



# SUBPOPULACJE PACJENTÓW

# Subpopulacja pacjentów z MVD (choroba wielonaczyniowa tętnic wieńcowych)

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

VOL. 71, NO. 5, 2018

© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

PUBLISHED BY ELSEVIER

## Ticagrelor for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events in Patients With Multivessel Coronary Disease



Sameer Bansilal, MD, MS,<sup>a</sup> Marc P. Bonaca, MD, MPH,<sup>b</sup> Jan H. Cornel, MD, PhD,<sup>c</sup> Robert F. Storey, MD,<sup>d</sup> Deepak L. Bhatt, MD, MPH,<sup>b</sup> Ph. Gabriel Steg, MD,<sup>e,f</sup> Kyungah Im, PhD,<sup>b</sup> Sabina A. Murphy, MPH,<sup>b</sup> Dominick J. Angiolillo, MD, PhD,<sup>g</sup> Robert G. Kiss, MD,<sup>h</sup> Alexander N. Parkhomenko, MD, PhD,<sup>i</sup> Jose Lopez-Sendon, MD, PhD,<sup>j</sup> Daniel Isaza, MD,<sup>k</sup> Assen Goudev, MD, DSc,<sup>l</sup> Frederic Kontny, MD, PhD,<sup>m,n</sup> Peter Held, MD, PhD,<sup>o</sup> Eva C. Jensen, MD, PhD,<sup>o</sup> Eugene Braunwald, MD,<sup>b</sup> Marc S. Sabatine, MD, MPH,<sup>b</sup> A.J. Oude Ophuis, MD, PhD<sup>c,p</sup>

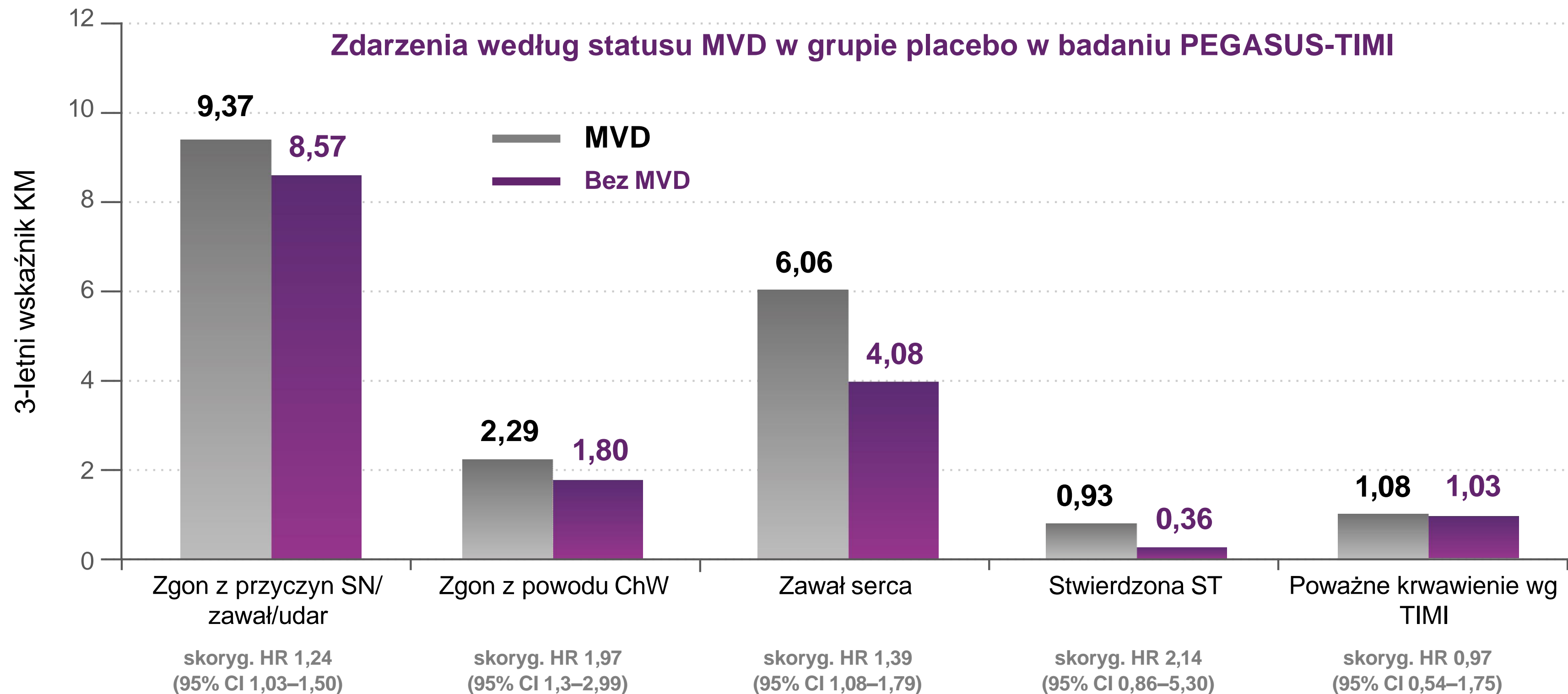
# Charakterystyka subpopulacji:

**MVD: obecność > 50% zwężenia w 2 lub więcej głównych naczyniach wieńcowych,  
12 558 pacjentów z MVD w badaniu PEGASUS (59,4%)**

	<b>MVD (n = 12 558)</b>	<b>Bez MVD (n = 8600)</b>	<b>Wartość p</b>
Wiek w latach	63 (57-70)	68 (62-73)	<0,0001
Mężczyźni	10 149 (81,0)	5951 (69,2)	<0,0001
Rasa kaukaska	10 746 (85,6)	7579 (88,1)	<0,0001
Cukrzyca	3480 (27,7)	3324 (38,7)	<0,0001
Nadciśnienie	9603 (76,5)	6800 (79,1)	<0,0001
Hiperlipidemia	9881 (78,7)	6359 (74,0)	<0,0001
Palenie tytoniu	2322 (18,5)	1212 (14,1)	<0,0001
eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2630 (21,2)	2218 (26,1)	<0,0001
Zastoinowa niewydolność serca	2199 (17,5)	2025 (23,5)	<0,0001
Choroba tętnic obwodowych	736 (5,9)	407 (4,7)	<0,0001
Zawał serca: STEMI	6897 (55,0)	4432 (51,6)	<0,0001
Uprzednie CABG	858 (6,8)	117 (1,4)	<0,0001
Uprzednie PCI	11 679 (93,0)	5888 (68,5)	<0,0001

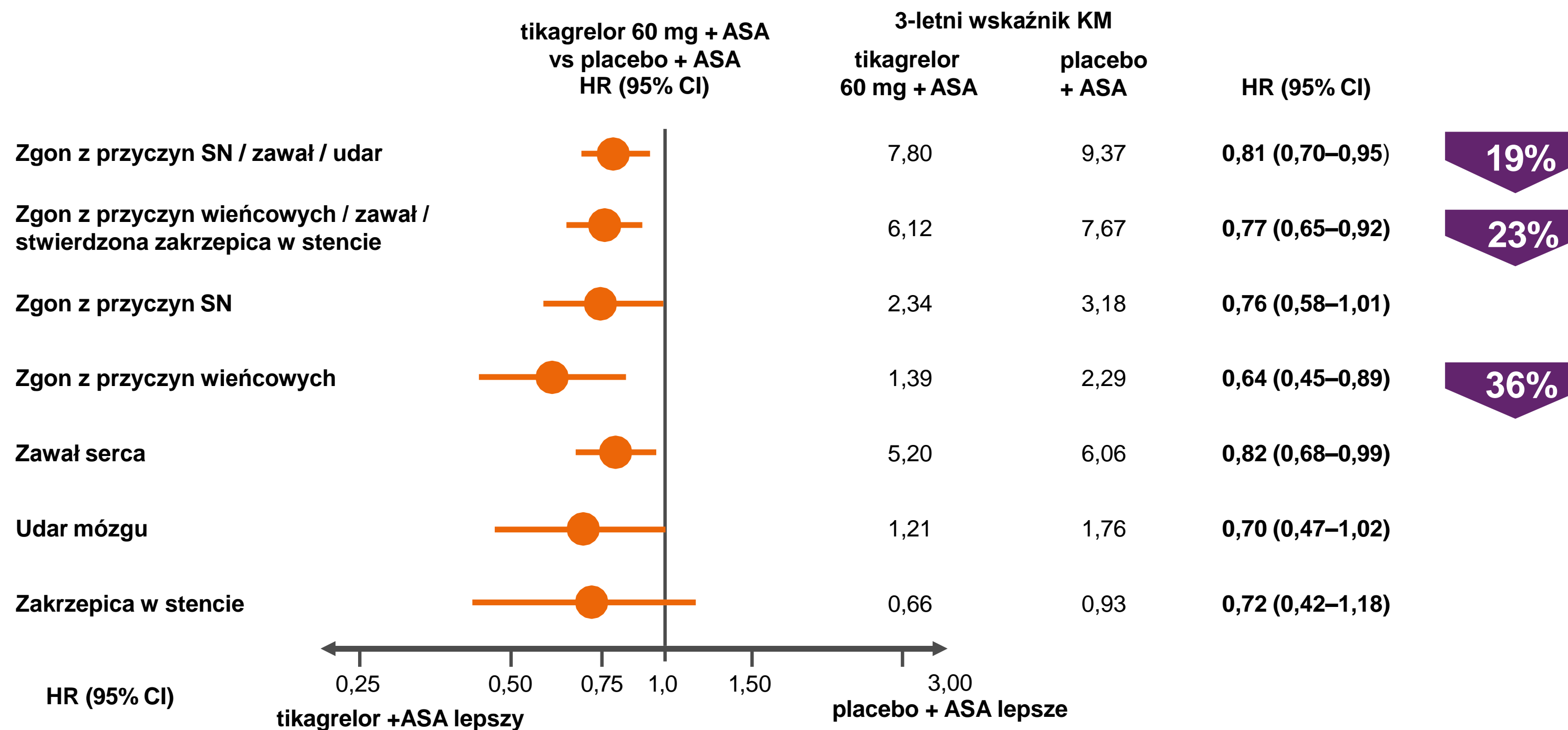
- W ocenie wyjściowej pacjenci z MVD byli młodsi, częściej płci męskiej
- Cukrzyca i pogorszenie czynności nerek występowały rzadziej niż u osób bez MVD

# Ryzyko występowania incydentów niedokrwieniowych po zawale jest większe u pacjentów z MVD niż u pacjentów bez MVD



**W grupie placebo u pacjentów z MVD występowało większe ryzyko zdarzeń SN, lecz nie występowało podwyższone ryzyko poważnych krwawień wg TIMI (vs pacjenci bez MVD)**

**Tikagrelor 60 mg: 19% redukcja ryzyka zgonu SN / zawału serca / udaru**  
**23% redukcja zgonu z przyczyn wieńcowych / zawału / stwierdzonej zakrzepicy w stencie**  
**36% redukcja ryzyka zgonu z przyczyn wieńcowych u pacjentów z MVD**



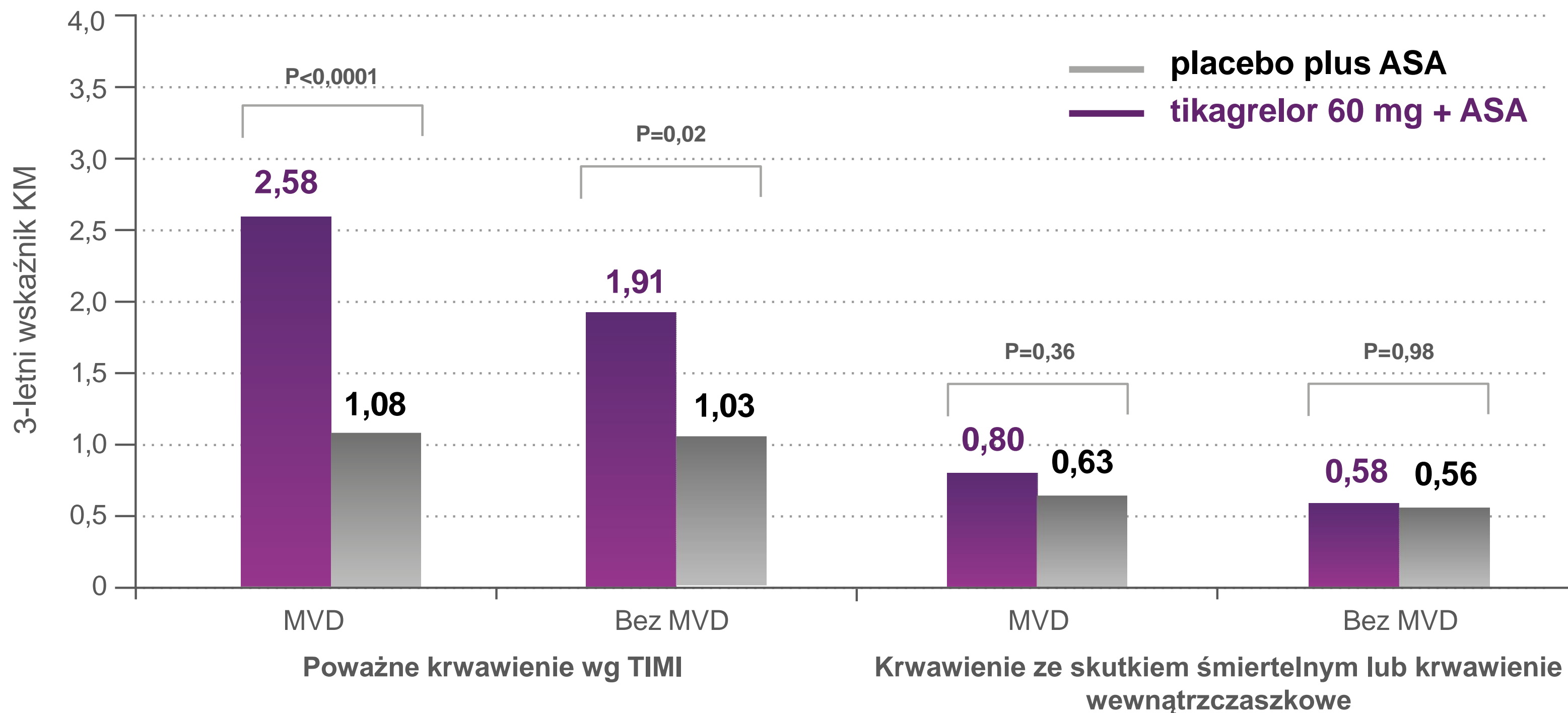
MVD – rozsiana choroba wielonaczyniowa tętnic wieńcowych, ASA – kwas acetylosalicylowy

Wyniki tej analizy dodatkowej należy zawsze omawiać w kontekście opublikowanych danych dotyczących podstawowego badania PEGASUS-TIMI 54

Bansilal S et al. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:489–496

# U pacjentów z MVD i bez MVD nie wystąpił istotny wzrost ryzyka krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień ze skutkiem śmiertelnym w grupie tikagreloru 60 mg\*

## Wyniki dotyczące MVD w badaniu PEGASUS: bezpieczeństwo tikagreloru 60 mg



MVD – rozsiana choroba wielonaczyniowa tętnic wieńcowych, ASA – kwas acetylosalicylowy

\*Tikagrelor 60 mg + ASA vs. ASA w monoterapii Bansilal S et al. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:489–496

## Wnioski

- Pacjenci po zawale z MVD mają większe ryzyko pojawienia się MACE niż pacjenci bez MVD
- Tikagrelor 60 mg + ASA redukuje ryzyko pojawienia się MACE vs placebo bez zwiększania krwawień zakończonych zgonem i śródczaszkowych, niezależnie od występowania MVD
- **Tikagrelor 60 mg + ASA redukuje ryzyko:**
  - **MACE o 19%**
  - **zdarzeń wieńcowych o 23%**
  - **zgonów z powodu choroby wieńcowej o 36%**

MACE – major adverse clinical effects – ciężkie zdarzenia niedokrwienne

MVD – rozsiana choroba wielonaczyniowa tętnic wieńcowych, ASA – kwas acetylosalicylowy

# Subpopulacja pacjentów z cukrzycą

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2016 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION  
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 67, NO. 23, 2016  
ISSN 0735-1097/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>

## Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54



Deepak L. Bhatt, MD, MPH,<sup>a</sup> Marc P. Bonaca, MD, MPH,<sup>a</sup> Sameer Bansilal, MD, MS,<sup>b</sup>  
Dominick J. Angiolillo, MD, PhD,<sup>c</sup> Marc Cohen, MD,<sup>d</sup> Robert F. Storey, MD,<sup>e</sup> Kyungah Im, PhD,<sup>a</sup>  
Sabina A. Murphy, MPH,<sup>a</sup> Peter Held, MD, PhD,<sup>f</sup> Eugene Braunwald, MD,<sup>a</sup> Marc S. Sabatine, MD, MPH,<sup>a</sup>  
Ph. Gabriel Steg, MD<sup>g</sup>



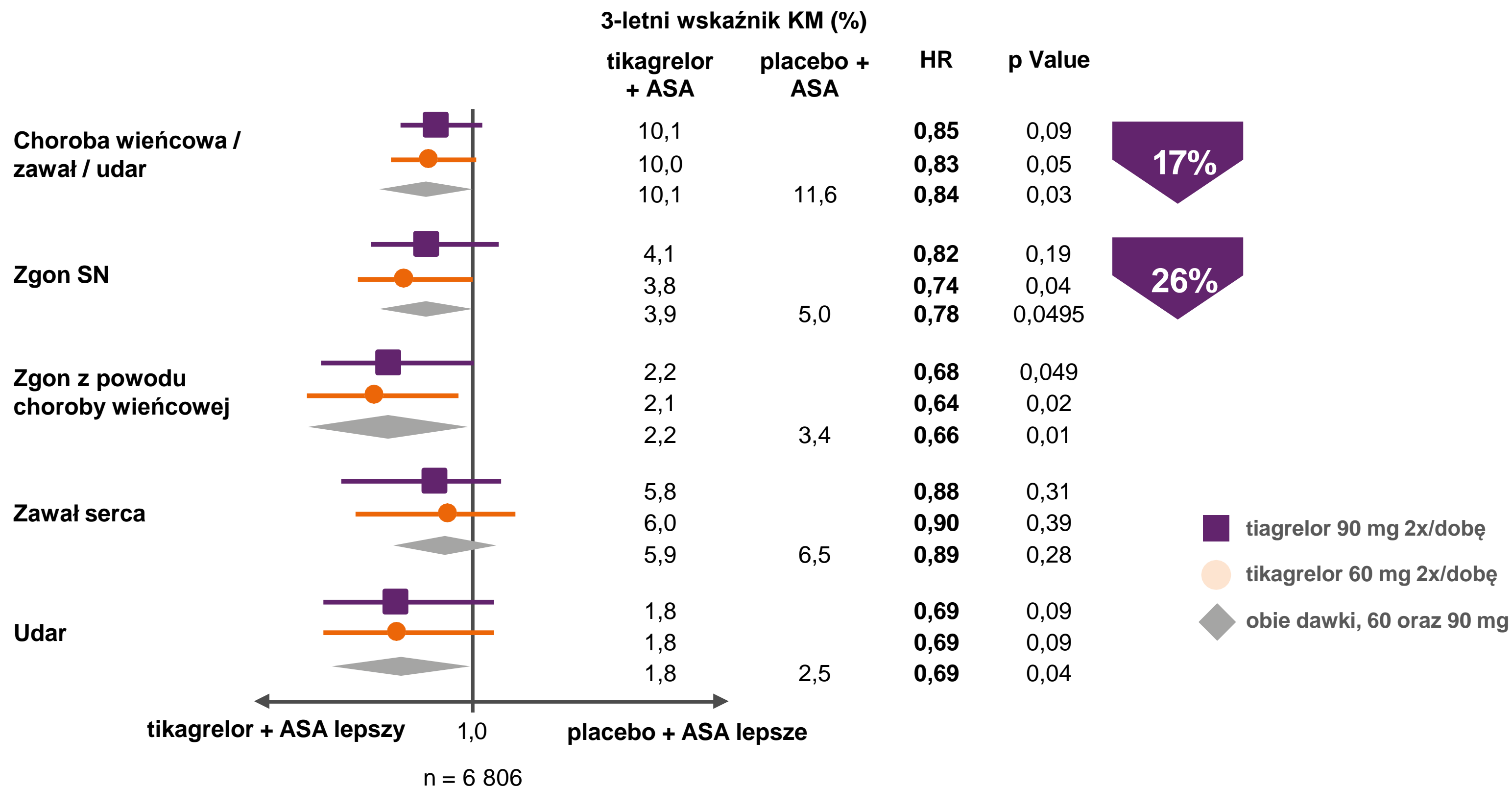
## Charakterystyka subpopulacji pacjentów z cukrzycą

- Analizowano ryzyko zdarzeń SN u pacjentów z cukrzycą (n = 6 806) oraz bez cukrzycy (n = 14 355) w badaniu PEGASUS-TIMI 54, interakcję pomiędzy populacją z i bez cukrzycy oraz redukcję zdarzeń niedokrwiennych i krwotocznych przy terapii tikagrelorem w dawce 60 i 90 mg
- **Pacjenci z cukrzycą mieli wyższy odsetek zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy**
- **Ryzyko pojawienia się MACE w grupie placebo wynosiło 11,6% u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z 7,8% u pacjentów bez cukrzycy skorygowane HR 1,45 (95% CI: 1,22 do 1,73; p < 0,001)**
- **Wskaźnik zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniósł ok. 5% dla populacji z cukrzycą w porównaniu z 2,6% dla populacji bez cukrzycy**

# Skuteczność w populacji cukrzycowej

Tikagrelor 60 mg redukuje o 17% ryzyko MACE, o 26% ryzyko zgonu SN vs placebo w 3-letnim okresie obserwacji

Tikagrelor 60 mg (n = 2 308) vs placebo (n = 2 257) dodany do ASA u pacjentów z cukrzycą w badaniu PEGASUS TIMI-54 zredukował ryzyko pojawienia się następujących punktów końcowych



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

Bhatt DL et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients: from the PEGASUS-TIMI 54 trial Am Coll Cardiol, 2016.

## Wnioski

- U pacjentów z cukrzycą z wcześniejszym zawałem serca dodanie tikagreloru do ASA znacznie zmniejsza ryzyko nawracających zdarzeń niedokrwiennej, w tym zgonów SN, zgonów niezależnie od przyczyny oraz zgonów z powodu choroby niedokrwiennej
- U pacjentów z cukrzycą otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg 2 x na dobę + ASA odnotowano:
  - 17% redukcję ryzyka pojawienia się MACE,**
  - 26% redukcję zgonów SN oraz**
  - 36% redukcję zgonów z powodu choroby wieńcowej**
- Względne zmniejszenie ryzyka częstości zgonów z przyczyn SN, zawału serca lub udaru po 3 latach dla tikagreloru w dawce 60 mg 2x na dobę +ASA vs placebo + ASA było spójne dla pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy

## Wnioski

- Pacjenci z cukrzycą byli bardziej narażeni na ryzyko zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w ciągu 3 lat. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE dla tikagreloru 60 mg 2 x na dobę + ASA było liczbowo większe u pacjentów z cukrzycą (1,6%) niż u pacjentów bez cukrzycy (1,1%)
- Zwiększone ryzyko poważnego krwawienia wg TIMI u pacjentów po zawale mięśnia sercowego w wywiadzie dla tikagreloru w dawce 60 mg 2 x na dobę vs placebo (+ ASA w obu ramionach) były podobne u pacjentów z cukrzycą jak i bez cukrzycy
- U pacjentów z cukrzycą wskaźnik śmiertelnych lub śródczaszkowych krwawień był mniejszy niż 1% i porównywalny pomiędzy tikagrelorem 60 mg 2 x dziennie a placebo (+ ASA w obu ramionach)

# Analiza pacjentów w zależności od typu zawału serca

## ORIGINAL RESEARCH



### Reduction in Subtypes and Sizes of Myocardial Infarction With Ticagrelor in PEGASUS–TIMI 54

Marc P. Bonaca, MD, MPH; Stephen D. Wiviott, MD; David A. Morrow, MD, MPH; P. Gabriel Steg, MD; Christian Hamm, MD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Robert F. Storey, MD; Marc Cohen, MD; Julia Kuder, BS; KyungAh Im, PhD; Giulia Magnani, MD; Andrzej Budaj, MD; José C. Nicolau, MD; Alexander Parkhomenko, MD; José López-Sendón, MD; Mikael Dellborg, MD; Rafael Diaz, MD; Frans Van de Werf; Ramón Corbalán, MD; Assen Goudev, MD; Eva C. Jensen, MD; Per Johanson, MD; Eugene Braunwald, MD; Marc S. Sabatine, MD, MPH

**Background**—Ticagrelor reduced cardiovascular death, myocardial infarction (MI), or stroke in patients with prior MI in PEGASUS–TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events [eg, Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke] in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin). MI can occur in diverse settings and with varying severity; therefore, understanding the types and sizes of MI events prevented is of clinical importance.

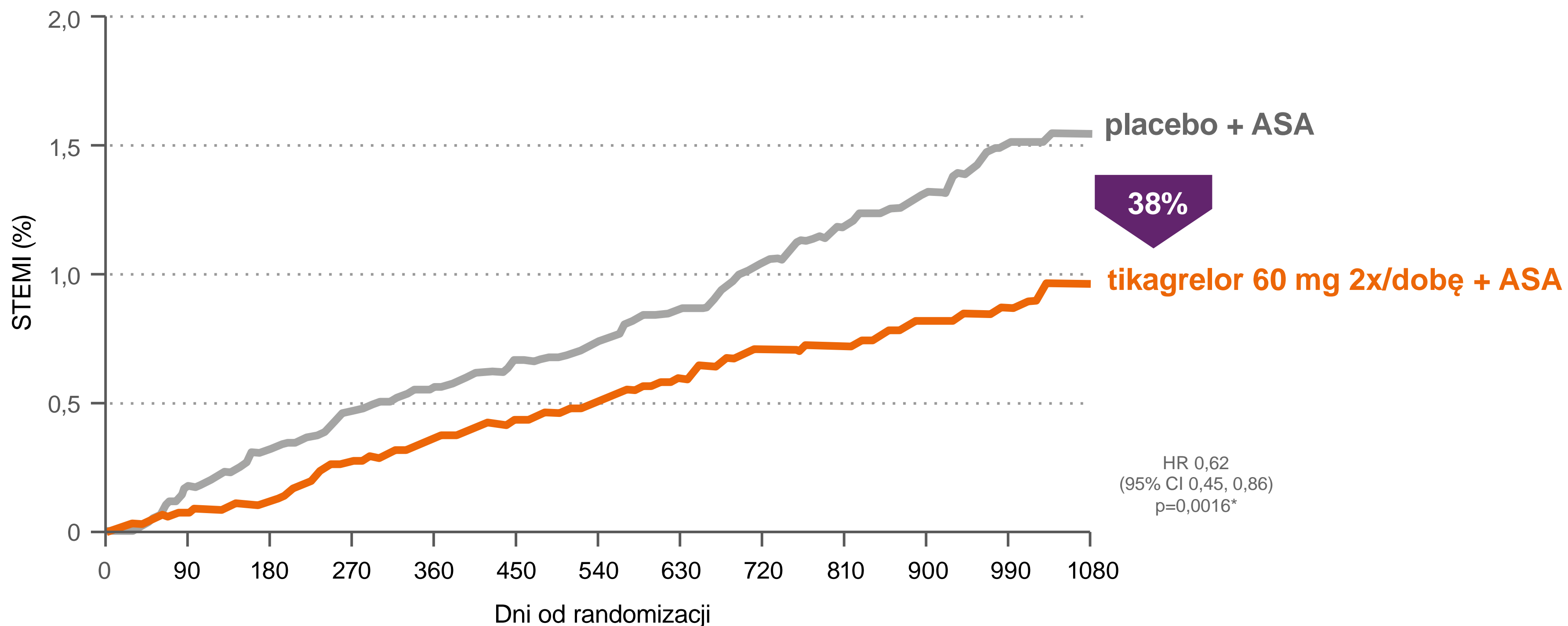
**Methods and Results**—MIs were adjudicated by a blinded clinical events committee and categorized by subtype and fold elevation of peak cardiac troponin over the upper limit of normal. A total of 1042 MIs occurred in 898 of the 21 162 randomized patients over a median follow-up of 33 months. The majority of the MIs (76%) were spontaneous (Type 1), with demand MI (Type 2) and stent thrombosis (Type 4b) accounting for 13% and 9%, respectively; sudden death (Type 3), percutaneous coronary intervention–related (Type 4a) and coronary artery bypass graft–related (Type 5) each accounted for <1%. Half of MIs (520, 50%) had a peak troponin  $\geq 10\times$  upper limit of normal and 21% of MIs (220) had a peak troponin  $\geq 100\times$  upper limit of normal. A total of 21% (224) were ST-segment–elevation MI STEMI. Overall ticagrelor reduced MI (4.47% versus 5.25%, hazard ratio 0.83, 95% confidence interval 0.72–0.95,  $P=0.0055$ ). The benefit was consistent among the subtypes, including a 31% reduction in MIs with a peak troponin  $\geq 100\times$  upper limit of normal (hazard ratio 0.69, 95% confidence interval 0.53–0.92,  $P=0.0096$ ) and a 40% reduction in ST-segment elevation MI (hazard ratio 0.60, 95% confidence interval 0.46–0.78,  $P=0.0002$ ).

**Conclusions**—In stable outpatients with prior MI, the majority of recurrent MIs are spontaneous and associated with a high biomarker elevation. Ticagrelor reduces the MI consistently among subtypes and sizes including large MIs and ST-segment elevation MI.

## Charakterystyka pacjentów wg podtypów zawałów serca

- Zawały serca były oceniane i klasyfikowane według podtypu i wg troponiny sercowej powyżej górnej granicy normy.
- Łącznie było 1 042 zawałów serca u 898 z 21 162 zrandomizowanych pacjentów w okresie obserwacji o medianie wynoszącej 33 miesiące.
- Większość zawałów serca (76%) była spontaniczna (typ 1).
- 21% (224) to był zawał STEMI.

# Tikagrelor 60 mg u pacjentów po zawale serca w populacji PEGASUS-TIMI 54 redukuje ryzyko zawału STEMI o 38% vs placebo



ASA – kwas acetylosalicylowy

\*Analiza eksploracyjna w podgrupach. Obserwacje należy traktować jako źródło hipotez. CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; STEMI = zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST; Bonaca M. P. i wsp. J Am Heart Assoc. 2018

Bonaca MP et al. Reduction in Subtypes and Sizes of Myocardial Infarction With Ticagrelor in PEGASUS-TIMI 54. J Am Heart Assoc. 2018

BRIL/20/05/02\_adv

# Subpopulacja pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (PAD)

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2016 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION  
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 67, NO. 23, 2016  
ISSN 0735-1097/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524>

## Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease



Marc P. Bonaca, MD, MPH,<sup>a</sup> Deepak L. Bhatt, MD, MPH,<sup>a</sup> Robert F. Storey, MD,<sup>b</sup> Ph. Gabriel Steg, MD,<sup>c</sup> Marc Cohen, MD,<sup>d</sup> Julia Kuder, MS,<sup>a</sup> Erica Goodrich, MS,<sup>a</sup> José C. Nicolau, MD, PhD,<sup>e</sup> Alexander Parkhomenko, MD,<sup>f</sup> José López-Sendón, MD,<sup>g</sup> Mikael Dellborg, MD,<sup>h</sup> Anthony Dalby, MD,<sup>i</sup> Jindřich Špinar, MD,<sup>j</sup> Philip Aylward, MD,<sup>k</sup> Ramón Corbalán, MD,<sup>l</sup> Maria Teresa B. Abola, MD,<sup>m</sup> Eva C. Jensen, MD, PhD,<sup>n</sup> Peter Held, MD, PhD,<sup>n</sup> Eugene Braunwald, MD,<sup>a</sup> Marc S. Sabatine, MD, MPH<sup>a</sup>



## Charakterystyka populacji PAD w badaniu PEGASUS-TIMI 54

- U wszystkich pacjentów w ocenie wyjściowej gromadzono dane na temat występowania PAD (n = 404 placebo, n = 360 tikagrelor 60 mg)<sup>1</sup>
- U pacjentów z PAD po zawale serca musiał również występować dodatkowy czynnik ryzyka<sup>2</sup>:
  - wiek  $\geq$  65 lat
  - cukrzyca wymagająca leczenia
  - drugi wcześniejszy zawał
  - wielonaczyniowa choroba wieńcowa
  - przewlekła niewydolność nerek, klirens kreatyniny  $<$  60 ml/min

**W populacji PAD stosując tikagrelor 60 mg + ASA  
zmniejsza się ryzyko wystąpienia MACE o 31%, zgonów SN o 53%,  
zgonu z dowolnej przyczyny o 48% vs placebo + ASA**

Punkt końcowy, n (%)	Placebo (n=404)	Tikagrelor 60 mg 2x/dobę (n=368)	Tikagrelor 60 mg 2x/dobę vs. placebo HR (95% CI)	
Zgon z przyczyn SN, zawał serca lub udar mózgu	71 (19,3)	47 (14,1)	0,69 (0,47–0,99) p=0,045*	<b>31% RRR, NNT 19</b>
Zgon z przyczyn SN	34 (9,6)	15 (4,2)	0,47 (0,25–0,86) p=0,014*	<b>53% RRR, NNT 18</b>
Zgon z dowolnej przyczyny	51 (14,0)	25 (8,2)	0,52 (0,32–0,84) p=0,0074*	<b>48% RRR, NNT 17</b>
Udar mózgu	17 (4,0)	8 (2,9)	0,49 (0,21–1,14) p=0,097*	
Udar niedokrwienny	16 (3,7)	8 (2,9)	0,52 (0,22–1,22) p=0,13*	

PAD – choroba tętnic obwodowych, ASA – kwas acetylosalicylowy

\*Analiza eksploracyjna w podgrupach. Obserwacje należy traktować jako źródło hipotez. Przedstawiono 3-letnią częstość występowania wg Kaplana-Meiera.  
CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; PAD = choroba tętnic obwodowych; SN = sercowo-naczyniowy; Bonaca MP. et al. J Am Coll Cardiol.2016;67:2719–2728.

## Brak różnicy w krwawieniach poważnych, łącznie poważnych i niewielkich oraz nieodwracalnych

Punkt końcowy, n (%)	Placebo (n=399)	Tikagrelor 60 mg 2x / dobę (n=363)	Tikagrelor 60 mg 2x / dobę vs placebo HR (95% CI)
Poważne krwawienie wg TIMI	4 (1,6)	4 (1,6)	1,18 (0,29–4,70) p=0,82*
Poważne lub niewielkie (inne) krwawienie wg TIMI	6 (2,2)	7 (3,2)	1,36 (0,46–4,05) p=0,58*
Krwotok śródczaszkowy** lub śmiertelne krwawienie	3 (1,3)	0 (–)	–

\*Analiza eksploracyjna w podgrupach. Obserwacje należy traktować jako źródło hipotez. \*\*Krwotok śródczaszkowy bez względu na rodzaj. Przedstawiono 3-letnią częstość występowania wg Kaplana-Meiera. CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; PAD = choroba tętnic obwodowych; Bonaca MP. et al. *J Am Coll Cardiol*.2016;67:2719–2728.

## Wnioski

- Wśród stabilnych pacjentów z wcześniejszym zawałem serca oraz jednoczesnym PAD występuje podwyższone ryzyko zdarzeń niedokrwiennejnych
- **Tikagrelor 60 mg + ASA vs placebo + ASA redukuje:**
  - ryzyko MACE o 31%
  - ryzyko zgonu SN o 53%
  - zgonu niezależnie od przyczyny o 48%
- Przy terapii tikagrelor 60 mg w populacji z PAD brak różnic w krwawieniach vs populacja placebo (oba badane ramiona + ASA)

MACE – major adverse clinical effects – ciężkie zdarzenia niedokrwienne


PAD – choroba tętnic obwodowych, ASA – kwas acetylosalicylowy

Bonaca MP. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2719–2728.

# Subpopulacja pacjentów, tzw. European label (EU label)

## Analiza post-hoc badania PEGASUS-TIMI 54





Subpopulacja pacjentów wysokiego ryzyka SN (European label), u których zastosowano badany lek  $\leq 2$  lat od przebytego zawału lub  $\leq 1$  rok od wcześniejszego leczenia inhibitorem ADP

**ESC**  
European Society  
of Cardiology  
European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy  
doi:10.1093/ehjcvp/pvz020

**ORIGINAL ARTICLE**  
*Coronary artery disease*

---

## Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54

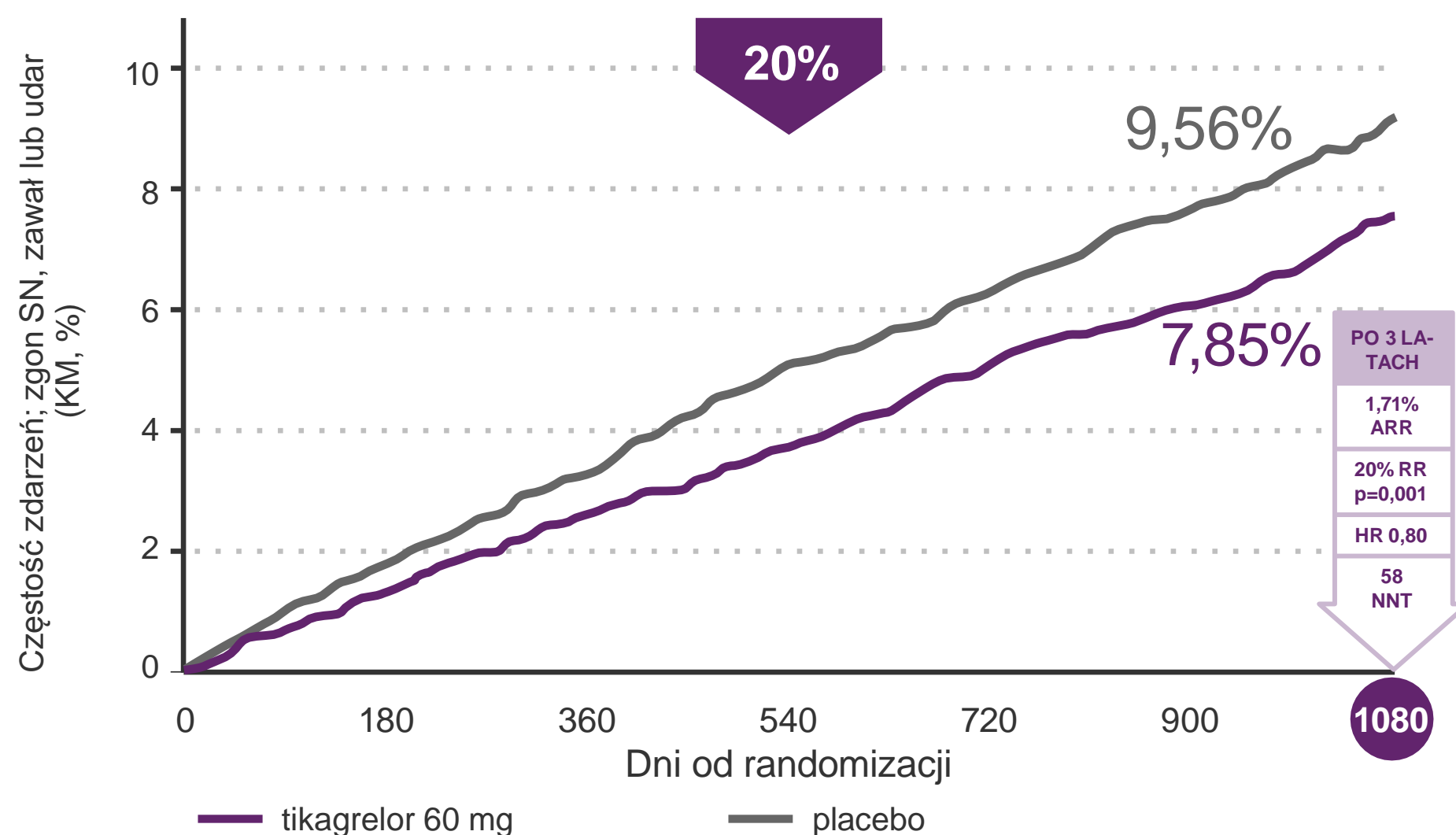
**Mikael Dellborg<sup>1\*</sup>, Marc P. Bonaca<sup>2</sup>, Robert F. Storey<sup>3</sup>, P. Gabriel Steg<sup>4</sup>, Kyung A. Im<sup>2</sup>, Marc Cohen<sup>5</sup>, Deepak L. Bhatt <sup>2</sup>, Ton Oude Ophuis<sup>6</sup>, Andrezej Budaj<sup>7</sup>, Christian Hamm<sup>8</sup>, Jindrich Spinar<sup>9</sup>, Robert G. Kiss<sup>10</sup>, José Lopez-Sendon <sup>11</sup>, Gabriel Kamensky<sup>12</sup>, Frans Van de Werf<sup>13</sup>, Diego Ardissino<sup>14</sup>, Frederic Kontny<sup>15,16</sup>, Gilles Montalescot<sup>17</sup>, Per Johanson <sup>18</sup>, Olof Bengtsson <sup>18</sup>, Anders Himmelmann<sup>18</sup>, Eugene Braunwald<sup>2</sup>, and Marc S. Sabatine<sup>2</sup>**

# Tikagrelor 60 mg zapewnia długoterminową ochronę układu SN u pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka<sup>\*, 1, 2</sup>

## Analiza post-hoc PEGASUS-TIMI 54 wg ChPL BRILIQUE® 60 mg†

Subpopulacja pacjentów wysokiego ryzyka SN (European label), u których zastosowano badany lek ≤ 2 lat od przebytego zawału lub ≤ 1 rok od wcześniejszego leczenia inhibitorem ADP

**Pierwszorzędowy punkt końcowy:**  
Zgon z przyczyn SN, zawał serca lub udar w okresie 3 lat<sup>\*,2</sup>



**Kryteria włączenia do subanalizy<sup>2</sup>:**

	≤ 2 lat od zawału	> 2 lat od zawału
≤ 1 roku od stosowania inh. ADP	✓	✓
> 1 roku od stosowania inh. ADP	✓	✗

↓

**10 779 pacjentów**  
w subpopulacji wg ChPL BRILIQUE® 60 mg

tikagrelor 60 mg* n=5388	placebo n=5391
-----------------------------	-------------------

\* Wszyscy pacjenci otrzymywali podstawowe leczenie kwasem acetylosalicylowym.

† Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani ≤2 lata od kwalifikującego zawału serca lub ≤1 rok od wcześniejszego zakończenia leczenia inhibitorem receptora ADP.

**ADP:** adenozynodifosforan; **ARR:** bezwzględna redukcja ryzyka; **HR:** współczynnik ryzyka; **KM:** Kaplana-Meiera; **NNT:** wymagana liczba pacjentów, którą należy przeleczyć w określonym czasie, aby uniknąć zgonu z przyczyn SN, zawału lub udaru; **RR:** redukcja względna; **SN:** sercowo-naczyniowe.

# Tikagrelor 60 mg 2 x na dobę zapewnia długoterminową ochronę układu SN u pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka<sup>\*, 1, 2</sup>



\* Wszyscy pacjenci otrzymywali podstawowe leczenie kwasem acetylosalicylowym.

# Stosowanie tikagrelor 60 mg 2 x na dobę\* nie było związane ze wzrostem ryzyka krwawień zakończonych zgonem oraz krwawień śródczaszkowych<sup>1</sup>

## Poważne krwawienia (w okresie 3 lat)<sup>1</sup>:

Zdarzenie	BRILIQUE® 60 mg x 2 dziennie n=5322		Placebo n=5331		HR 95% CI	Wartość p
	n	KM%	n	KM%		
Poważne krwawienia wg TIMI	94	2,5	43	1,1	2,36 (1,65-3,39)	<0,0001
Krwawienia śródczaszkowe lub zakończone zgonem	27	0,8	25	0,7	1,17 (0,68-2,01)	0,58

\* Wszyscy pacjenci otrzymywali podstawowe leczenie kwasem acetylosalicylowym.

KM: Kaplana-Meiera; HR: współczynnik ryzyka.




## Wnioski

W badaniu PEGASUS-TIMI 54 EU Label leczenie tikagrelorem 60 mg + ASA zgodnie z zarejestrowanym w EU i w Polsce wskazaniem do stosowania udowodniło redukcje ryzyka vs placebo + ASA:

- **MACE (zgon SN / zawał serca / udar mózgu) o 20%**
- **zgonu SN o 29%**
- **zgonu niezależnie od przyczyny o 20%**

**przy braku wzrostu krwawień śródczaszkowych lub zakończonych zgonem**



**Wybór pacjentów do długoterminowej profilaktyki wtórnej z zastosowaniem tikagreloru: spostrzeżenia z PEGASUS-TIMI 54, *Bonaca, AHA, 2018***

# Optymalny wybór pacjentów do długoterminowej profilaktyki wtórnej z zastosowaniem tikagreloru 60mg + ASA

## Wykluczenie ryzyka ponownego krwawienia

- Wcześniejsza hospitalizacja z powodu krwawienia
- Niski wyjściowo poziom hemoglobiny (< 11 g/dl)

## Koncentracja na pacjentach wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych

- Ostatnio stosowany P2Y<sub>12</sub> inhibitor (< 1 roku) lub zawał serca (< 2 lat)
- Wielonaczyniowa choroba wieńcowa
- Cukrzyca
- Choroba tętnic obwodowych
- Przewlekła choroba nerek
- Wcześniejszy zawał serca

# Optymalny wybór pacjentów do długoterminowej profilaktyki wtórnej z zastosowaniem tikagreloru 60mg + ASA

- **Wstęp:** Długotrwałe leczenie tikagrelorem 60 mg dodanym do ASA zmniejsza ryzyko niedokrwienia, ale zwiększa ryzyko krwawienia u pacjentów z wcześniejszym zawałem serca.
- **Hipoteza:** Charakterystyka kliniczna, przewidująca odpowiednio krwawienie i ryzyko niedokrwienia, zastosowana w PEGASUS-TIMI 54 pozwoli zidentyfikować podgrupy, które uzyskują większy bilans korzyści w stosunku do ryzyka.
- **Metody:** Wskaźniki krwawienia (niedokrwistość wyjściowo, wcześniejsza hospitalizacja z powodu krwawienia) i podgrupy związane z czynnikami ryzyka niedokrwienia zostały połączone w algorytm selekcji. Skuteczność (zgon SN, zawał serca lub udar mózgu), bezpieczeństwo (poważne krwawienie TIMI) i wyniki netto (zgon SN, zawał serca, udar mózgu, krwawienie domózgowe lub krwawienie śmiertelne) tikagreloru 60 mg oceniono według grupy ryzyka.

# Optymalny wybór pacjentów do długoterminowej profilaktyki wtórnej z zastosowaniem tikagreloru 60mg + ASA

## Algorytm selekcji pacjentów

**Krok 1:**  
identyfikacja pacjentów z niskim ryzykiem krwawienia

Niska HGB lub uprzednia hospitalizacja z powodu krwawienia

Niskie ryzyko krwawień (81%)

**Krok 2:**  
stratyfikacja według liczby czynników wysokiego ryzyka niedokrwienia

Ostatni stosowany inhibitor P2Y<sub>12</sub> (<1 roku) lub zawał (<2 roku)

Wielonaczyniowa choroba wieńcowa

Cukrzyca

PAD

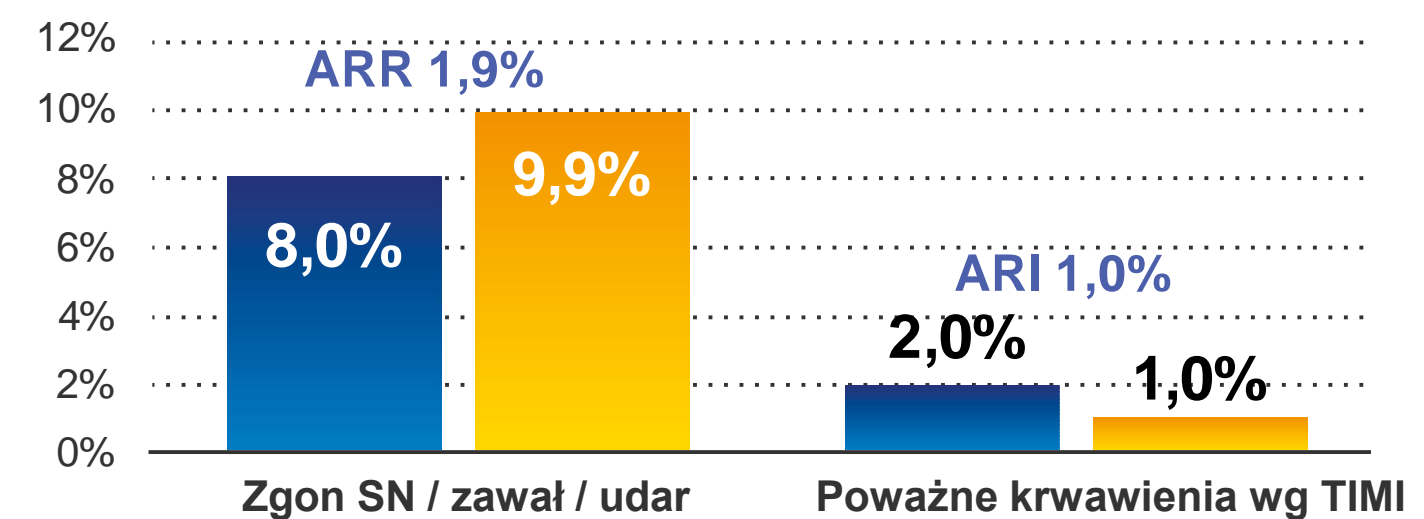
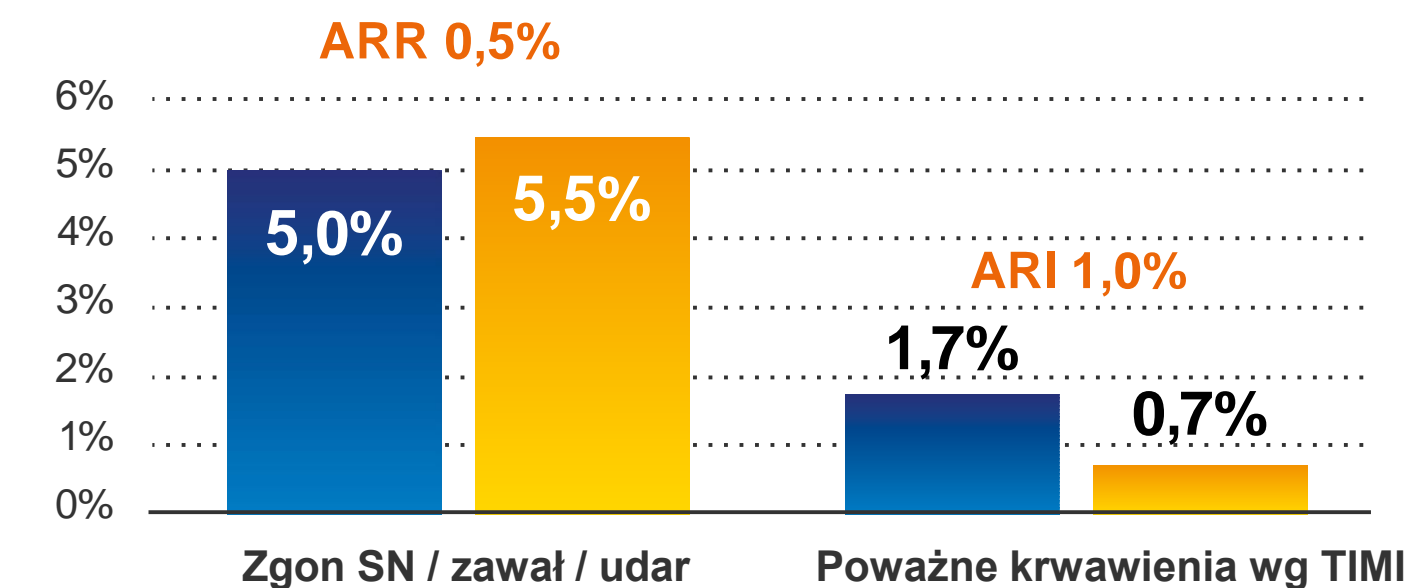
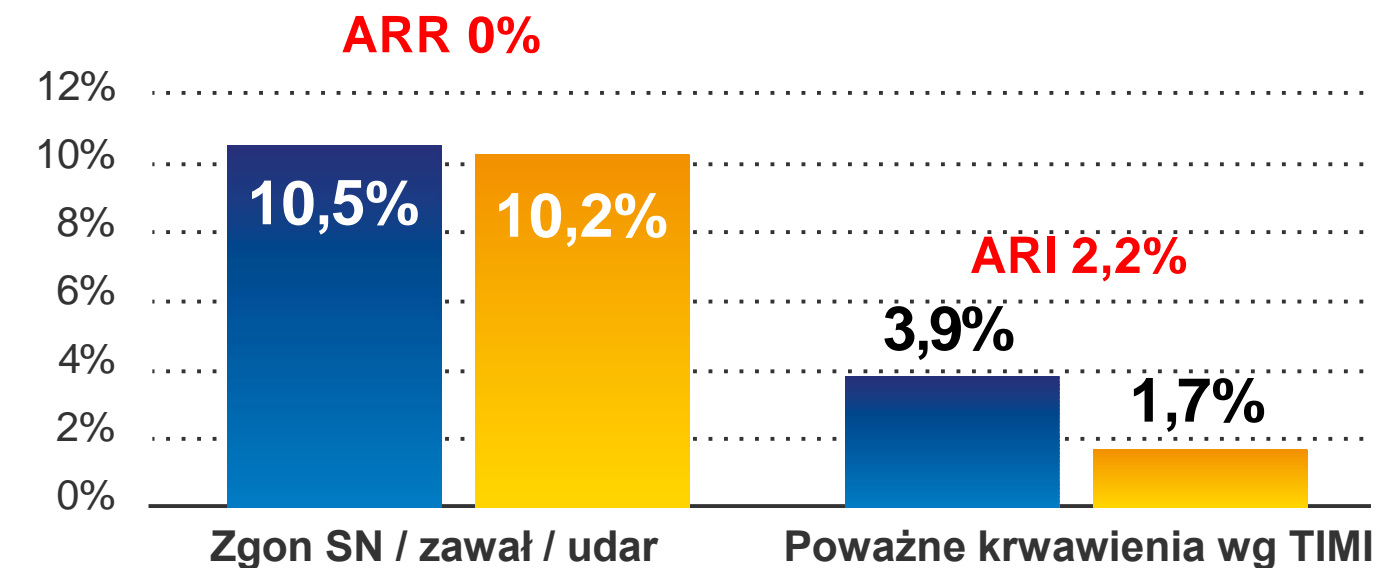
PChN

Przebyte uprzednio zawały serca

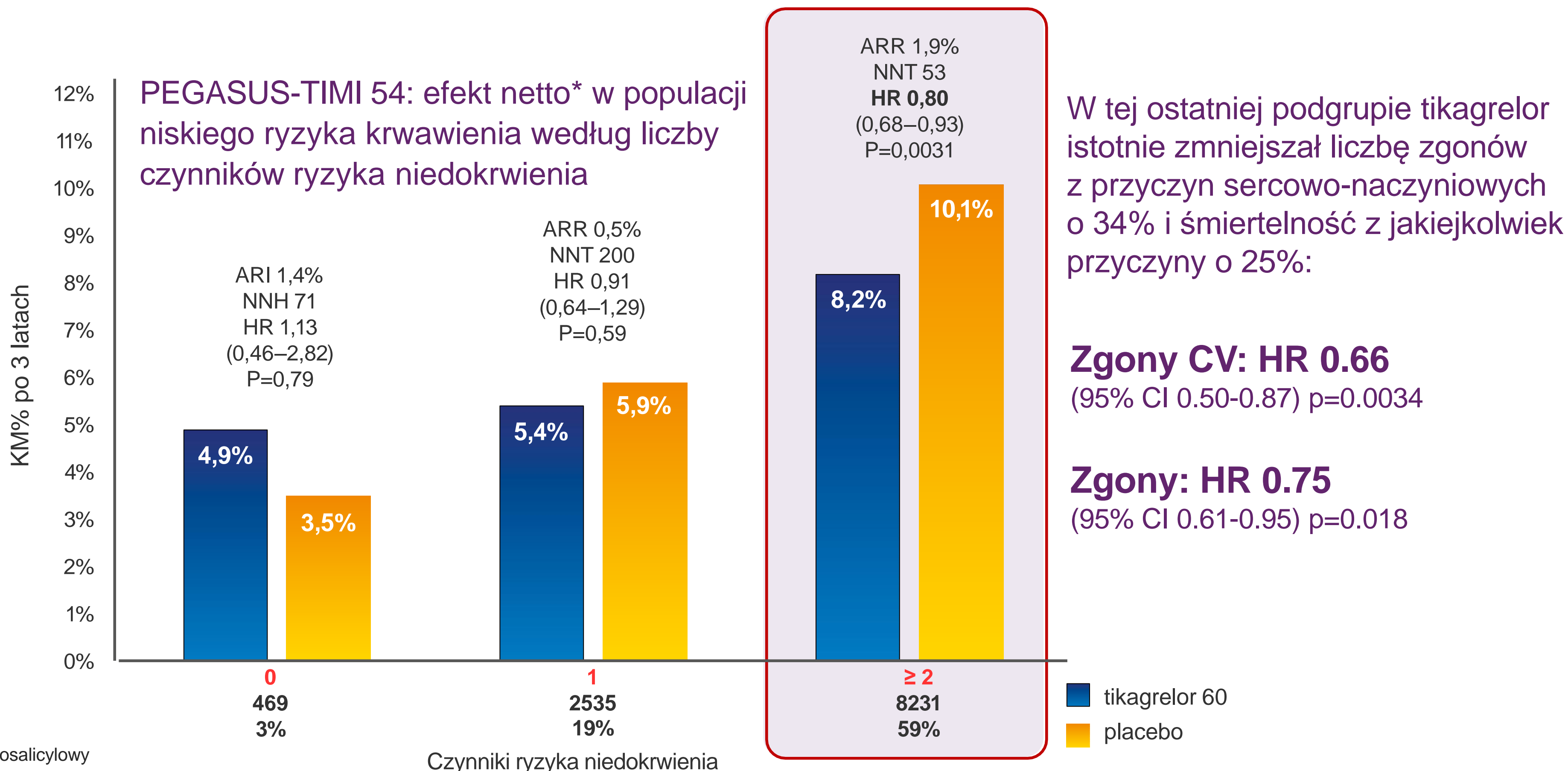
Wysokie ryzyko krwawienia (19%)

0-1 Czynniki ryzyka niedokrwienia (22%)

≥ 2 Czynniki ryzyka niedokrwienia (59%)



# Skuteczność tikagreloru 60 mg + ASA wyraźnie wzrasta wraz z liczbą dodatkowych czynników ryzyka. Właściwa kwalifikacja pacjentów do leczenia daje efekt przewyższający średnią dla całej populacji



ASA – kwas acetylosalicylowy

Czynniki ryzyka niedokrwienia

\*Zgon SN, zawał, udar, krwawienia śródczaszkowe, krwawienie zakończone zgonem

Bonaca MP et al. Poster presented at: AHA Scientific Sessions 2018; November 10, 2018; Chicago, IL.

BRIL/20/05/02\_adv

## Podsumowanie

- Tikagrelor 60 mg redukuje ryzyko **MACE o 16%**, **zawały serca o 16%**, **udary o 25%**

- Jeżeli rozpoczęcie DAPT nastąpi do **30 dni od zaprzestania terapii u pacjentów po zawale serca, to redukcja MACE wyniesie 25%**

- Przy odpowiedniej selekcji pacjenta (bez wysokiego ryzyka krwawienia) **tikagrelor 60 mg wykaże redukcję ryzyka zgonów SN o 34%**, **a zgonów niezależnie od przyczyny o 25%**

- W analizowanych subpopulacjach **MVD, cukrzyca, PAD** potwierdza się korzystny efekt działania tikagreloru 60 mg 2 x na dobę + ASA

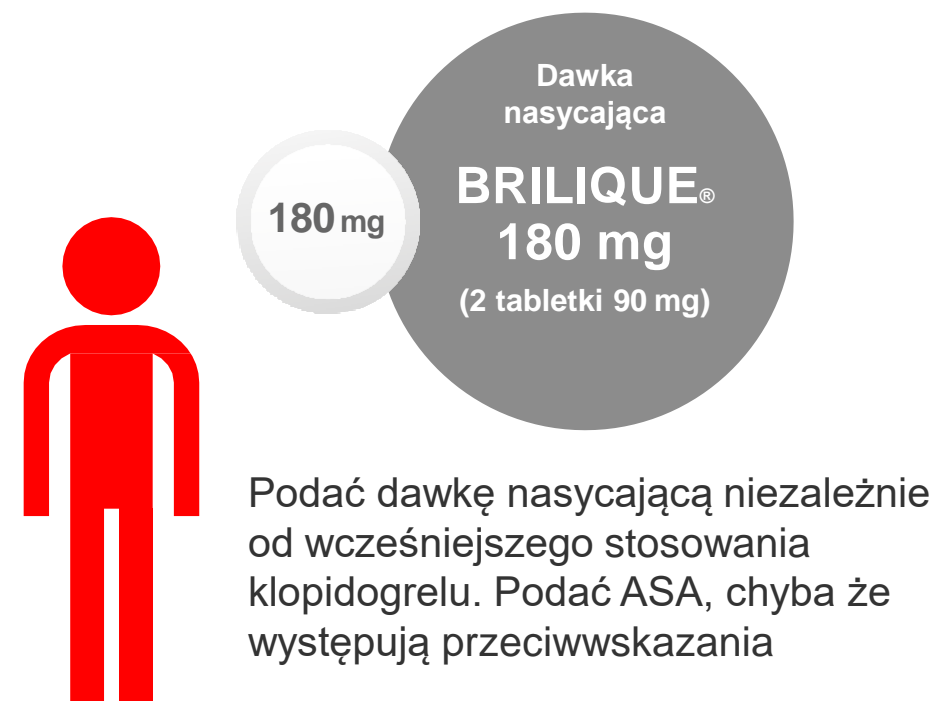
- W populacji EU LABEL **tikagrelor 60 mg redukuje ryzyko MACE o 20%**, **zgonu SN o 29%**, **zgonu z dowolnej przyczyny o 20%** i **zawału o 17%**

- Tikagrelor 60 mg + ASA vs ASA prowadzi do **wzrostu poważnych krwawień bez zwiększenia liczby krwawień zagrażających życiu lub wewnątrzczaszkowych**

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

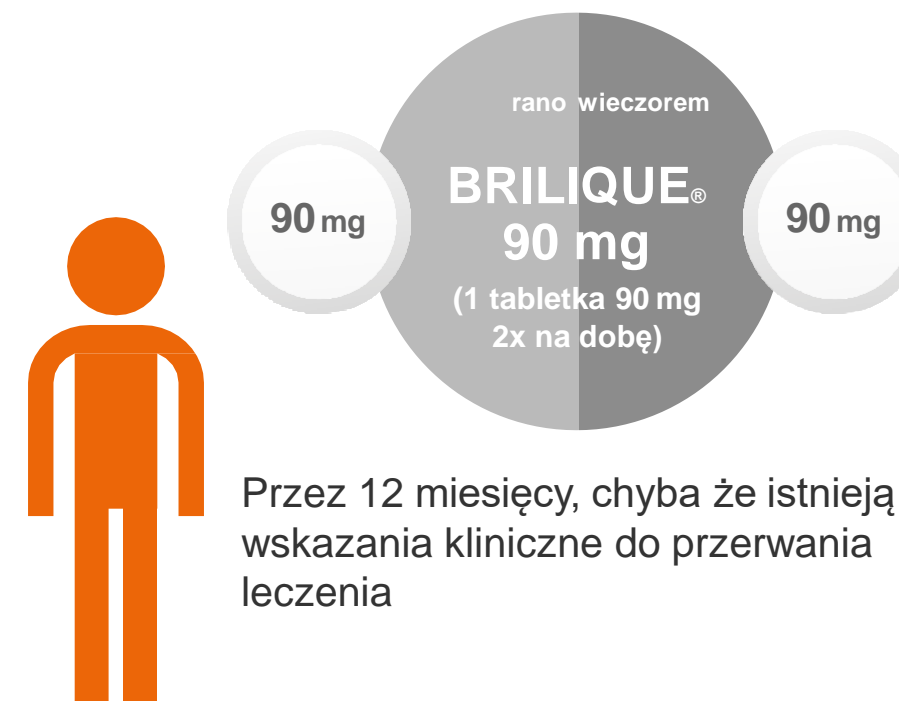
## LECZENIE POCZĄTKOWE

Pacjenci z OZW otrzymują dawkę nasycającą 180 mg preparatu BRILIQUE®



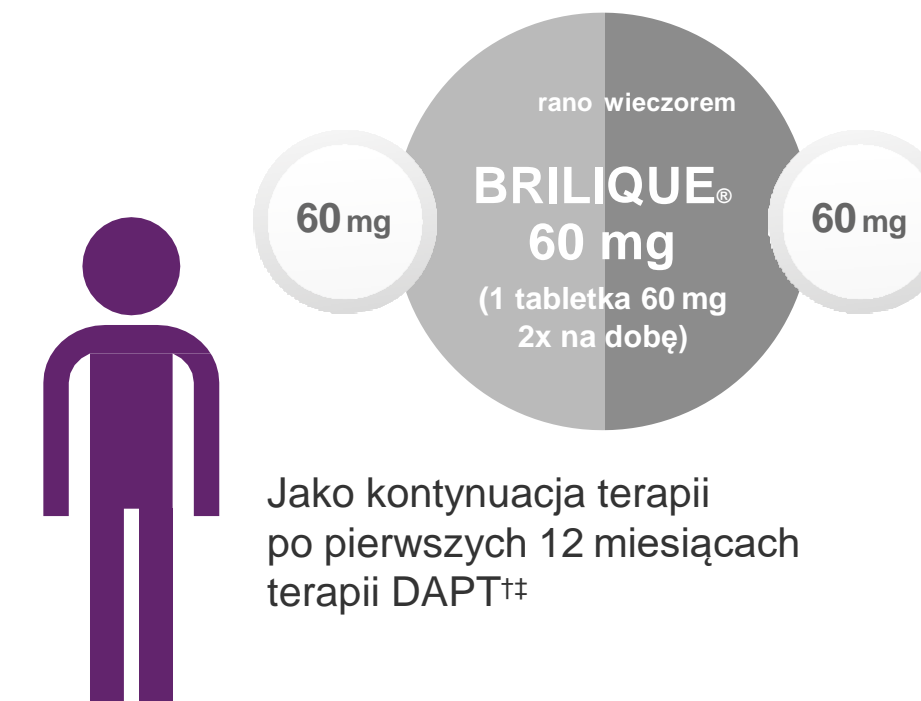
## LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

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](http://www.escardio.org/guidelines)

\*\* Pacjenci w wieku  $\geq 50$  lat z wcześniejszym zawałem w wywiadzie w ciągu ostatnich 1-3 lat i  $\geq 1$  dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych o podłożu miażdżycowym (wiek  $\geq 65$  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  $\leq 2$  lat od zawału lub  $\leq 1$  roku od wcześniejszego leczenia inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub>