹⁹

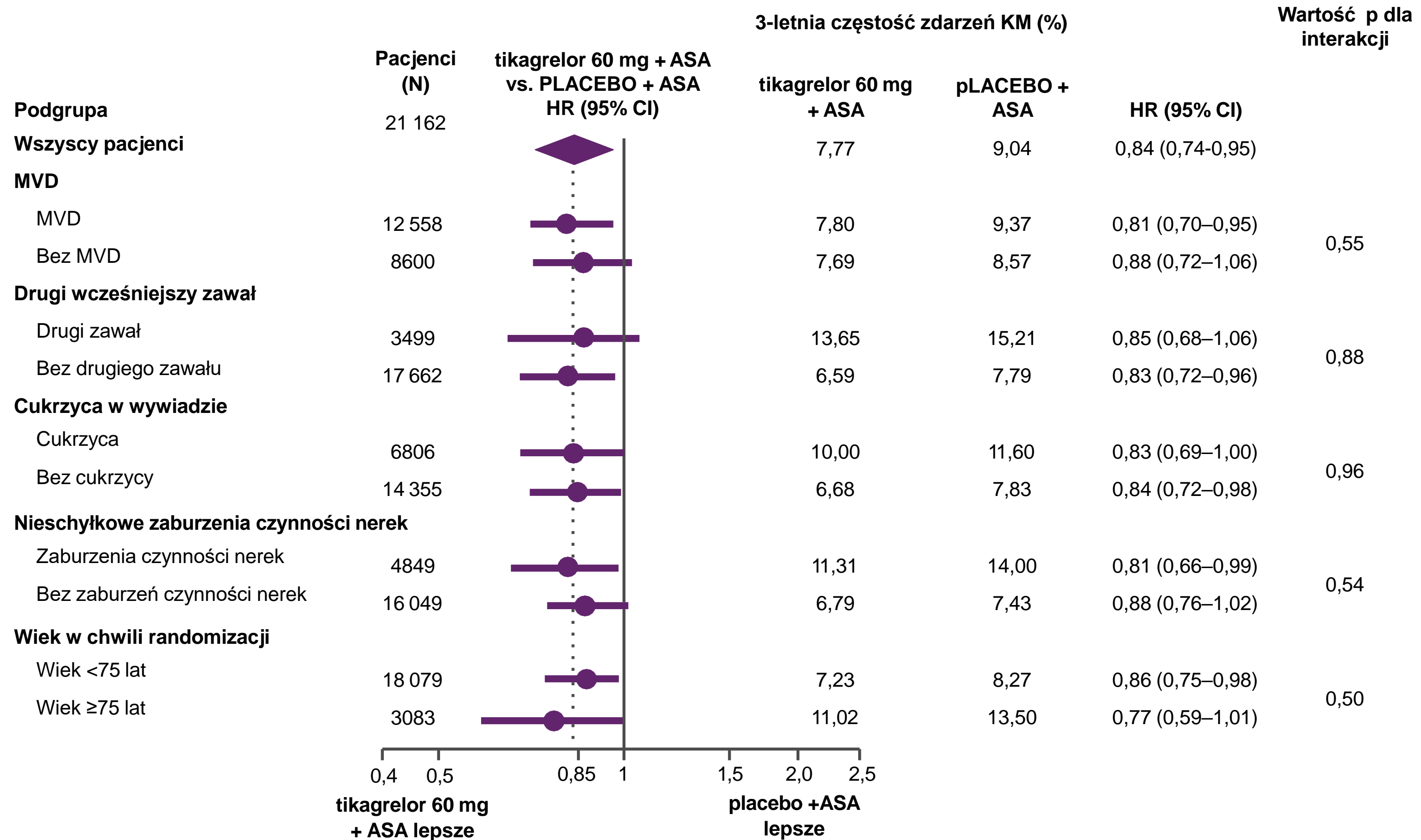


*Wszystkim pacjentom podawano leczenie podstawowe w postaci niskiej dawki ASA; ASA – kwas acetylosalicylowy, †Pacjenci w wieku ≥50 lat z wcześniejszym zawałem w wywiadzie w ciągu ostatnich 1–3 lat i ≥1 dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych o podłożu miażdżycowym

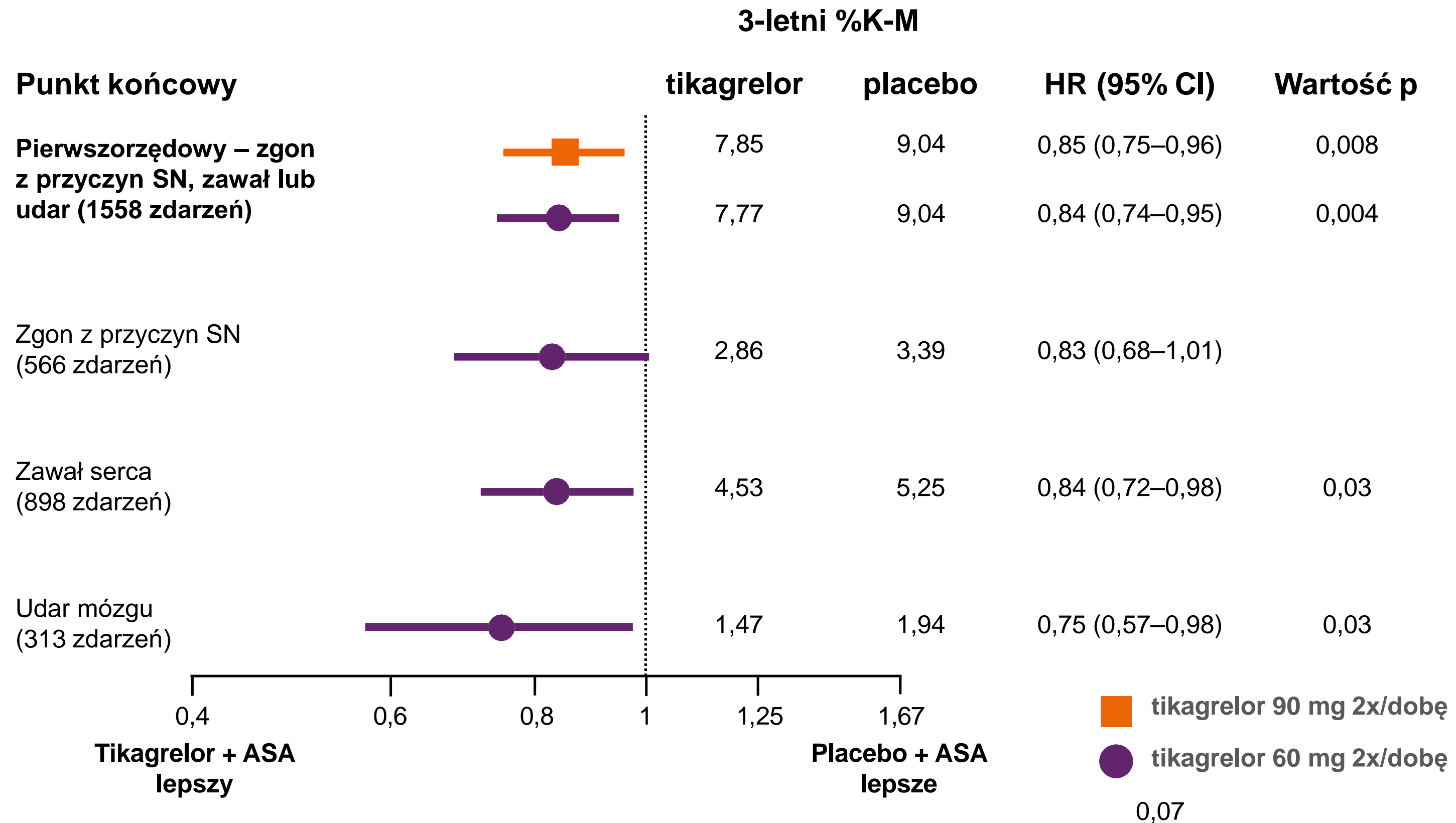
(wiek ≥65 lat, >1 zawał w wywiadzie, choroba wielonaczyniowa, cukrzyca wymagająca farmakoterapii, przewlekła nieschyłkowa niewydolność nerek zdefiniowana wg CrCl <60 ml/min)

1. Wallentin L et al. N Engl J Med 2009;361:1045–1057; 2. Bonaca MP et al. N Engl J Med 2015;372:1791–1800

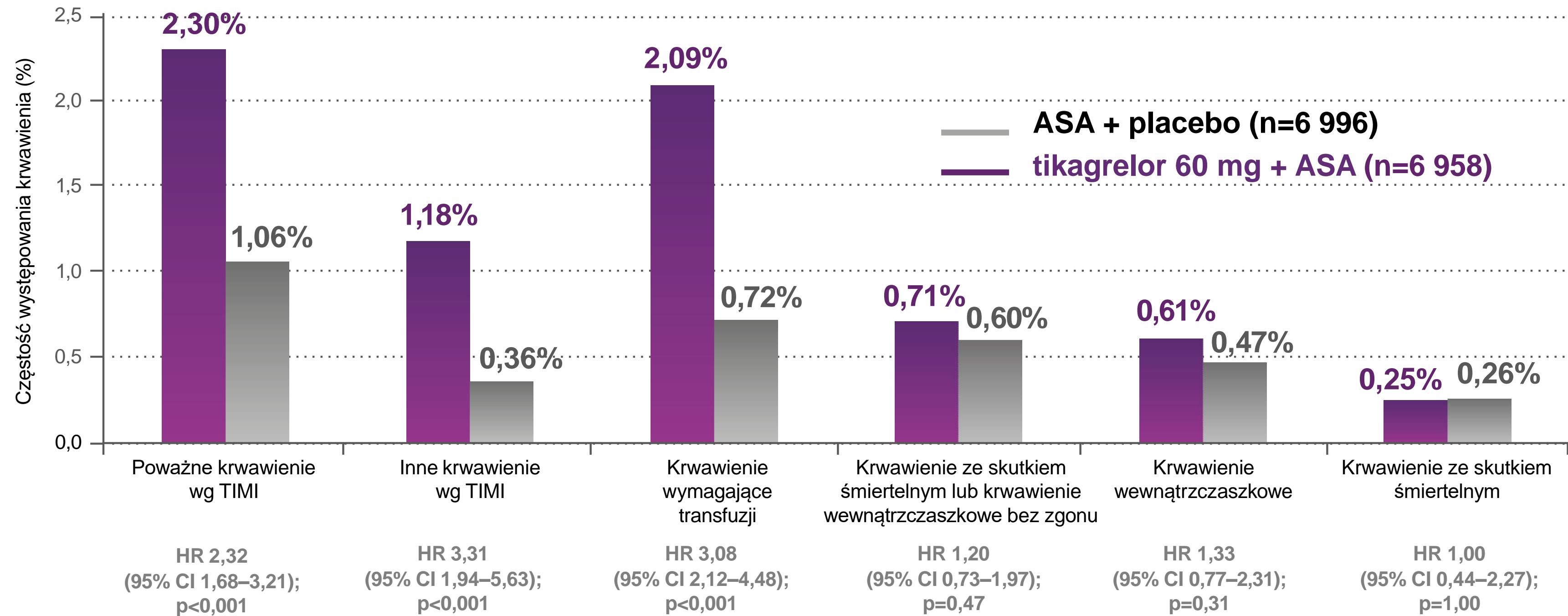
Tikagrelor 60 mg wykazał skuteczność w różnych podgrupach pacjentów z wysokim ryzykiem (MVD, cukrzyca, zaburzenia czynności nerek)



Tikagrelor 60 mg wykazał: 16% redukcję MACE, 16% redukcję zawału serca, 25% redukcję udaru, trend w kierunku redukcji zgonów sercowo-naczyniowych 17% (NS)



Leczenie tikagrelor 60 mg + ASA nie było związane ze wzrostem liczby przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień ze skutkiem śmiertelnym (w porównaniu z ASA w monoterapii), jednak zaobserwowano wzrost liczby poważnych krwawień wg TIMI¹



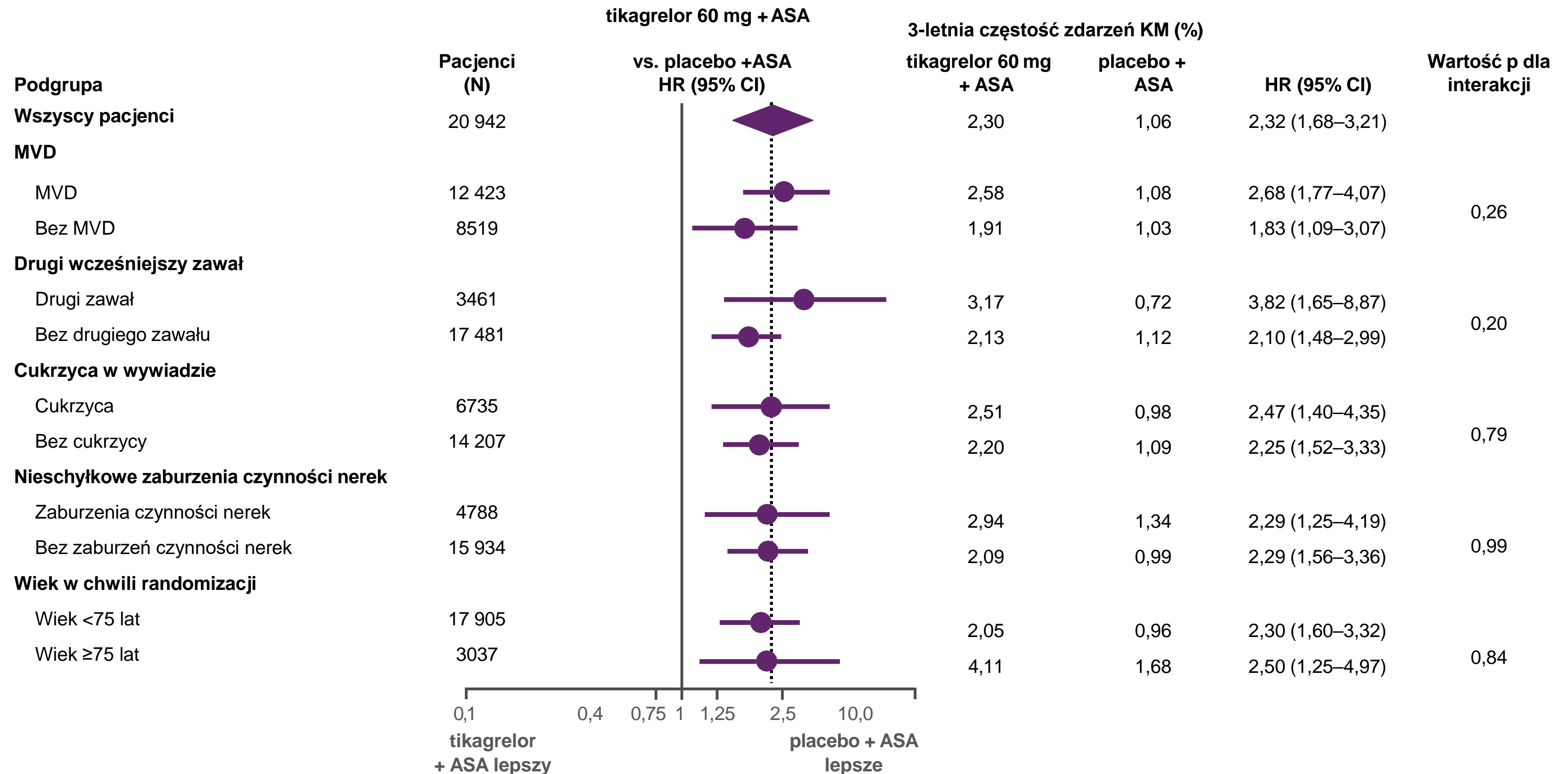
Stosowanie tikagreloru w dawce 60 mg* wykazywało tendencję w kierunku zmniejszenia się liczby krwawień z każdym kolejnym rokiem badania PEGASUS²

ASA – kwas acetylosalicylowy

1. Bonaca MP et al. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800

2. Bonaca MP et al. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1368–1375

Bezpieczeństwo w punktach końcowych w okresie 3 lat obserwacji



Wnioski

- U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie (1 do 3 lat po zawale) leczenie tikagrelorem znacznie zmniejszyło ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego, lub udaru mózgu przy zwiększonym ryzyku wystąpienia poważnego, odwracalnego krwawienia
- Czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniu PEGASUS-TIMI 54 u pacjentów po zawale mięśnia sercowego to:
 - wiek ≥ 65 lat
 - cukrzyca wymagająca leczenia
 - drugi wcześniejszy, samoistny zawał mięśnia sercowego
 - potwierdzona angiograficznie wielonaczyniowa choroba wieńcowa
 - przewlekła, nieschyłkowa niewydolność nerek (CrCl < 60 ml/min)
- **Tikagrelor 60 mg + ASA redukuje ryzyko względne o 16% ryzyko MACE, o 16% zawałów serca oraz o 25% udarów vs placebo bez zwiększenia krwawień prowadzących do zgonu i krwawień do ośrodkowego układu nerwowego.**

ASA – kwas acetylosalicylowy, MACE – major adverse clinical effects – ciężkie zdarzenia niedokrwienne

Bonaca MP et al. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800, załącznik uzupełniający

Bonaca MP et al. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1368–1375



**BADANIE PEGASUS-TIMI 54 analiza
skuteczności tikagrelor w zależności od czasu
od uprzedniego przerwania terapii P2Y12**

PEGASUS-TIMI 54 – analiza skuteczności tikagreloru w zależności od czasu od uprzedniego przerwania terapii P2Y₁₂



European Heart Journal (2016) **37**, 1133–1142
doi:10.1093/eurheartj/ehv531

FASTTRACK
ESC Clinical Trial Update

Thrombosis and antithrombotic therapy

Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y₁₂ inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54

Marc P. Bonaca^{1*}, Deepak L. Bhatt¹, P. Gabriel Steg², Robert F. Storey³, Marc Cohen⁴, Kyungah Im¹, Ton Oude Ophuis⁵, Andrej Budaj⁶, Shinya Goto⁷, José López-Sendón⁸, Rafael Diaz⁹, Anthony Dalby¹⁰, Frans Van de Werf¹¹, Diego Ardissino¹², Gilles Montalescot¹³, Philip Aylward¹⁴, Giulia Magnani¹, Eva C. Jensen¹⁵, Peter Held¹⁵, Eugene Braunwald¹, and Marc S. Sabatine¹

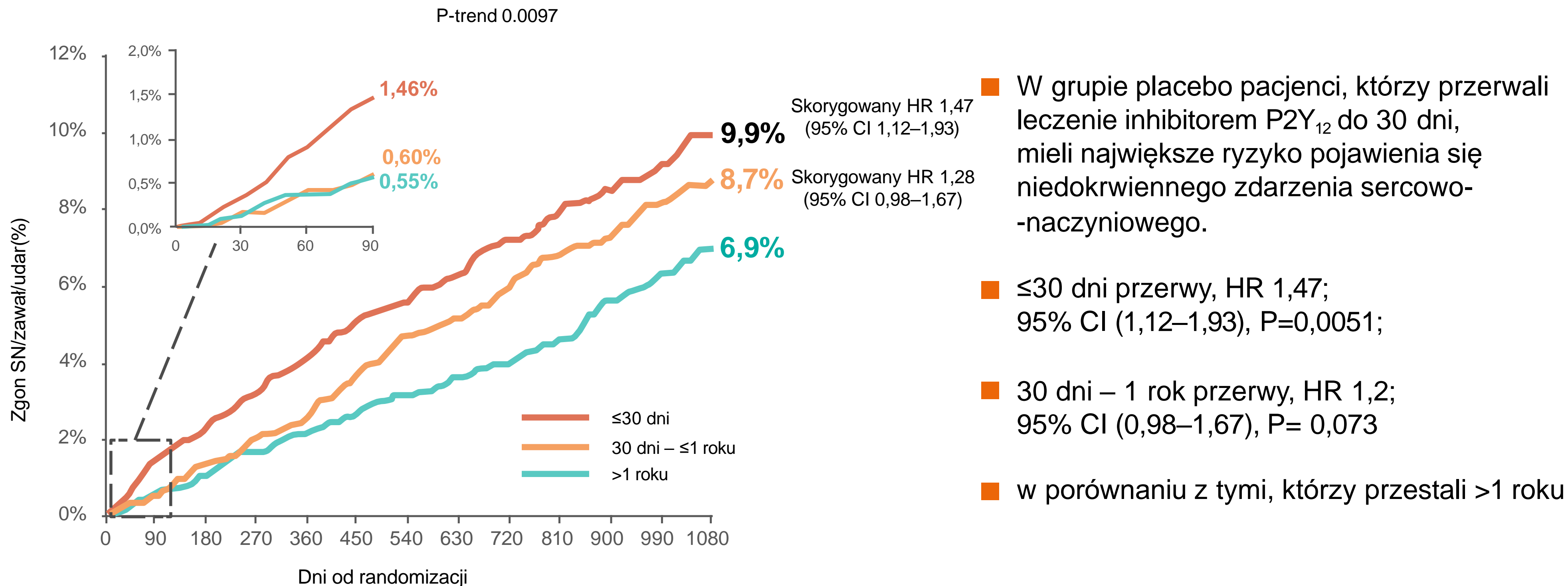
Charakterystyka populacji

Cecha	≤30 dni (n = 7181)	>30 dni do 1 roku (n = 6501)	>1 roku (n = 5079)	wartość p
Dane demograficzne				
Wiek – lata życia, średnia (IQR)	65 (58–71)	65 (59–71)	66 (59–71)	<0,001
Kobiety (%)	22	23	23	0,054
Rasa biała ^a (%)	82	91	91	<0,001
Masa ciała – kg, średnia (IQR)	28 (25–31)	28 (25–31)	28 (25–31)	0,070
Charakterystyka kliniczna				
Nadciśnienie tętnicze (%)	78	76	76	0,012
Hipercholesterolemia (%)	80	76	77	<0,001
Aktualne palenie tytoniu (%)	17	16	17	0,27
Cukrzyca (%)	33	30	31	<0,001
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (%)	68	60	58	<0,001
Zabieg PCI w wywiadzie (%)	92	87	87	<0,001
>1 zawał w wywiadzie (%)	16	16	16	0,84
Klirens kreatyniny < 60 mL/min (%) ^b	22	22	23	0,41
Region				
Zachodnia Europa (%)	24	34	38	<0,001
Wschodnia Europa (%)	25	30	29	<0,001
Północna Ameryka (%)	28	16	13	<0,001
Południowa Ameryka (%)	7	12	12	<0,001
Azja/Pacyfik (%)	17	8	7	<0,001
Zdarzenie kwalifikujące				
Lata od zawału – mediana (IQR)	16 (13–24)	19 (15–23)	29 (25–32)	<0,001
STEMI (%)	55	55	56	0,77
NSTEMI (%)	41	42	40	0,77
Typ zawału nieznan (%)	4	4	4	0,77

^a Deklaracja pacjenta.

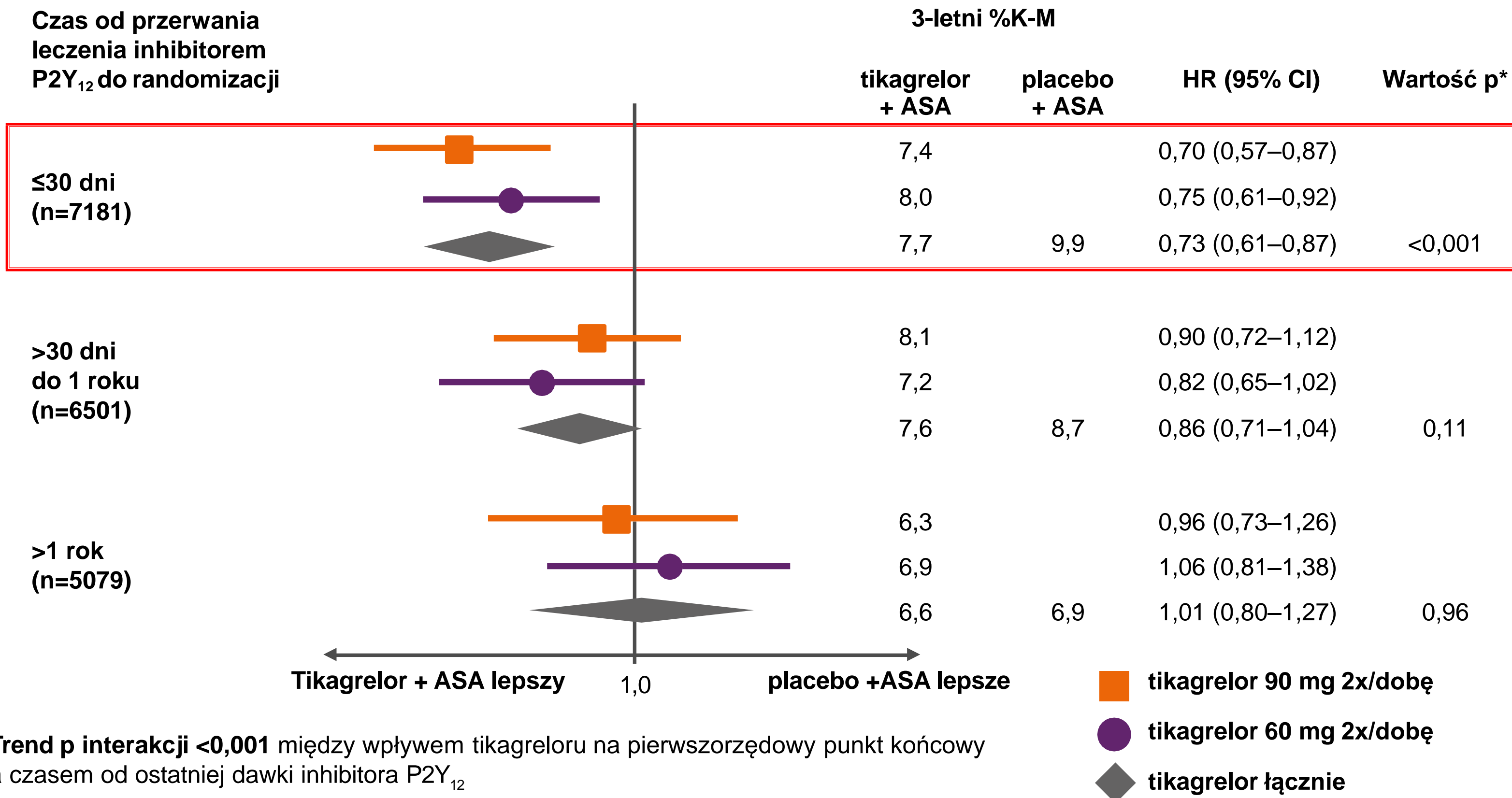
^b Oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej obliczono za pomocą równania Modyfikacja Diety w Chorobie Nerek (MDRD). Bonaca MP et al. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1133–1142.

Największe ryzyko pojawienia się zdarzenia niedokrwiennego obserwowano do 30 dni od przerwania terapii DAPT (dane z grupy placebo)



PEGASUS-TIMI 54:

25% redukcja pierwszorzędownego punktu końcowego - jeżeli czas od przerwania DAPT po zawale po 12 miesiącach jest ≤ 30 dni

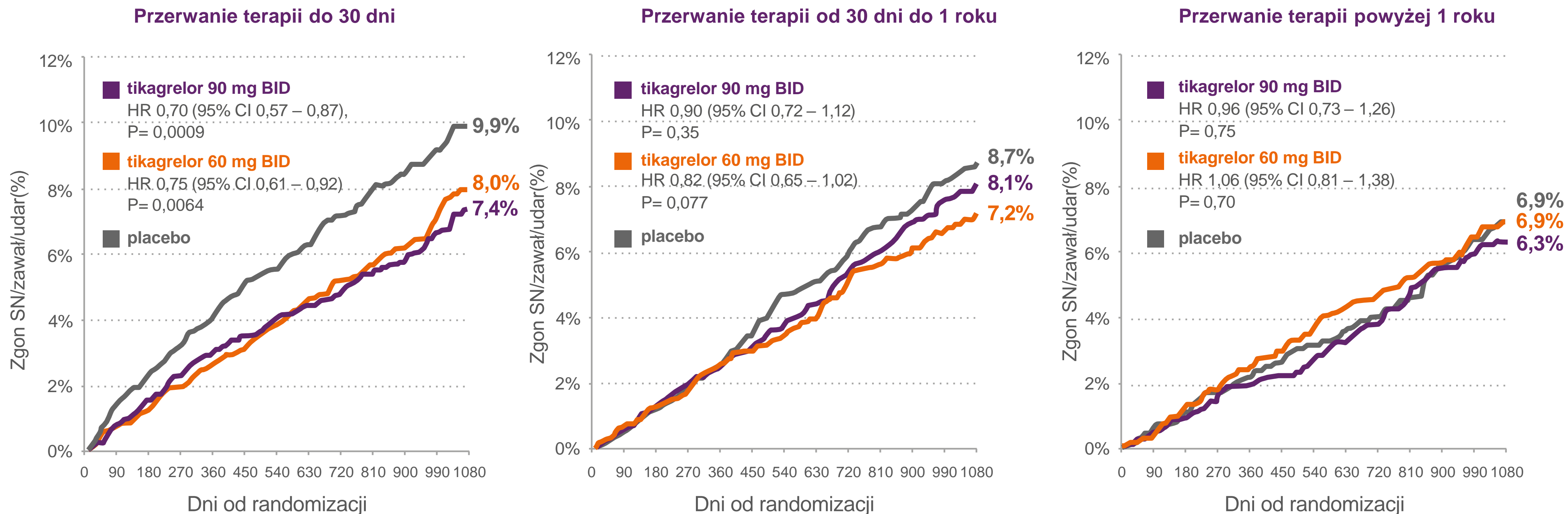


ASA – kwas acetylosalicylowy,

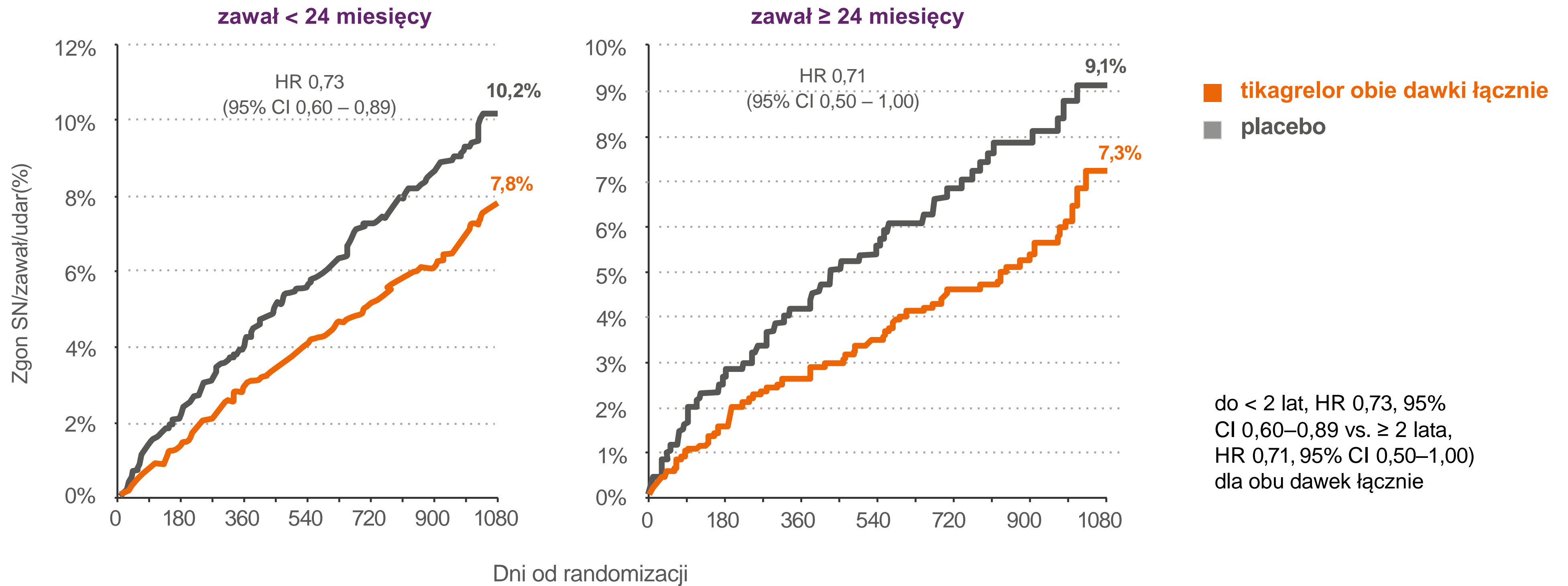
*Zaplanowana z góry analiza eksploracyjna w podgrupach. Obserwacje należy traktować jako źródło hipotez. CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; K-M = Kaplana-Meiera; SN = sercowo-naczyniowy; Bonaca M. P. et al. Eur Heart J. 2016;37:1133–1142.

Największe korzyści odnoszą pacjenci, jeżeli czas od przerwania DAPT po zawale po 12 miesiącach jest ≤ 30 dni

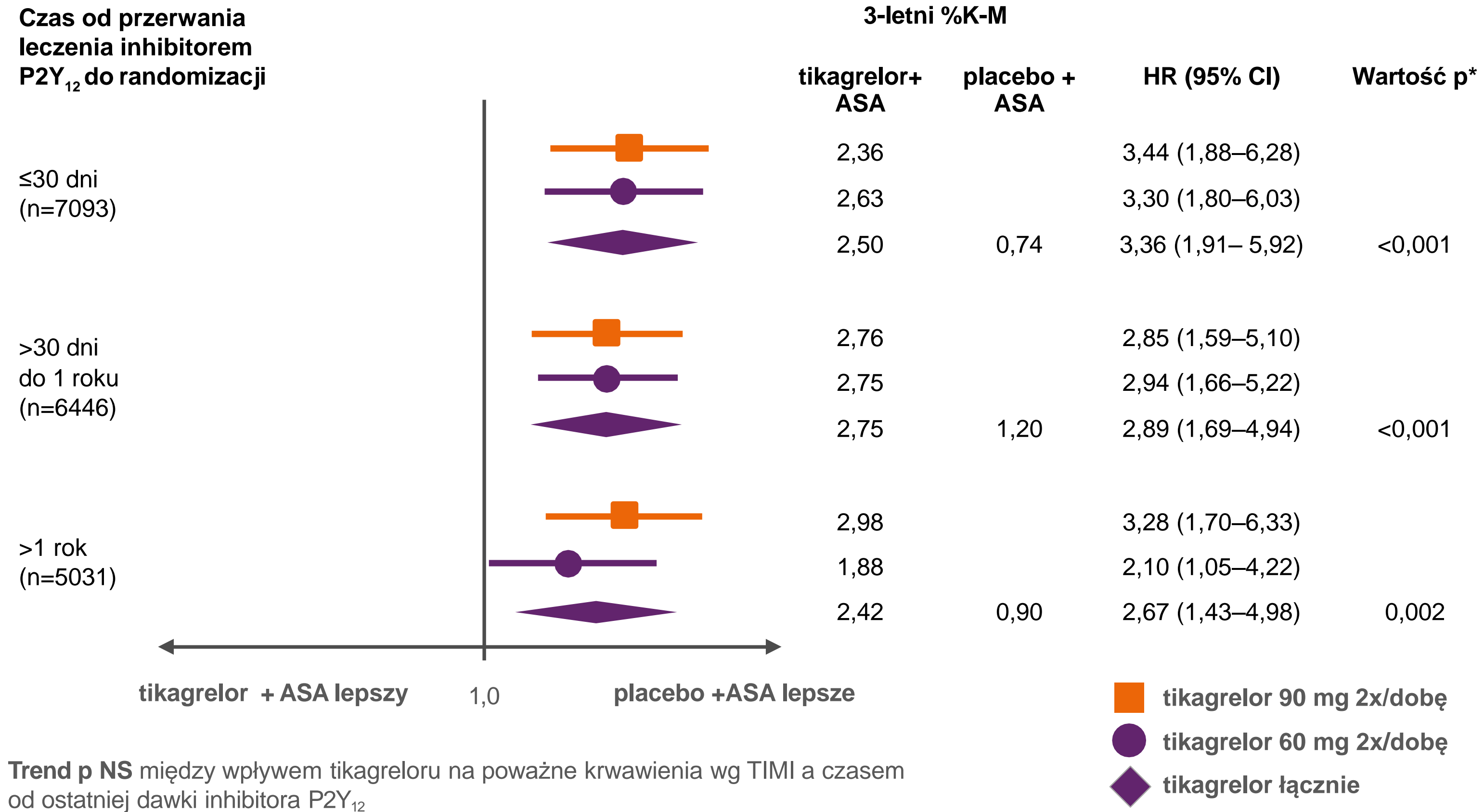
Wystąpienie punktu końcowego (zgon SN / zawał / udar) w zależności od czasu od odstawienia inhibitora P2Y₁₂



Korzyść u pacjentów do 30 dni od zaprzestania leczenia P2Y₁₂ była podobna, niezależna od czasu po przebytych zawale serca



Wpływ tikagreloru na poważne krwawienie wg TIMI był niezależny od czasu od odstawienia inhibitora ADP



ASA – kwas acetylosalicylowy,

*Zaplanowana z góry analiza eksploracyjna w podgrupach. Obserwacje należy traktować jako źródło hipotez. CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; K-M = Kaplana-Meiera; NS = nieistotne statystycznie; Bonaca M. P. et al. *Eur Heart J.* 2016;37:1133–1142.

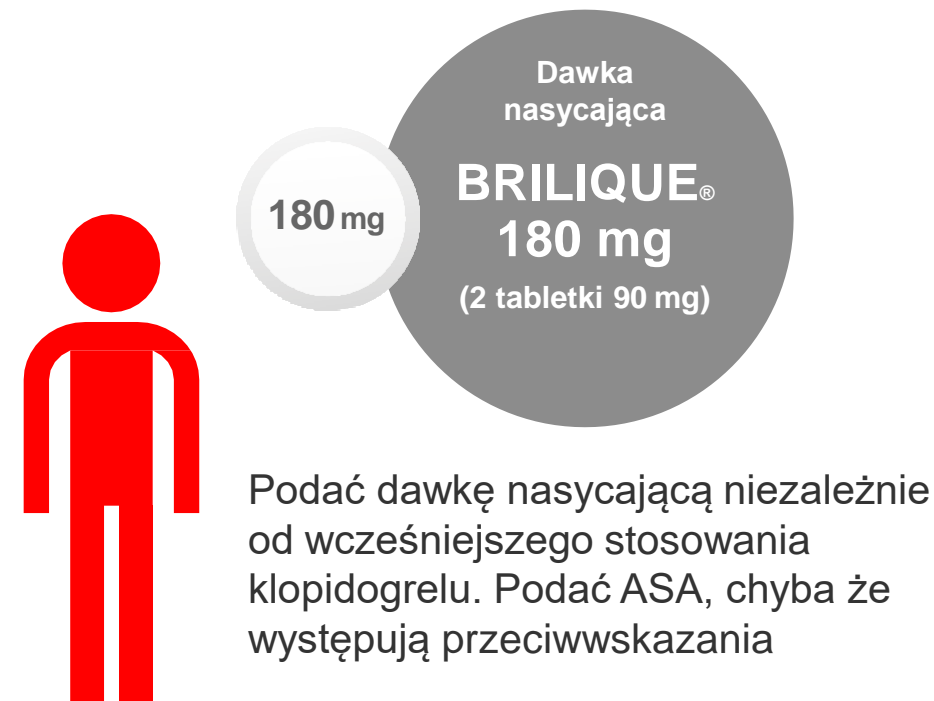
Największa korzyść odnoszona jest przez pacjentów po zawale serca przy kontynuacji terapii DAPT bez przerwy po upływie 12 miesięcy od zdarzenia

- Największe ryzyko pojawienia się zdarzenia niedokrwiennego mają pacjenci, którzy przerwali terapię do 30 dni, a następnie pacjenci, którzy mieli przerwę w terapii do roku
- Ryzyko pojawienia się poważnego krwawienia jest niezależne od czasu wdrożenia terapii DAPT po dyskontynuacji 12-miesięcznego DAPT po zawale serca
- **Tikagrelor 60 mg + ASA redukuje ryzyko względne pojawienia się MACE o 25% u pacjentów, którzy mieli przerwę w terapii DAPT \leq 30 dni po zawale mięśnia sercowego**

BRILIQUE® jest lekiem z wyboru u pacjentów z OZW* i zapewnia długotrwałe korzyści u pacjentów po zawale z wysokim ryzykiem SN**, 1-4

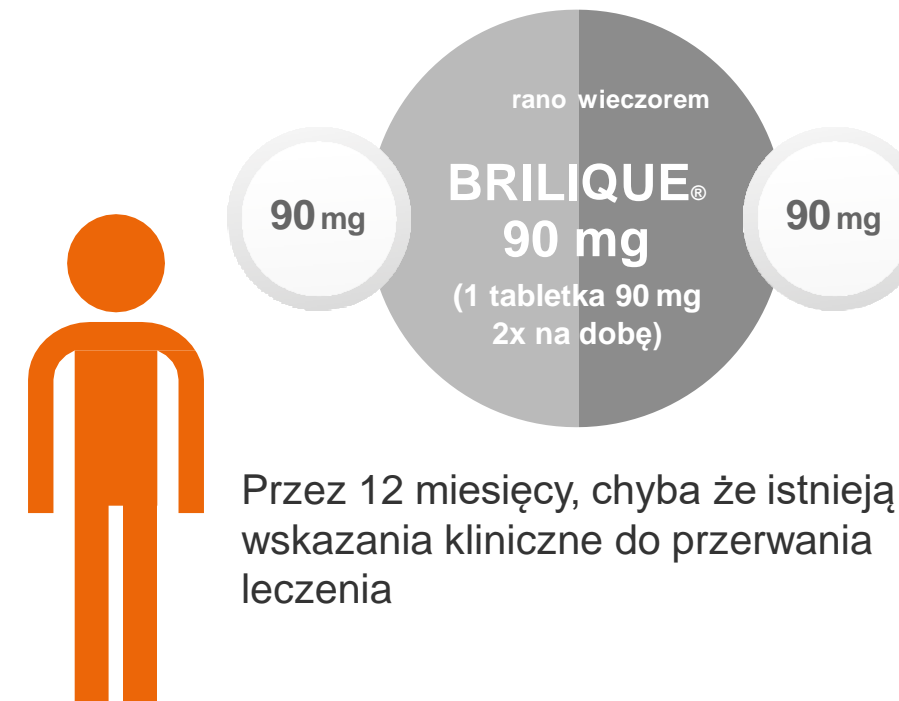
LECZENIE POCZĄTKOWE

Pacjenci z OZW otrzymują dawkę nasycającą 180 mg preparatu BRILIQUE®



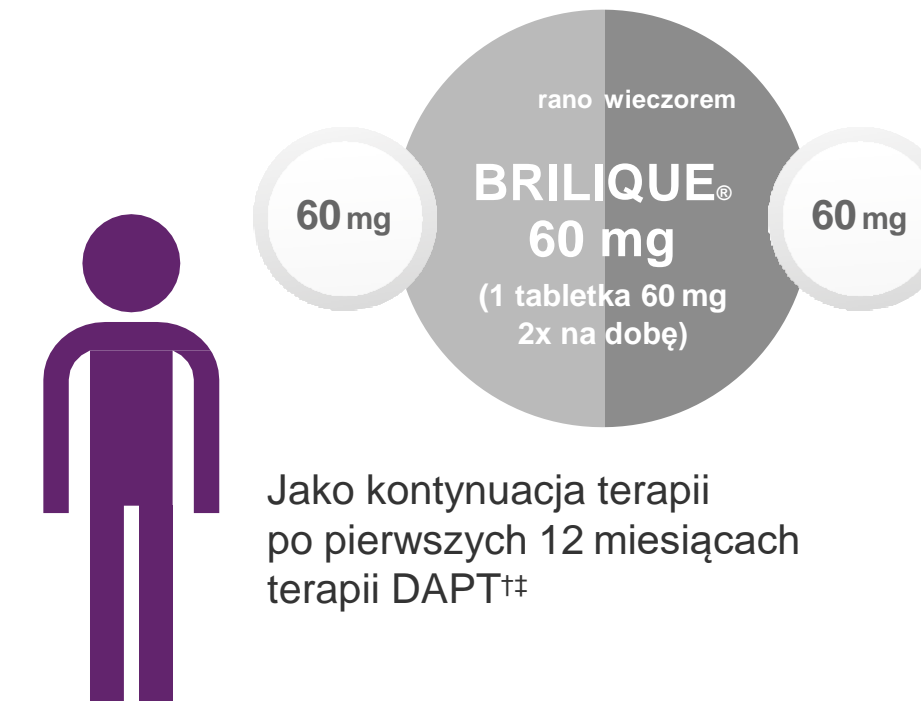
LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Pacjenci z OZW otrzymują 90 mg 2x/dobę plus ASA w niskiej dawce maksymalnie przez 12 miesięcy



KONTYNUACJA

Pacjenci po zawale z wysokim ryzykiem incydentów niedokrwiennych*** (ale bez wysokiego ryzyka krwawienia), którzy tolerowali terapię DAPT, kontynuują leczenie dawką 60 mg 2x/dobę plus ASA w niskiej dawce po pierwszych 12 miesiącach



EPIZOD OZW

PIERWSZE 12 MIESIĘCY

KOLEJNE 36 MIESIĘCY†

* Ukierunkowana aktualizacja wytycznych ESC 2017 dotycząca terapii DAPT w chorobie wieńcowej, opracowana we współpracy z EACTS (European Heart Journal 2017 -doi:10.1093/eurheartj/ehx419). www.escardio.org/guidelines

** Pacjenci w wieku ≥ 50 lat z wcześniejszym zawałem w wywiadzie w ciągu ostatnich 1-3 lat i ≥ 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych o podłożu miażdżycowym (wiek ≥ 65 lat, >1 zawał w wywiadzie, choroba wielonaczyniowa, cukrzyca wymagająca farmakoterapii, przewlekła nieschyłkowa niewydolność nerek zdefiniowana wg CrCl <60 ml/min);

*** Zalecenia ESC 2019 dot. rozpoznawania i leczenia PZW – Knuuti i wsp. *European Heart Journal* 2019.

† Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Brilique po 3 latach długotrwałego leczenia są ograniczone;

‡ Albo początek leczenia w okresie ≤ 2 lat od zawału lub ≤ 1 roku od wcześniejszego leczenia inhibitorem receptora P2Y₁₂