

Продължителност на двойната антиагрегантна терапия - разполагаме ли с нови доказателства?

Доц. д-р Мария Токмакова, дм
Клиника по кардиология
УМБАЛ “Св. Георги” ЕАД
МУ - Пловдив

Проучвания, изследващи продължителна ДАТТ

- CAPRIE
 - Клопидогрел спрямо АСК при пациенти с риск от исхемични събития
- CHARISMA
 - Клопидогрел плюс АСК спрямо АСК самостоятелно за профилактика на атеротромботични събития
- CHARISMA: *Post-hoc* анализ по подгрупи
 - Пациенти с предшестваш МИ, предшестваш инсулт или симптомна ПАБ
- TRA2°P TIMI 50
 - Ворапаксар за вторична профилактика на атеротромботични събития
- TRA2°P TIMI 50: предварително уточнен анализ по подгрупи
 - Ворапаксар за вторична профилактика на тромботични събития при пациенти със скорошен МИ
- DAPT
 - 12 с/у18 месечна ДАТТ пост DES при смесена популация пациенти САП и ОКС
- PEGASUS-TIMI 54
 - Тикагрелор при пациенти с анамнеза за МИ и най-малко един допълнителен тромботичен рисков фактор

Данни за клинична полза при продължителна ДАТТ

- CAPRIE
 - Монотерапията с клопидогрел значимо намалява риска от СС смърт, МИ или инсулт при пациенти с скорошен МИ, скорошен инсулт или симптомно ПАБ в сравнение с АСК след средно проследяване от 1,9 години
- CHARISMA: *Post-hoc* анализ по подгрупи
 - Клопидогрел + АСК продължават да намаляват риска от СС събития след 1 година на лечение при пациенти със симптомно СС заболяване
- TRA2°P-TIMI 50: предварително уточнен анализ по подгрупи
 - Ворапаксар, добавен към АСК ± тиенопиридин, намалява риска от СС събития след 3 години на лечение при пациенти с предшествващ МИ
 - Кървенето се повишава, но се наблюдава значима обща нетна клинична полза

Новите данни за клинична полза при удължена ДАТТ

- DAPT
 - 30 месечната ДАТТ с тиенопиридин+ASA редуцира риска от стент тромбоза, смърт, МИ и инсулт спрямо 12-месечно лечение при смесена популация от пациенти със САП и ОКС, стентирани с DES
- PEGASUS-TIMI 54
 - Дългосрочното лечение с ticagrelor 60 mg bid или 90 mg bid и ниска доза ASA при пациенти с преживял преди 1-3 години МИ, значимо редуцира риска от СС-смърт, МИ или инсулт

The DAPT study

Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy
after Drug-Eluting Stents

Налични RCT за продължителност на DAPT

- Recently there have been several studies on DAPT duration up to 12 months, e.g.
 - EXCELLENT 2012, 6 vs. 12 months
 - RESET 2012, 3 vs. 12 months
 - OPTIMIZE 2013, 3 vs. 12 months
 - SECURITY 2014 (TCT), 6 vs. 12 months
 - ITALIC / ITALIC + 2014 (AHA), 6 months vs. longer
 - ISAR-SAFE 2014 (AHA), 6 vs. 12 months

Most of them have been small, underpowered or observational in nature.

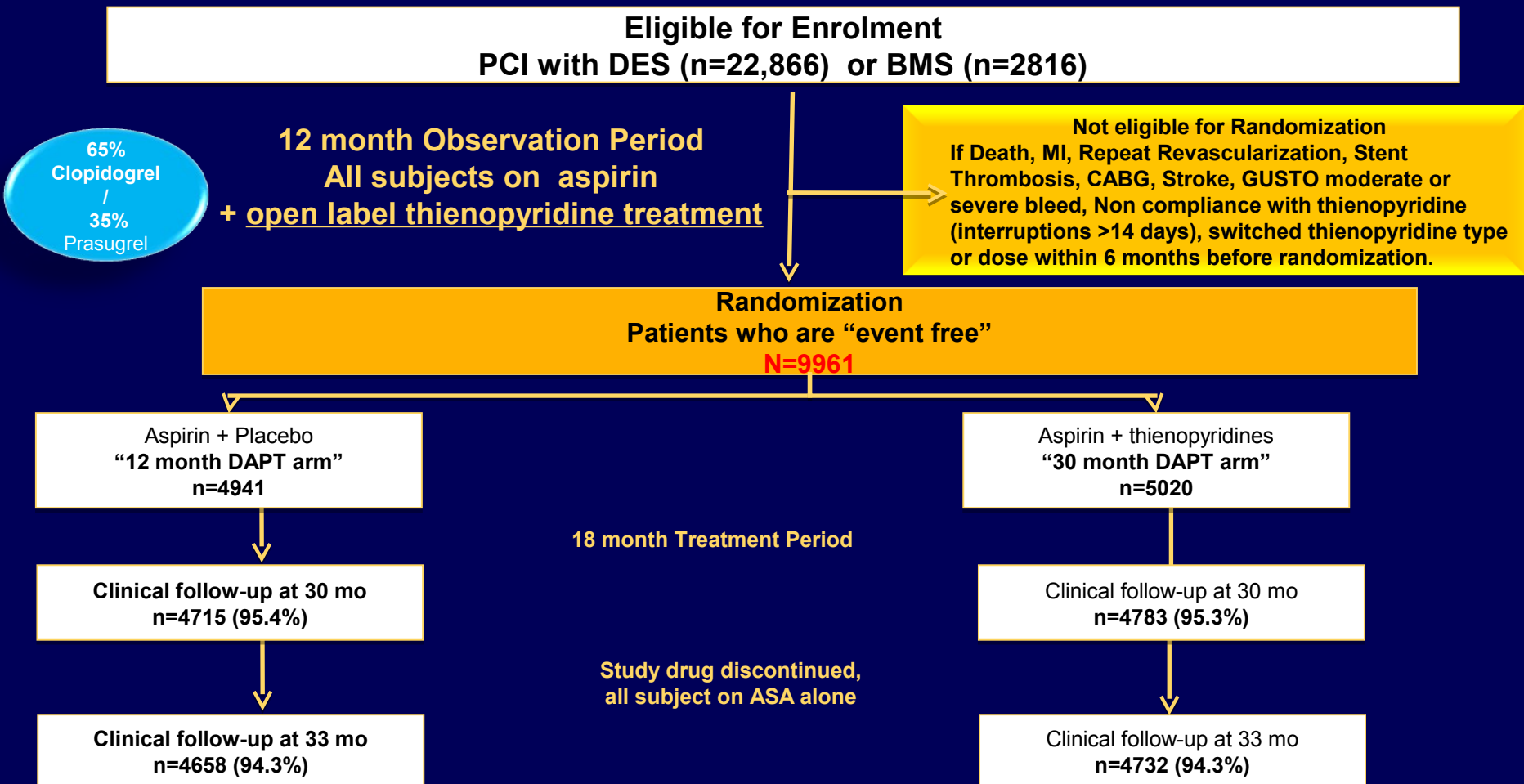
- There have been only three studies on DAPT beyond 12 months
 - Park (REAL / ZEST LATE) 2010, 12 vs. 24 months
 - PRODIGY 2012, 6 vs. 24 months
 - DES LATE (extension of Park) 2014, 12 vs. 24 months
 - ARCTIC-Interruption 2014, 12 vs. 18-30 months

All of them were limited by open-label treatment and small sample sizes.

OPTIDUAL (12 vs. 48 months) and Global Leaders (24 months vs. Ticagrelor mono) are still ongoing.

DAPT – дизайн на проучването

12 vs. 30 м DAPT с тиенопиридинови при PCI пациенти



DAPT Study design

- Prespecified subgroups (not statistically powered):
 - DES / BMS
 - DES type
 - Clopidogrel / prasugrel
 - ACS
 - STEMI
 - age ≥ 75 years
 - Diabetes
 - “Complex” or “noncomplex” clinical or stent-related features
 - ACS,
 - renal insufficiency (creatinine level ≥ 2.0 or dialysis),
 - ejection fraction $< 30\%$,
 - N2 vessels stented, treatment of in-stent restenosis of a DES, prior brachytherapy to a target lesion,
 - or any anatomically complex target lesion (unprotected left main lesion, N2 lesions per vessel, lesion length ≥ 30 mm, bifurcation lesion with side branch ≥ 2.5 mm, vein bypass graft (segment or anastomosis), or a thrombus-containing lesion.)
 - female sex
 - United States (vs. outside United States)
 - hospital site

Baseline Characteristics

Characteristics	Continued Thienopyridine (N = 5020)	Placebo (N = 4941)
Patients		
Age — yr	61.8±10.2	61.6±10.1
Female sex — no. (%)	1242 (24.7)	1284 (26.0)
Nonwhite race — no./total no. (%)†	438/4918 (8.9)	419/4847 (8.6)
Hispanic or Latino ethnic group — no./total no. (%)†	159/4924 (3.2)	159/4847 (3.3)
Weight — kg‡	91.5±19.7	91.5±19.4
Body-mass index§	30.5±5.8	30.6±5.8
Diabetes mellitus — no./total no. (%)	1556/5006 (31.1)	1481/4927 (30.1)
Hypertension — no./total no. (%)	3796/5006 (75.8)	3649/4934 (74.0)
Current cigarette smoker or within past year — no./total no. (%)	1222/4965 (24.6)	1210/4893 (24.7)
Stroke or TIA — no./total no. (%)	155/5006 (3.1)	169/4931 (3.4)
Congestive heart failure — no./total no. (%)	238/5001 (4.8)	223/4926 (4.5)
Peripheral arterial disease — no./total no. (%)	284/4937 (5.8)	284/4857 (5.8)
Prior PCI — no./total no. (%)	1518/4995 (30.4)	1529/4928 (31.0)
Prior CABG — no./total no. (%)	568/5012 (11.3)	581/4930 (11.8)
Prior myocardial infarction — no./total no. (%)	1092/4953 (22.0)	1026/4870 (21.1)

† Race and ethnic group were self-reported. ‡ Data on body weight were available for 5009 patients in the group that was randomly assigned to continued thienopyridine therapy and 4931 in the group that was assigned to placebo. § The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Data were available for 4973 in the group that was randomly assigned to continued thienopyridine therapy and 4901 in the group that was assigned to placebo.

Исходни характеристики

Characteristics	Continued Thienopyridine (N = 5020)	Placebo (N = 4941)
Treated vessel††		
Native coronary-artery lesions	6396/6586 (97.1)	6204/6407 (96.8)
Left main	55/6586 (0.8)	55/6407 (0.9)
Left anterior descending	2715/6586 (41.2)	2586/6407 (40.4)
Right	2153/6586 (32.7)	2057/6407 (32.1)
Circumflex	1473/6586 (22.4)	1506/6407 (23.5)
Venous graft	154/6586 (2.3)	173/6407 (2.7)
Arterial graft	36/6586 (0.5)	30/6407 (0.5)
Modified ACC–AHA lesion class B2 or C — no./total no. (%)‡‡	2754/6335 (43.5)	2643/6137 (43.1)

†† A total of 6594 lesions were treated in the thienopyridine group and 6413 in the placebo group. ‡‡ The definitions of class B2 and class C lesions according to the modified American College of Cardiology (ACC)–American Heart Association (AHA) criteria are provided in the Supplementary Appendix.

Исходни характеристики

Characteristics	Continued Thienopyridine (N = 5020)	Placebo (N = 4941)
Indication for PCI . no. (%)		
STEMI	534 (10.6)	511 (10.3)
NSTEMI	776 (15.5)	767 (15.5)
Unstable angina [¶]	838 (16.7)	825 (16.7)
Stable angina	1882 (37.5)	1870 (37.8)
Other	990 (19.7)	968 (19.6)
Any risk factor for stent thrombosis . no./total no. (%).	2410/4751 (50.7)	2389/4685 (51.0)
Region . no. (%)		
North America	4502 (89.7)	4416 (89.4)
Europe	402 (8.0)	405 (8.2)
Australia or New Zealand	116 (2.3)	120 (2.4)
Thienopyridine drug at start of open-label period . no. (%)**		
Clopidogrel	3275 (65.2)	3230 (65.4)
Prasugrel	1745 (34.8)	1711 (34.6)

[¶] This category included unstable angina without reported elevation of cardiac enzymes. ** At the time of randomization (12 months after the start of the open-label period), 63.5% of the patients who were subsequently assigned to continue receiving thienopyridine were taking clopidogrel, and 34.7% were taking prasugrel; the corresponding rates among the patients who were subsequently assigned to the placebo group were 65.2% and 34.8%.

Исходни характеристики

Characteristics	Continued Thienopyridine (N = 5020)	Placebo (N = 4941)
Type of drug-eluting stent at index procedure . no. (%)		
Everolimus-eluting	2345 (46.7)	2358 (47.7)
Paclitaxel-eluting	1350 (26.9)	1316 (26.6)
Zotarolimus-eluting	642 (12.8)	622 (12.6)
Sirolimus-eluting	577 (11.5)	541 (10.9)
>1 type	106 (2.1)	104 (2.1)
No. of treated lesions	1.30 \square \pm 0.55	1.29 \square \pm 0.54
No. of treated vessels	1.11 \square \pm 0.33	1.12 \square \pm 0.34
No. of stents	1.47 \square \pm 0.75	1.45 \square \pm 0.75
Minimum stent diameter . no. (%)		
<3 mm	2341 (46.6)	2293 (46.4)
.3 mm	2679 (53.4)	2648 (53.6)
Total stent length . mm	27.70 \square \pm 16.77	27.43 \square \pm 17.02

Stent Thrombosis and MACCE* (12-30 mo)

Outcome	Continued Thienopyridine (N = 5020)	Placebo (N = 4941)	Hazard Ratio, Thienopyridine vs. Placebo (95% CI)†	P Value‡
	no. of patients (%)			
Stent thrombosis‡	19 (0.4)	65 (1.4)	0.29 (0.17–0.48)	<0.001
Definite	15 (0.3)	58 (1.2)	0.26 (0.14–0.45)	<0.001
Probable	5 (0.1)	7 (0.1)	0.71 (0.22–2.23)	0.55
MACCE§	211 (4.3)	285 (5.9)	0.71 (0.59–0.85)	<0.001
Death	98 (2.0)	74 (1.5)	1.36 (1.00–1.85)	0.05
Cardiac	45 (0.9)	47 (1.0)	1.00 (0.66–1.52)	0.98
Vascular	5 (0.1)	5 (0.1)	0.98 (0.28–3.39)	0.98
Non-CV	48 (1.0)	22 (0.5)	2.23 (1.32–3.78)	0.002
MI	99 (2.1)	198 (4.1)	0.47 (0.37–0.61)	<0.001
Stroke	37 (0.8)	43 (0.9)	0.80 (0.51–1.25)	0.32
Ischemic	24 (0.5)	34 (0.7)	0.68 (0.40–1.17)	0.16
Hemorrhagic	13 (0.3)	9 (0.2)	1.20 (0.50–2.91)	0.68
Type uncertain	0	1 (<0.1)	—	0.32

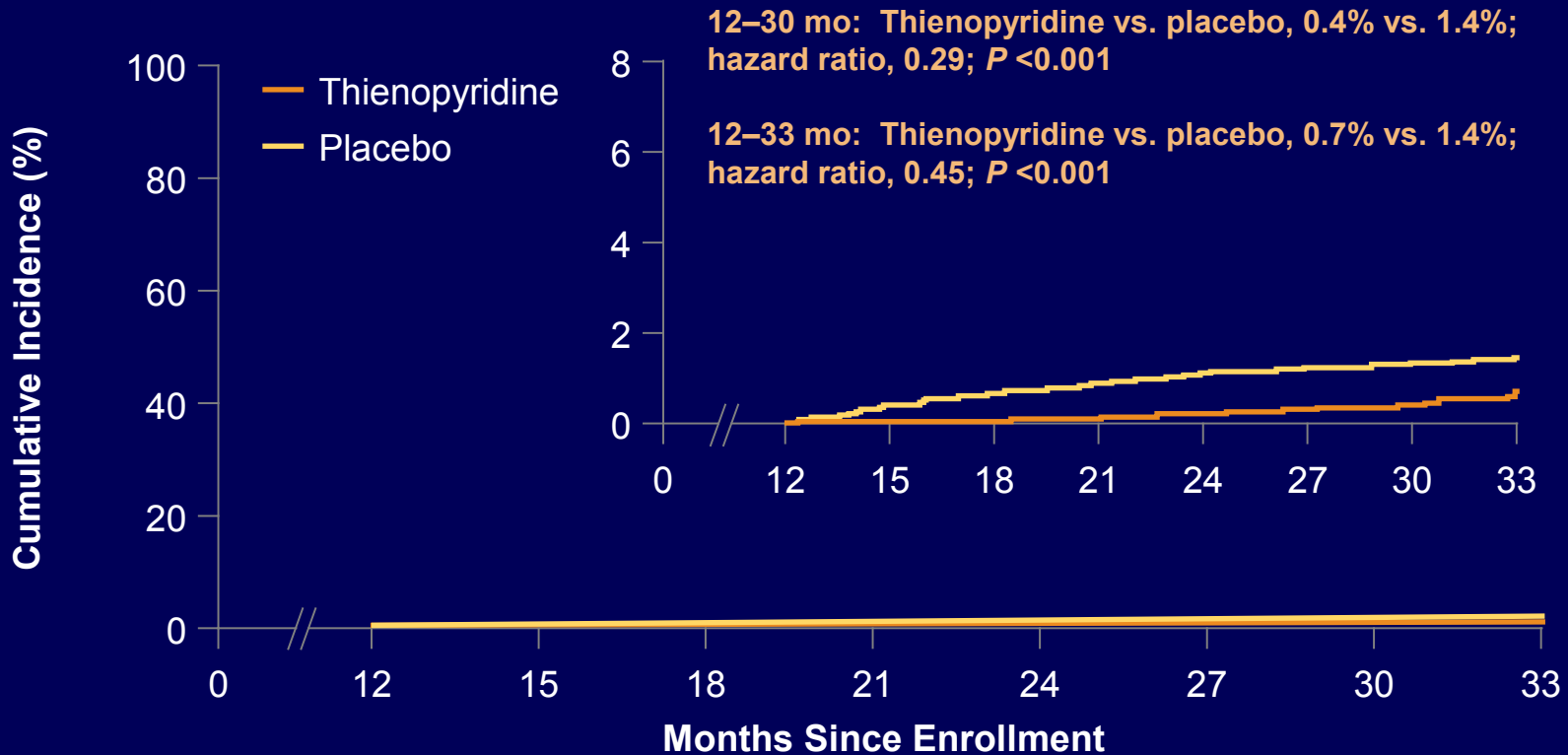
* At 12 months after placement of a drug-eluting stent, patients were randomly assigned to receive either continued thienopyridine therapy plus aspirin or placebo plus aspirin for 18 months. Data are presented for the intention-to-treat population. The primary analysis was performed on data from the period of 12 to 30 months after enrollment, and the study coprimary efficacy end points were stent thrombosis and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events. Percentages are Kaplan–Meier estimates.

† The hazard ratios and P values were stratified according to geographic region (North America, Europe, or Australia and New Zealand), thienopyridine drug received at the time of randomization, and presence or absence of risk factors for stent thrombosis. P values were calculated with the use of a log-rank test.

‡ Definite and probable stent thrombosis were determined according to the criteria of the Academic Research Consortium.

§ The end point of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events was a composite of death, myocardial infarction, or stroke.

Кумулативна честота на стент тромбоза



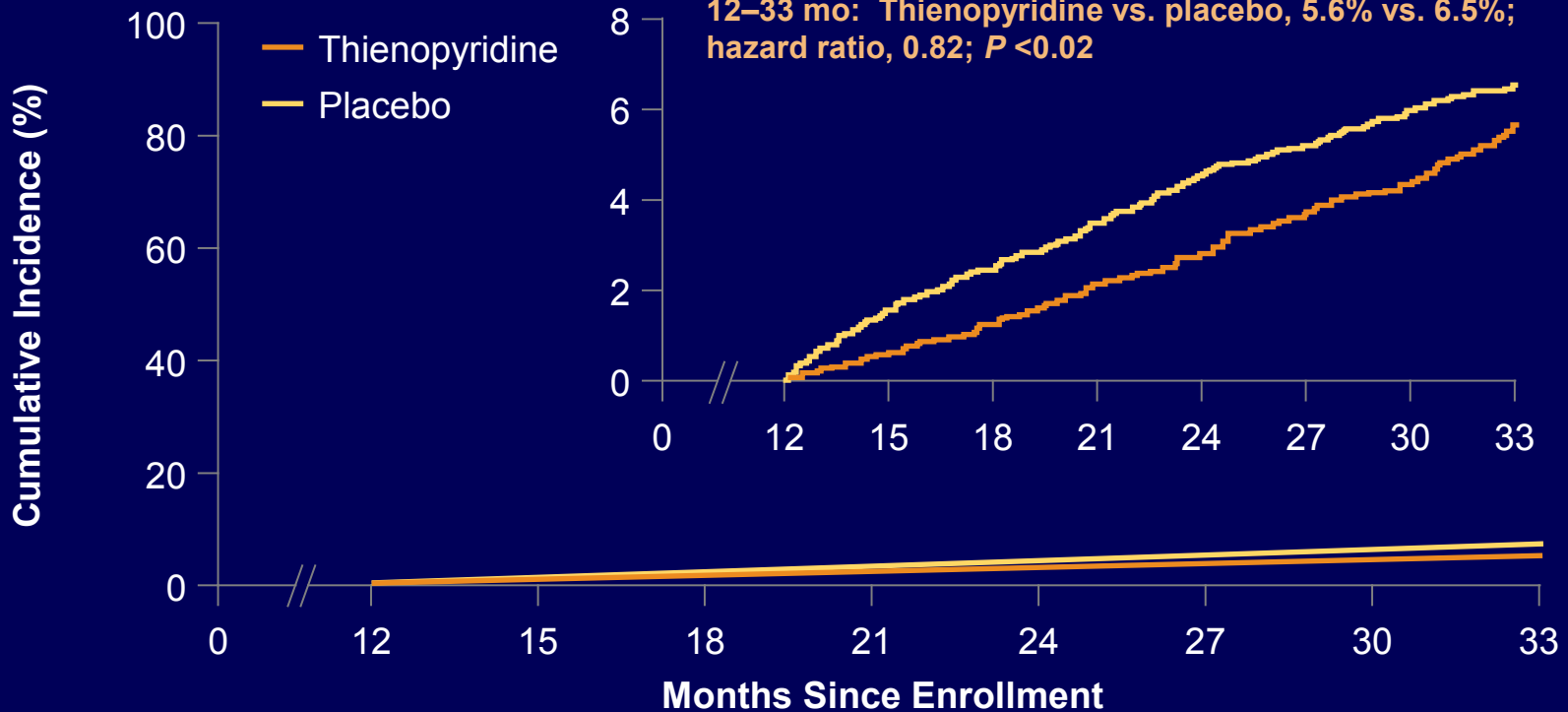
No. at Risk

Thienopyridine	5020	4934	4870	4828	4765	4686	4642	3110
Placebo	4941	4845	4775	4721	4651	4603	4556	3105

Кумулативна честота МАССЕ

12–30 mo: Thienopyridine vs. placebo, 4.3% vs. 5.9%; hazard ratio, 0.71; $P < 0.001$

12–33 mo: Thienopyridine vs. placebo, 5.6% vs. 6.5%; hazard ratio, 0.82; $P < 0.02$

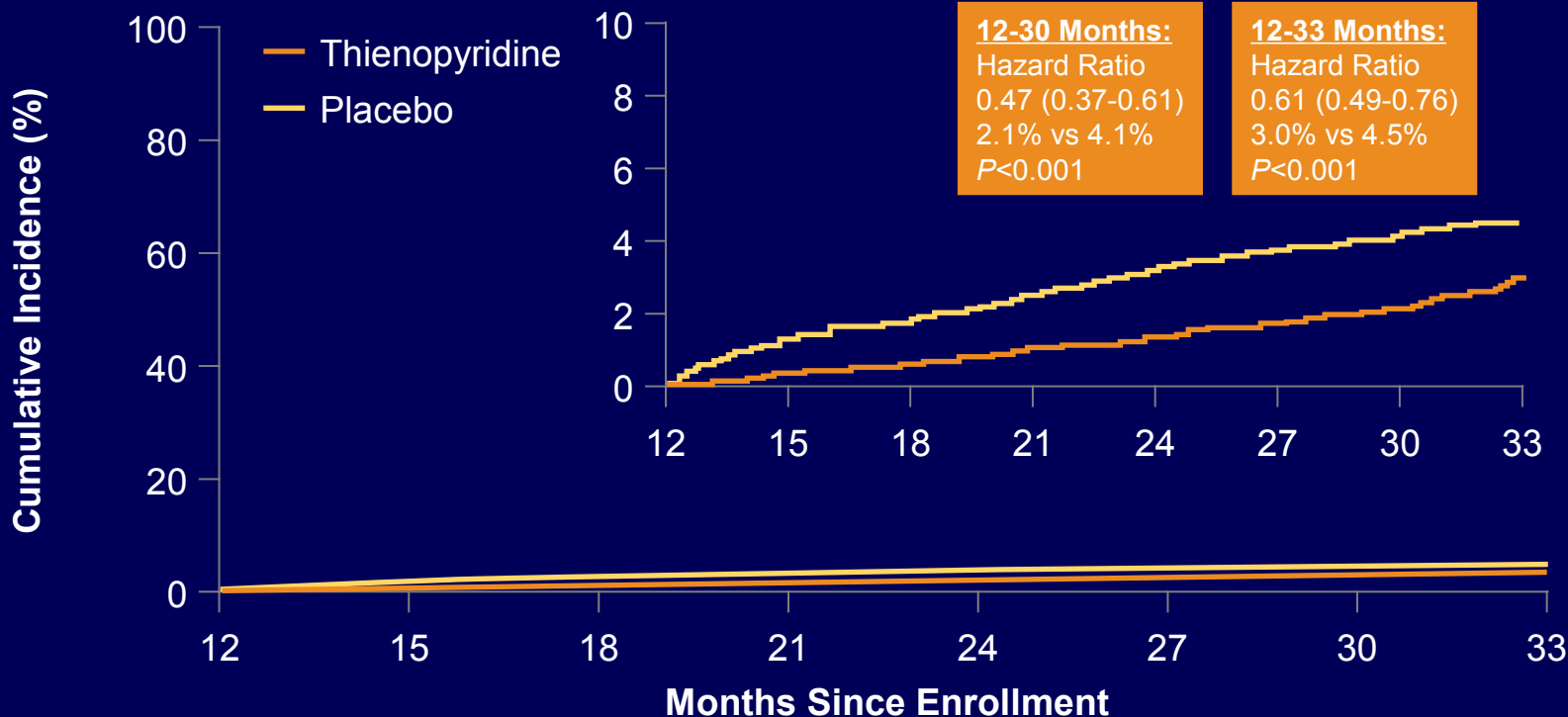


No. at Risk

Thienopyridine	5020	4917	4840	4778	4702	4611	4554	3029
Placebo	4941	4799	4715	4635	4542	4476	4412	2997

Кумулативна честота на МИ

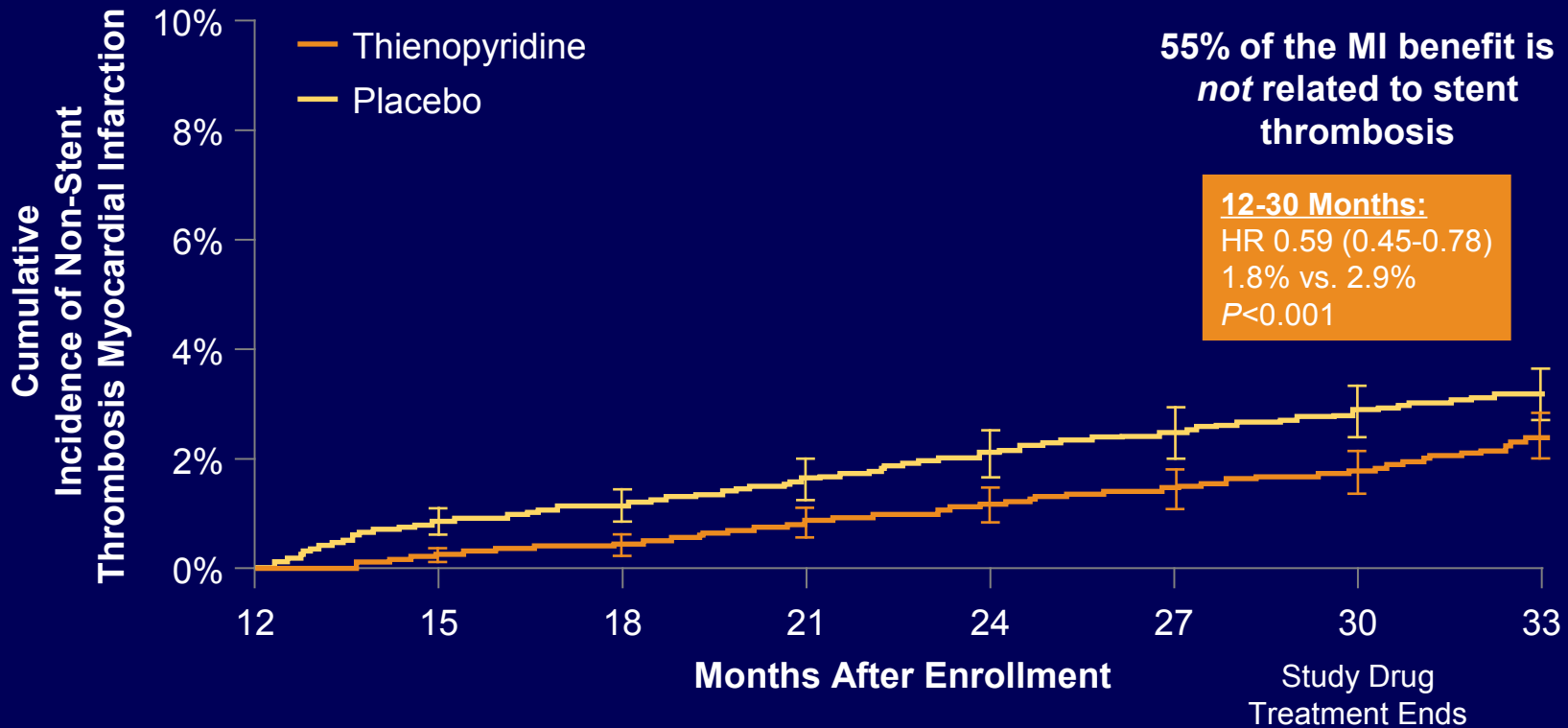
Myocardial Infarction



No. at Risk

	12	15	18	21	24	27	30	33
Thienopyridine	5020	4920	4849	4789	4717	4634	4580	3051
Placebo	4941	4804	4727	4653	4565	4501	4440	3012

МИ несвързан със стент тромбоза

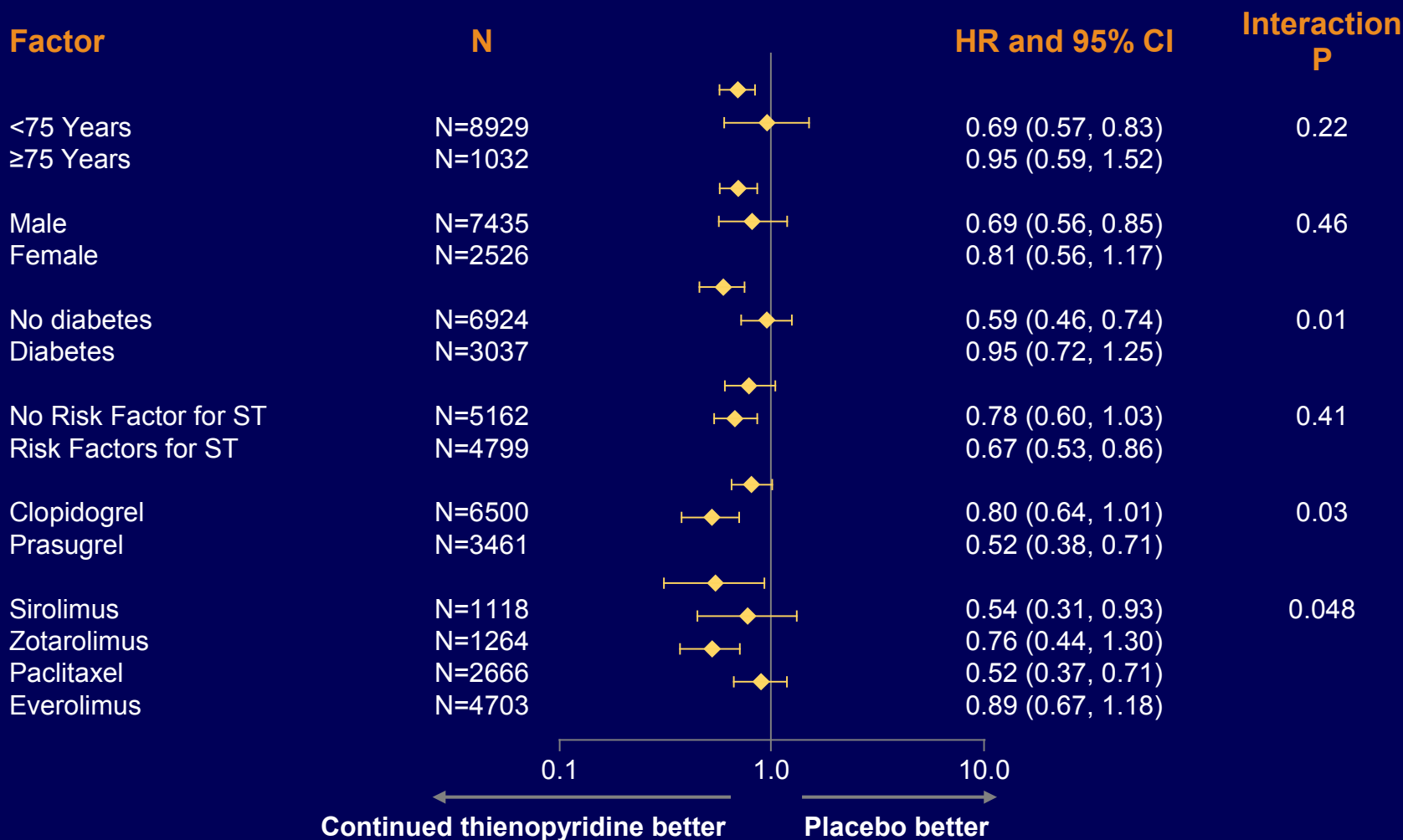


No. at Risk

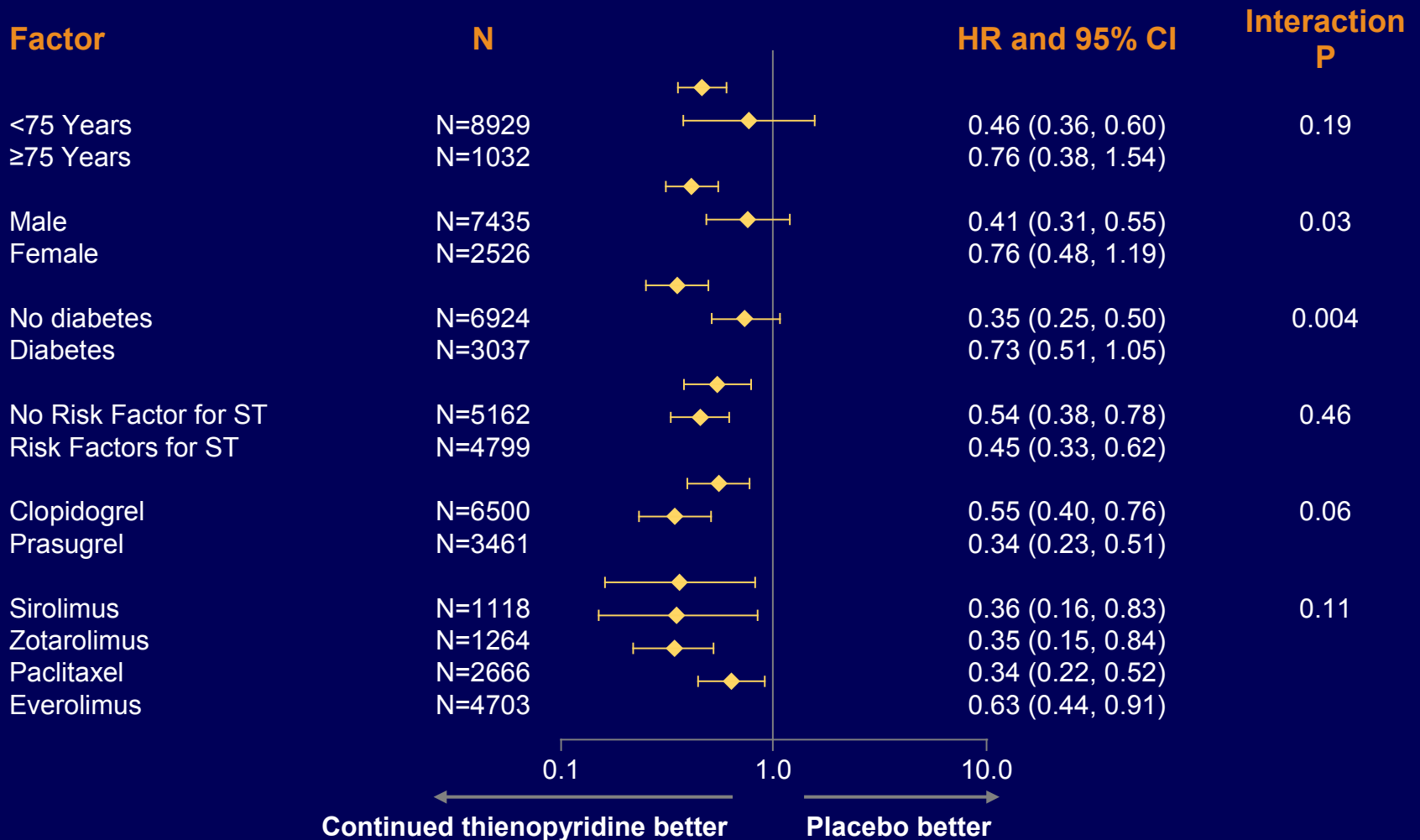
	12	15	18	21	24	27	30	33
Thienopyridine	5020	4920	4851	4792	4721	4641	4588	3066
Placebo	4941	4820	4751	4686	4607	4547	4491	3052

Консистентност на ефекта по подгрупи

МАССЕ (12-30 месеца)

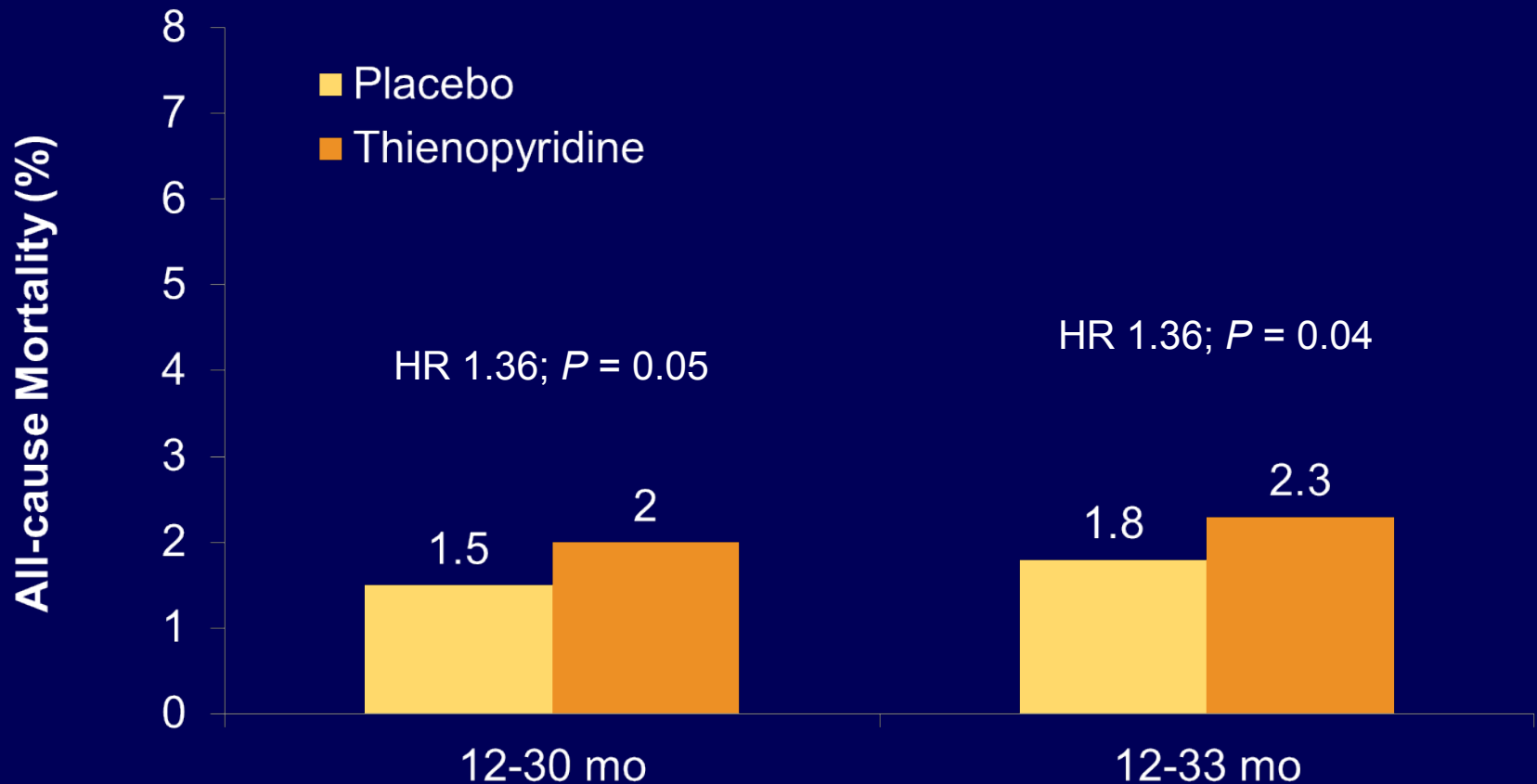


Консистентност на ефекта само за МИ (12-30 месеца)



Обща смъртност

Честота на смърт поради НЕсъдови причини (1.1% vs. 0.6%; hazard ratio, 1.80; $P = 0.01$)



Допълнителен анализ на причините за несъдова смърт

Non-Cardiovascular Deaths, 12-33 Months			
Relatedness for Deaths*	Thienopyridine N=5020	Placebo N=4941	P-value
Bleeding-Related Death	11 (0.22%)	3 (0.06%)	0.057
Trauma-Related Death	9 (0.18%)	2 (0.04%)	0.07
Cancer-Related Death	31 (0.62%)	14 (0.28%)	0.02

*Overlapping categories/not mutually exclusive.

Nine (7 vs. 2) of the 11 trauma-related deaths were also bleeding-related.

Three (3 vs. 0) of the 45 cancer-related deaths were also bleeding-related.

Site-Reported Cancer Incidence, 12-33 Months			
	Thienopyridine	Placebo	P-value
Cancer reported after randomization	102 (2.03%)	80 (1.62%)	0.14

Site-Reported Cancer			
	Thienopyridine	Placebo	P-value
History of cancer prior to enrollment	488 (9.8%)	466 (9.5%)	0.63

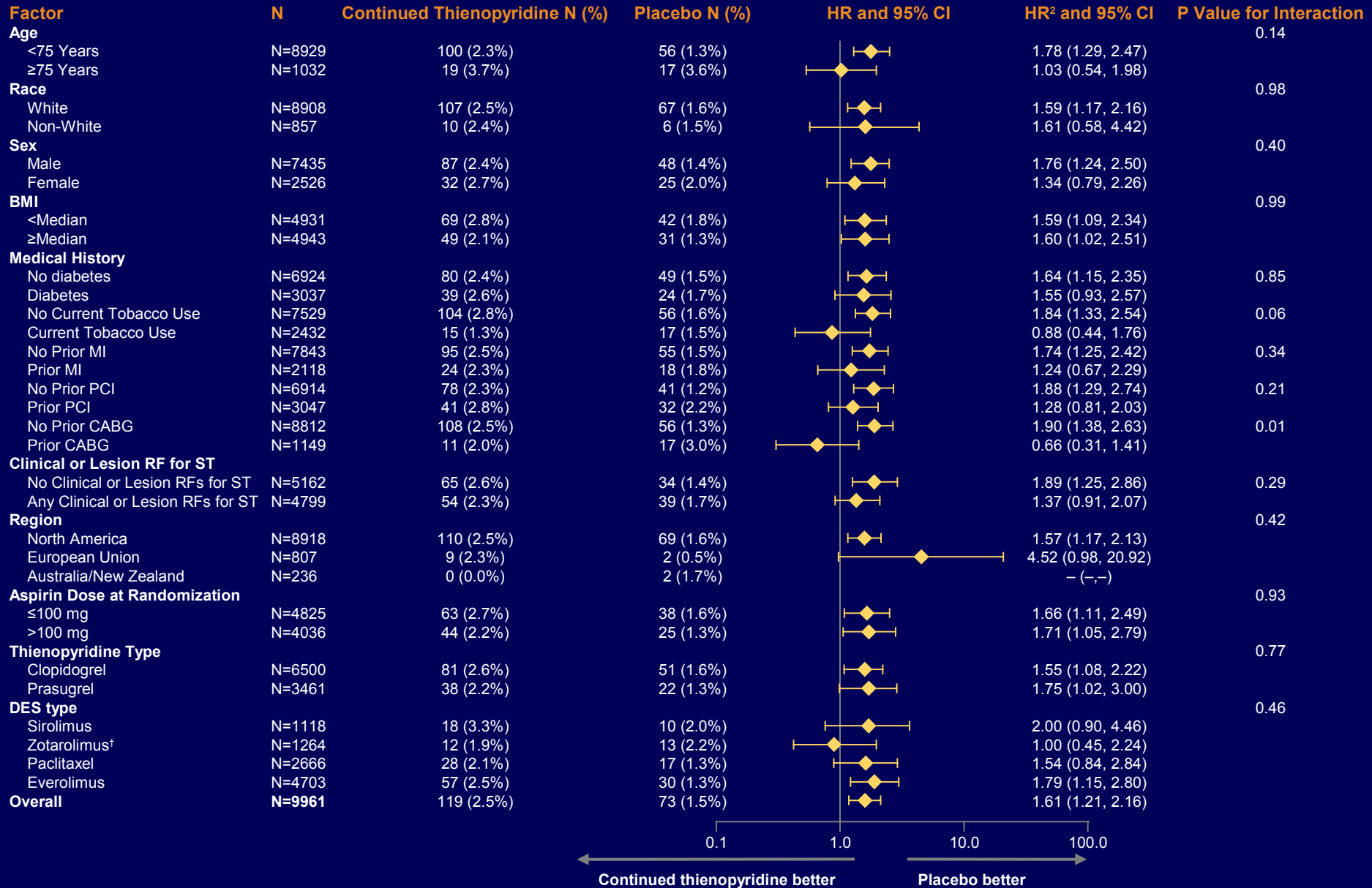
Проследявани показатели за кървене от месец 12 до месец 30

Bleeding Complications	Continued Thienopyridine (n = 4710)	Placebo (N = 4649)	Difference	Two-Sided P Value
	No. of patients (%)		% (95% CI)	
GUSTO severe or moderate†	119 (2.5)	73 (1.6)	1.0 (0.4 to 1.5)	0.001
Severe	38 (0.8)	26 (0.6)	0.2 (-0.1 to 0.6)	0.15
Moderate	81 (1.7)	48 (1.0)	0.7 (0.2 to 1.2)	0.004
BARC type 2, 3, or 5	263 (5.6)	137 (2.9)	2.6 (1.8 to 3.5)	<0.001
Type 2	145 (3.1)	72 (1.5)	1.5 (0.9 to 2.1)	<0.001
Type 3	122 (2.6)	68 (1.5)	1.1 (0.6 to 1.7)	<0.001
Type 5	7 (0.1)	4 (0.1)	0.1 (-0.1 to 0.2)	0.38

* The primary safety end point was moderate or severe bleeding as assessed according to the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries (GUSTO) criteria. The one-sided test of noninferiority (based on a noninferiority margin of 0.8%) was calculated according to the Farrington–Manning approach. Only patients who could be evaluated were included in this analysis (i.e., patients whose last contact date was ≥ 510 days after randomization or who had any adjudicated bleeding event at or before 540 days). Patients could have had more than one bleeding episode. The secondary analysis of bleeding, as assessed according to the criteria of the Bleeding Academic Research Consortium (BARC), is shown according to subtype in Table S5 in the Supplementary Appendix.

† One-sided P = 0.70 for noninferiority.

Консистентен резултат за тежко/умерено кървене по GUSTO



Изводи от DAPT проучването

- При пациенти със САП и ОКС след стентирание с DES продължаването на терапия с тиенопиридини и АСК, в сравнение с монотерапия АСК, повече от една година редуцира риска от исхемични събития
- Редукцията на исхемичните събития се запазва при различните типове стент и използвания тиенопиридин и се наблюдава независимо от риска за стент тромбоза
- Удължената тиенопиридинова терапия води до повече събития на кървене в сравнение с плацебо
- Остава необходимостта от индивидуализиране на терапия при отделните пациенти, с внимателна оценка на риска за исхемични събития и кървене



PEGASUS-TIMI 54

PEGASUS-TIMI 54: Дизайн на проучването

Пациенти със стабилна ИБС с предшестващ МИ преди 1–3 години и най-малко един допълнителен атеротромботичен рисков фактор*
(n=21 000)

Тикагрелор 60 mg BID
+ АСК 75–150 mg/ден

Тикагрелор 90 mg
BID
+ АСК 75–150 mg/ден

Плацебо
+ АСК 75–150 mg/ден

Минимум 12 месеца проследяване:
През 4 месеца в година 1,
след това на половин година

Първична крайна точка за ефикасност : СС смърт, МИ или инсулт
Първична крайна точка за безопасност : Значително кървене,
определено по TIMI

*Възраст ≥ 65 години, диабет, втори предшестващ МИ, многосъдова ИБС или хронично нетерминално бъбречно заболяване.

АСК, ацетилсалицилова киселина; BID, два пъти дневно; ИБС, исхемична болест на сърцето; СС, сърдечно-съдов; МИ, миокарден инфаркт; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Безопасност и ефикасност на тикагрелор при пациенти със стабилна ИБС и предшестващ МИ преди 1–3 години и най-малко един допълнителен атеротромботичен рисков фактор (PEGASUS-TIMI 54): резултати от 12-месечно проследяване

PEGASUS-TIMI 54: Критерии за включване

- Възраст > 50 години
- Анамнеза за спонтанен МИ, предшестващ включването с 1 до 3 години, една допълнителна високорискова характеристика
 - Възраст ≥ 65 години
 - Захарен диабет, налагащ медикаментозно лечение
 - Втори предшестващ спонтанен МИ
 - Ангиографски данни за многосъдова ИБС
 - Хронична, нетерминална бъбречна дисфункция ($\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$)
- Предписана и поносима АСК по време на включването

PEGASUS-TIMI 54: Критерии за изключване

- Планирана употреба на АДФ рецепторен блокер, дипиридамомл, цилостазол или антикоагулантна терапия
- Известно нарушение с кървене или повишен риск от кървене
- Скорошно СЧ кървене или голяма операция
- Висок риск от събития с брадикардия
- Тежко чернодробно или бъбречно заболяване
- Протоколът на проучването е изменен също така, за да се изключат пациентите с анамнеза за исхемичен инсулт
 - Данните от други клинични изпитвания и регистри показват повишен риск от ВЧК при по-интензивна антитромботична терапия при тази популация пациенти
 - Това е като предпазна мярка, тъй като в проучването PLATO не са наблюдавани данни за повишен риск от ВЧК при пациентите с анамнеза за инсулт

PEGASUS-TIMI 54:

Изчисление на размера на извадката

- Размерът на извадката е изчислен на базата на:
 - Проектираната честота на събитието за СС смърт, МИ или инсулт в групата с плацебо от 3,5% на година
 - Таргетно RRR от 20% при пациентите, лекувани с тикагрелор 90 mg, и приблизително 19% за дозата от 60 mg в сравнение с плацебо
 - Съответно 90% и 83% сила за дози на тикагрелор 90 mg и 60 mg в сравнение с плацебо
- Определен е размер на извадката от приблизително 21 000 пациенти, за да се осигурят тези показатели и да се получат:
 - 1360 оценени събития от първичната крайна точка за 2–3 години
 - Малко повече от 1 година на проследяване от последния пациент

PEGASUS-TIMI 54:

Схеми на дозиране на тикагрелор

- Оптималната интензивност на инхибиране на тромбоцитите при продължителна терапия не е известна
 - Необходимата доза може да бъде по-малка от тази при остри условия
- Две дози са избрани в проучването PEGASUS-TIMI 54
 - Тикагрелор 90 mg BID
 - Тази доза е използвана в проучването PLATO и е показана за до 12 месеца на лечение при пациенти с ОКС
 - Тикагрелор 60 mg BID
 - ФК/ФД моделиране показва, че тази доза ще осигури по-ниско ниво на инхибиране на тромбоцитите от тикагрелор 90 mg BID, но по-голямо средно инхибиране на тромбоцитите и по-малка флуктуация от клопидогрел 75 mg QD
 - Няма да се прилага натоварваща доза тикагрелор, тъй като популацията пациенти има стабилна ИБС

PEGASUS-TIMI 54: Пациенти, подложени на процедури

- Пациентите, подложени на планови големи не-СС процедури, трябва да прекратят проучваното лечение 5 дни преди процедурата
 - Лечението трябва да се възобнови, когато лекуващият лекар реши, че е подходящо
 - Лечението с АСК във времето около процедурата е по преценка на лекуващия лекар
- Провеждането на проучваното лечение в контекста на незначителни операции или инвазивни процедури е по преценка на лекуващия лекар

PEGASUS-TIMI 54: Крайни точки за ефикасност

- Първична крайна точка
 - Съставна от СС смърт, МИ или инсулт
- Вторични крайни точки
 - СС смърт
 - Смърт по всякаква причина
- Други крайни точки за ефикасност
 - Съставна от СС смърт или хоспитализация поради коронарна или мозъчно-съдова артериална тромбоза
 - Съставна от смърт от коронарно сърдечно заболяване, МИ или инсулт
 - Тромбоза на коронарен стент
 - Качество на живот

PEGASUS-TIMI 54: Крайни точки за безопасност

- Първичната крайна точка за безопасност е кървене, определено по следните класификационни системи:
 - TIMI
 - PLATO
 - GUSTO
 - ISTH
- Особен фокус върху:
 - Значително кървене, определено по TIMI
 - Значително или незначително кървене, определени по TIMI
 - Значително кървене, определено по PLATO

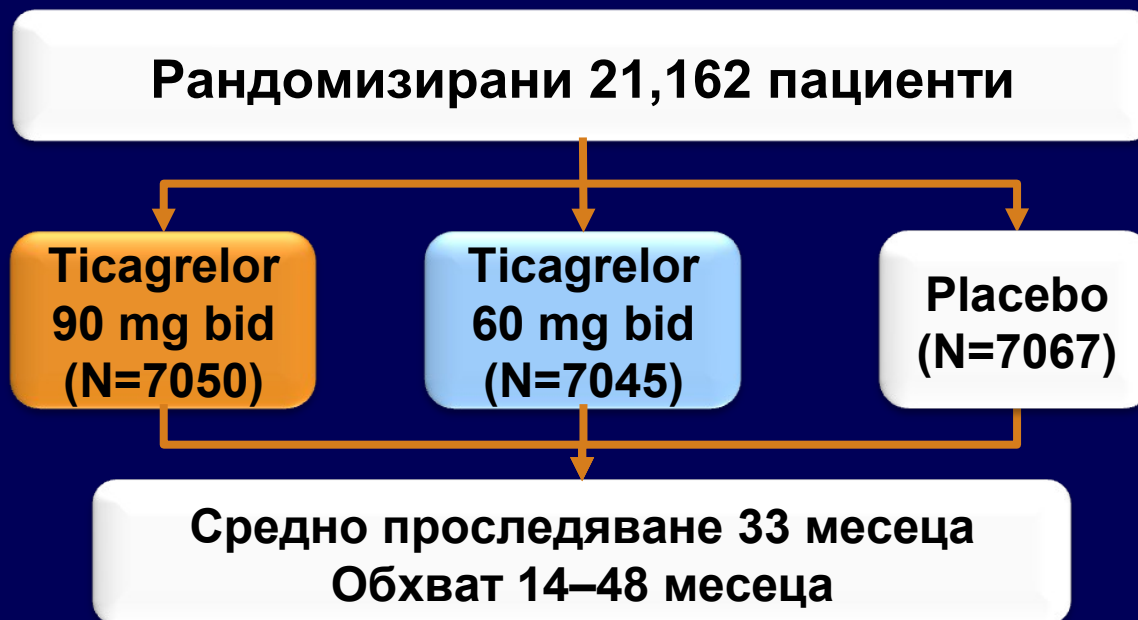
PEGASUS-TIMI 54: Исходни характеристики

Characteristic	Ticagrelor 90 mg bid N=7050; n (%)	Ticagrelor 60 mg bid N=7045; n (%)	Placebo N=7067; n (%)
Demographics			
Age – year, mean (SD)	65.4 (8.4)	65.2 (8.4)	65.4 (8.3)
Female	1682 (23.9)	1661 (23.6)	1717 (24.3)
Caucasian*	6126 (86.9)	6077 (86.3)	6124 (86.7)
Weight – kg, mean (SD)	82.0 (16.7)	82.0 (17.0)	81.8 (16.6)
Clinical characteristics			
Hypertension	5462 (77.5)	5461 (77.5)	5484 (77.6)
Hypercholesterolaemia	5410 (76.7)	5380 (76.4)	5451 (77.1)
Current smoker	1187 (16.8)	1206 (17.1)	1143 (16.2)
Diabetes mellitus	2241 (31.8)	2308 (32.8)	2257 (31.9)
Multivessel coronary disease – n/total n (%)	4155/7049 (58.9)	4190/7042 (59.5)	4213/7067 (59.6)
History of PCI** – n/total n (%)	5852/7049 (83.0)	5879/7044 (83.5)	5837/7066 (82.6)
>1 prior MI	1143 (16.2)	1168 (16.6)	1188 (16.8)
Peripheral artery disease	371 (5.3)	368 (5.2)	404 (5.7)
Creatinine clearance <60 mL/min – n/total n (%)	1653/6958 (23.8)	1547/6955 (22.2)	1649/6985 (23.6)
Qualifying event†			
Years from MI – median (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)
MI type unknown	382/7043 (5.4)	436/7035 (6.2)	405/7057 (5.7)
Medication at enrolment			
ASA (any dose)	7039 (99.8)	7036 (99.9)	7057 (99.9)
Statin	6526 (92.6)	6495 (92.2)	6583 (93.2)
Beta-blocker	5812 (82.4)	5796 (82.3)	5878 (83.2)
ACEI or ARB	5702 (80.9)	5631 (79.9)	5697 (80.6)

*Self-reported; **96.5% of PCIs involved stenting; †Patients for whom it could not be verified that they had had a myocardial infarction were excluded from the denominator as well as from the calculation for the median years since the myocardial infarction

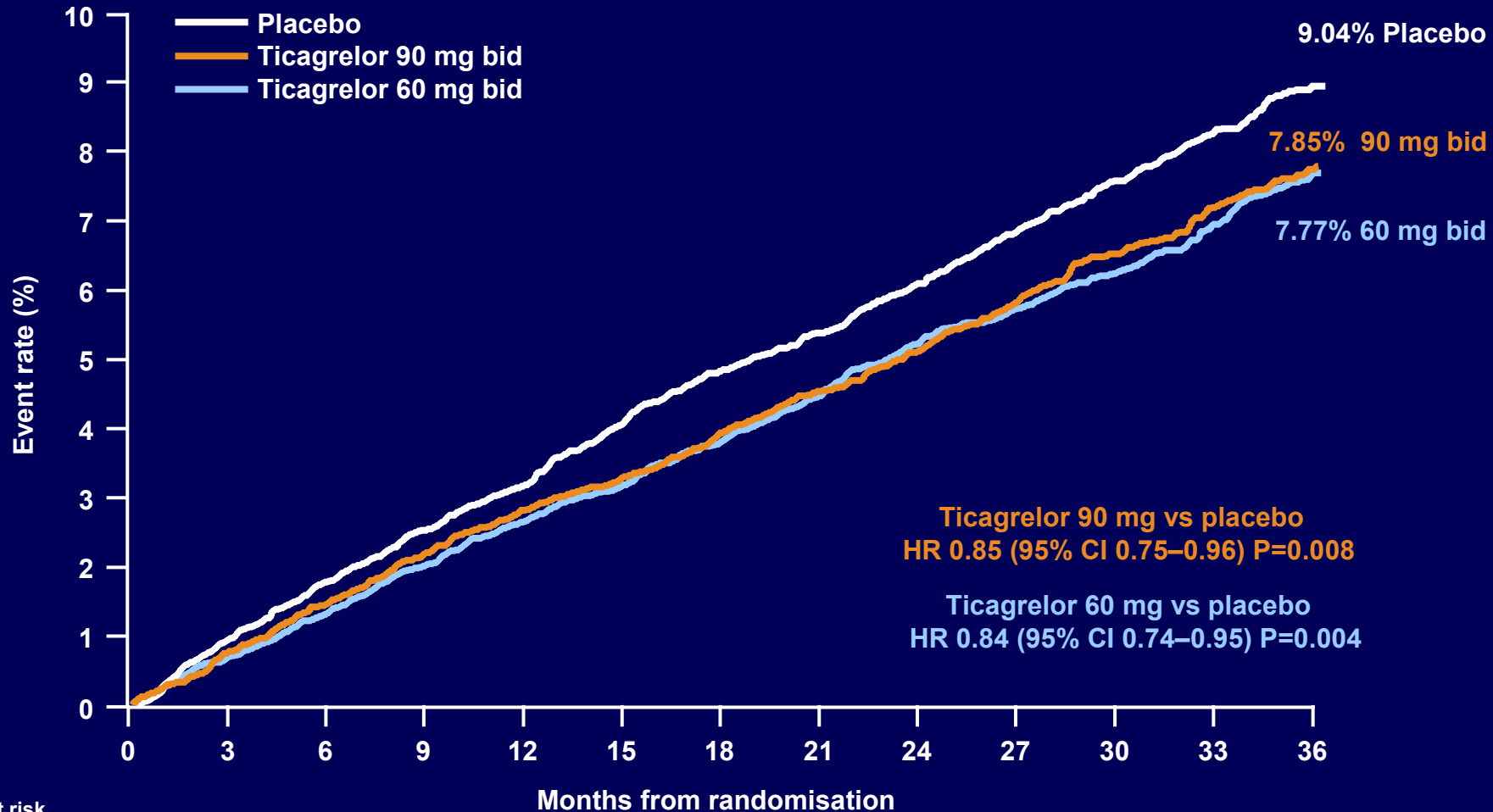
All P values for comparisons are >0.05; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; SD, standard deviation

PEGASUS-TIMI 54: Проследяване



Преждевременно преустановяване на проучвано лекарство	n=2233 (32%)	n=1999 (29%)	n=1496 (21%)
Оттегляне на съгласие	n=52 (0.7%)	n=50 (0.7%)	n=52 (0.7%)
Изгубени за проследяване	n=3 (<0.1%)	n=6 (<0.1%)	n=1 (<0.1%)

PEGASUS-TIMI 54: Първичен показател

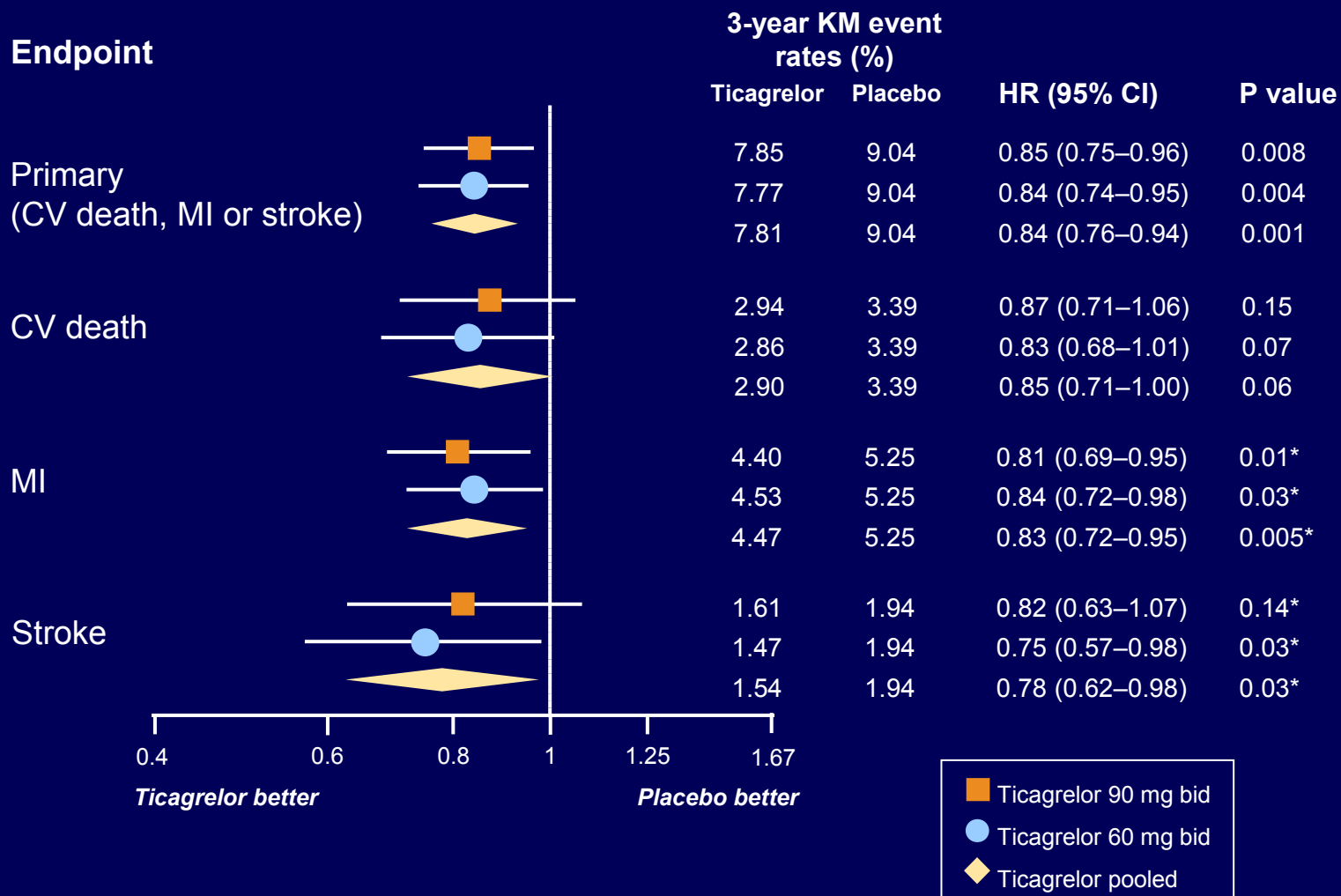


No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	7067	6979	6892	6823	6761	6681	6508	6236	5876	5157	4343	3360	2028
90 mg bid	7050	6973	6899	6827	6769	6719	6550	6272	5921	5243	4401	3368	2038
60 mg bid	7045	6969	6905	6842	6784	6733	6557	6270	5904	5222	4424	3392	2055

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

PEGASUS-TIMI 54: Показатели за ефикасност



*Indicates nominal P value; P<0.026 indicates statistical significance

PEGASUS-TIMI 54: Показатели за ефикасност

Endpoint	Ticagrelor 90 mg bid N=7050; n (%)	Ticagrelor 60 mg bid N=7045; n (%)	Placebo N=7067; n (%)	Ticagrelor 90 mg bid vs placebo HR (95% CI) P=0.008	Ticagrelor 60 mg bid vs placebo HR (95% CI) P=0.004
Primary endpoint					
CV death, MI or stroke	493 (7.85)	487 (7.77)	578 (9.04)	0.85 (0.75–0.96) P=0.008	0.84 (0.74–0.95) P=0.004
Secondary endpoints					
CV death	182 (2.94)	174 (2.86)	210 (3.39)	0.87 (0.71–1.06) P=0.15	0.83 (0.68–1.01) P=0.07
Death from any cause	326 (5.15)	289 (4.69)	326 (5.16)	1.00 (0.86–1.16) P=0.99*	0.89 (0.76–1.04) P=0.14*
Other efficacy endpoints					
MI	275 (4.40)	285 (4.53)	338 (5.25)	0.81 (0.69–0.95) P=0.01*	0.84 (0.72–0.98) P=0.03*
All stroke	100 (1.61)	91 (1.47)	122 (1.94)	0.82 (0.63–1.07) P=0.14*	0.75 (0.57–0.98) P=0.03*
Ischaemic stroke	88 (1.41)	78 (1.28)	103 (1.65)	0.85 (0.64–1.14) P=0.28*	0.76 (0.56–1.02) P=0.06*

*Indicates nominal P value; P<0.026 indicates statistical significance
Rates are presented as 3-year Kaplan-Meier estimates
n = number of patients with events, not the number of events

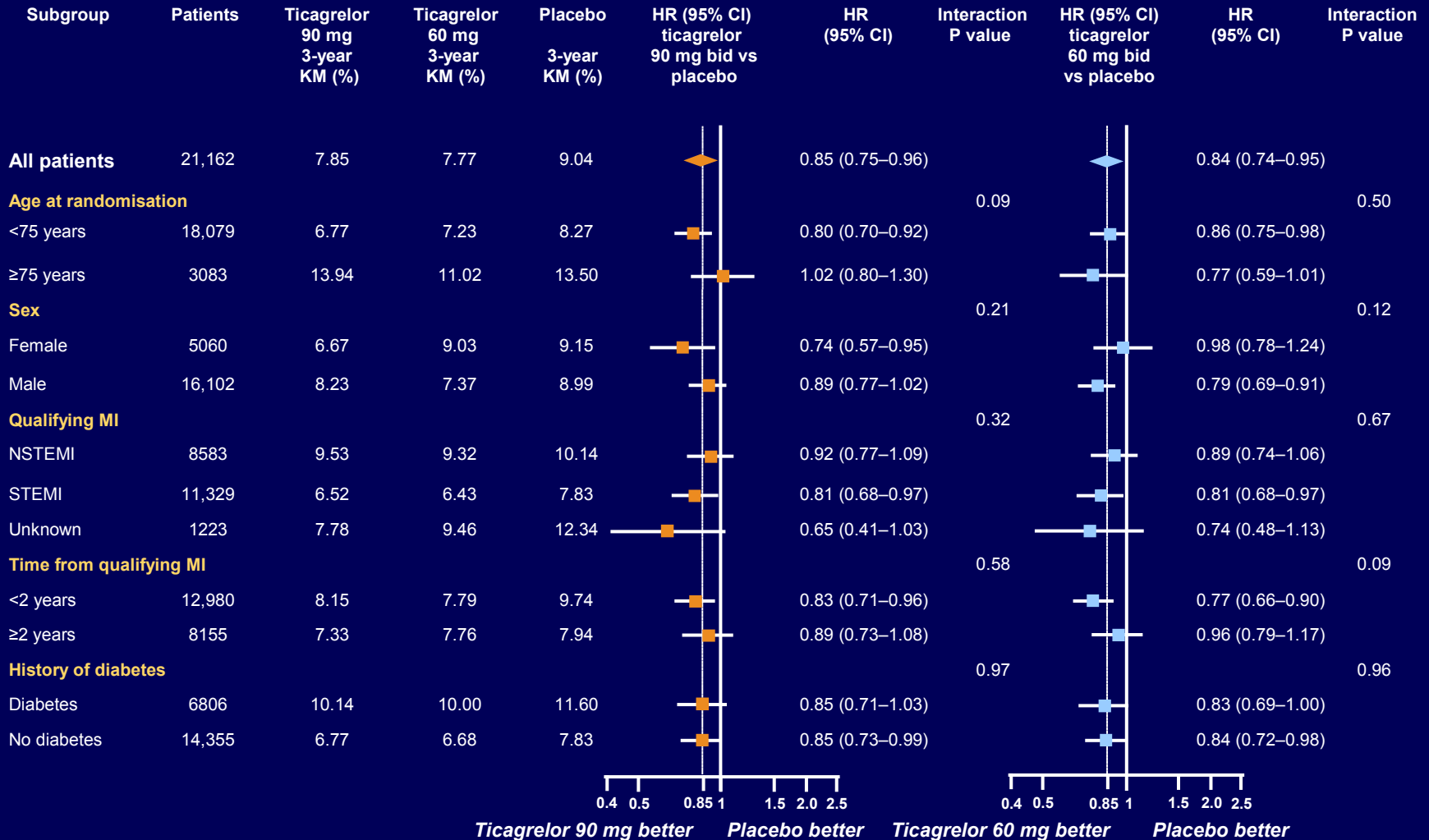
PEGASUS-TIMI 54: Efficacy Endpoints

Endpoint	Ticagrelor 90 mg bid N=7050; n (%)	Ticagrelor 60 mg bid N=7045; n (%)	Placebo N=7067; n (%)	Ticagrelor 90 mg bid vs placebo HR (95% CI)	Ticagrelor 60 mg bid vs placebo HR (95% CI)
Other efficacy endpoints					
Coronary heart disease death	97 (1.53)	106 (1.72)	132 (2.08)	0.73 (0.56–0.95) P=0.02*	0.80 (0.62–1.04) P=0.09*
Coronary heart disease death, MI, or stroke	438 (6.99)	445 (7.09)	535 (8.33)	0.82 (0.72–0.93) P=0.002*	0.83 (0.73–0.94) P=0.003*
CV death or MI	424 (6.79)	422 (6.77)	497 (7.81)	0.85 (0.75–0.97) P=0.01*	0.85 (0.74–0.96) P=0.01*
Coronary heart disease death or MI	350 (5.59)	360 (5.75)	429 (6.68)	0.81 (0.71–0.94) P=0.004*	0.84 (0.73–0.96) P=0.01*
Hospitalisation for unstable angina	33 (0.50)	39 (0.61)	37 (0.57)	0.89 (0.56–1.43) P=0.63*	1.05 (0.67–1.65) P=0.82*
Urgent coronary revascularisation for unstable angina	74 (1.16)	62 (0.95)	76 (1.13)	0.97 (0.71–1.34) P=0.87*	0.82 (0.58–1.14) P=0.24*
Transient ischaemic attack	17 (0.27)	17 (0.27)	17 (0.29)	1.00 (0.51–1.96) P=1.00*	1.00 (0.51–1.96) P=1.00*

*Indicates nominal P value; P<0.026 indicates statistical significance
Rates are presented as 3-year Kaplan-Meier estimates
n = number of patients with events, not the number of events

PEGASUS-TIMI 54:

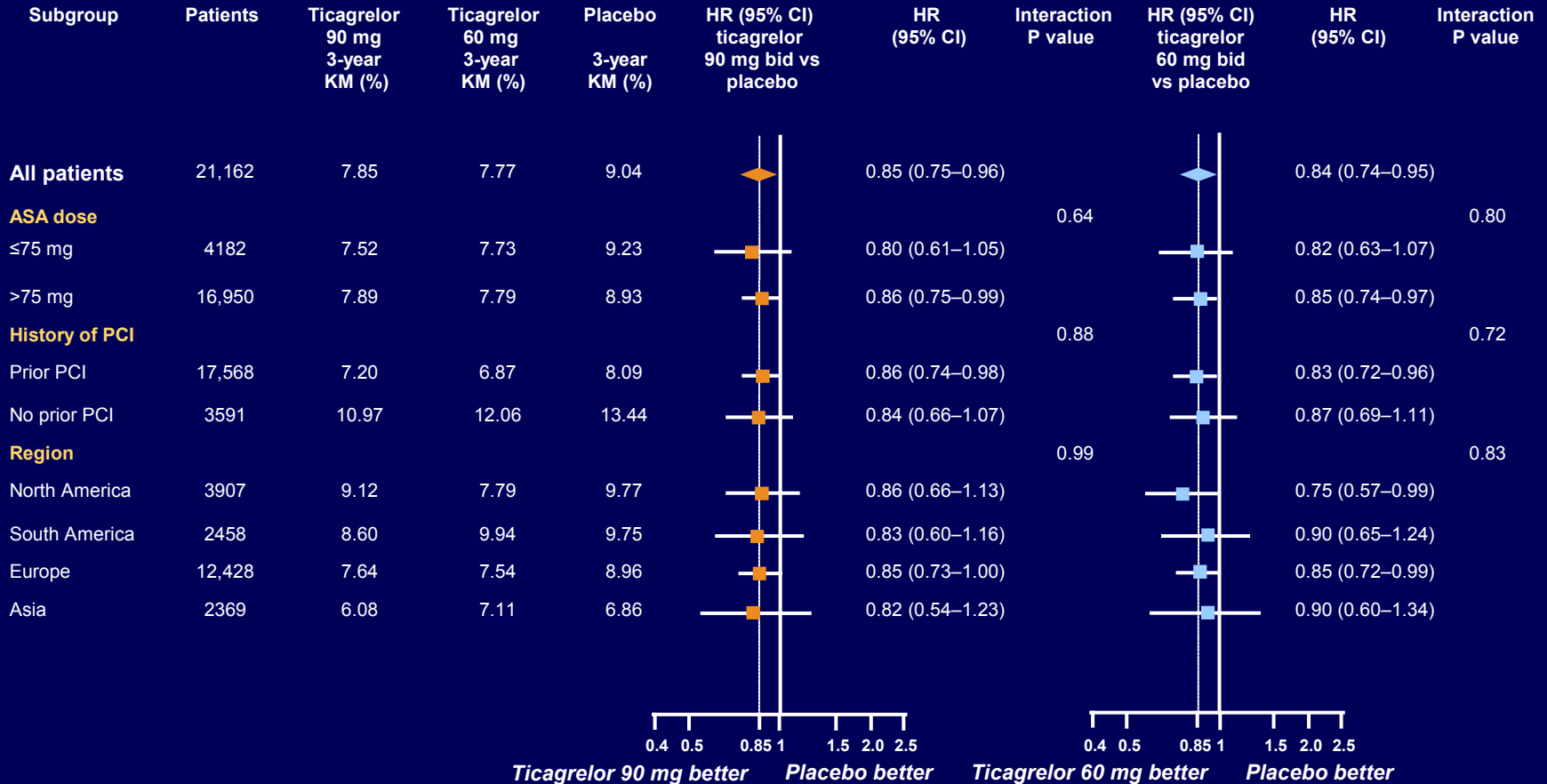
първичен показател по подгрупи (1)



*Composite of CV death, MI or stroke
KM, Kaplan-Meier

PEGASUS-TIMI 54:

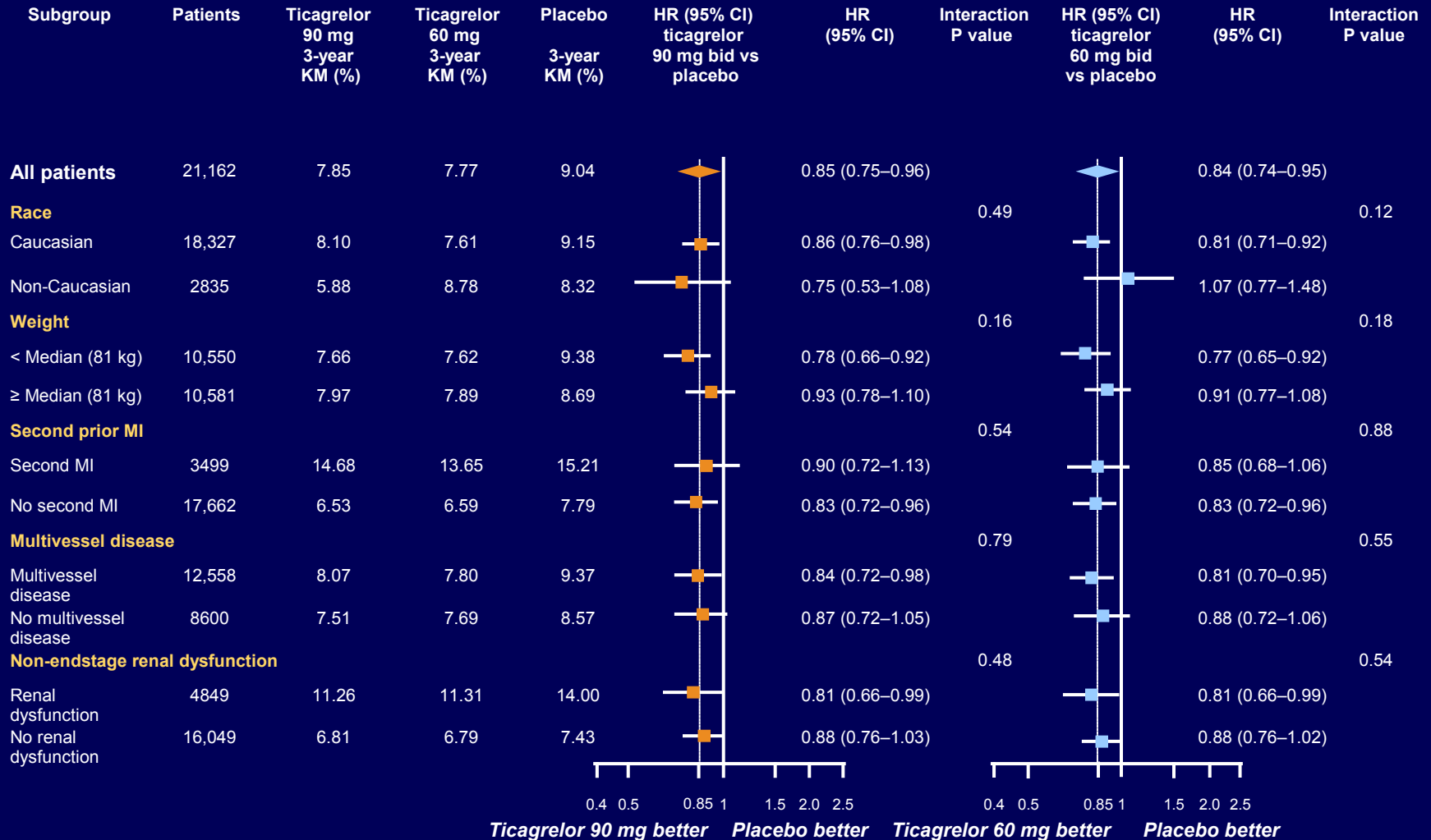
Първичен показател по подгрупи (2)



*Composite of CV death, MI or stroke

PEGASUS-TIMI 54:

първичен показател по подгрупи (3)



*Composite of CV death, MI or stroke

n = number of patients with events, not the number of events

PEGASUS-TIMI 54: показатели за безопасност

Endpoint	Ticagrelor 90 mg bid N=6988; n (%)	Ticagrelor 60 mg bid N=6958; n (%)	Placebo N=6996; n (%)	Ticagrelor 90 mg bid vs placebo HR (95% CI)	Ticagrelor 60 mg bid vs placebo HR (95% CI)
Primary safety endpoint					
TIMI major bleeding	127 (2.60)	115 (2.30)	54 (1.06)	2.69 (1.96–3.70) P<0.001	2.32 (1.68–3.21) P<0.001
Secondary safety endpoints					
ICH	29 (0.56)	28 (0.61)	23 (0.47)	1.44 (0.83–2.49) P=0.19	1.33 (0.77–2.31) P=0.31
Haemorrhagic stroke	4 (0.07)	8 (0.19)	9 (0.19)	0.51 (0.16–1.64) P=0.26	0.97 (0.37–2.51) P=0.94
Fatal bleeding	6 (0.11)	11 (0.25)	12 (0.26)	0.58 (0.22–1.54) P=0.27	1.00 (0.44–2.27) P=1.00
Fatal bleeding or non-fatal ICH	32 (0.63)	33 (0.71)	30 (0.60)	1.22 (0.74–2.01) P=0.43	1.20 (0.73–1.97) P=0.47

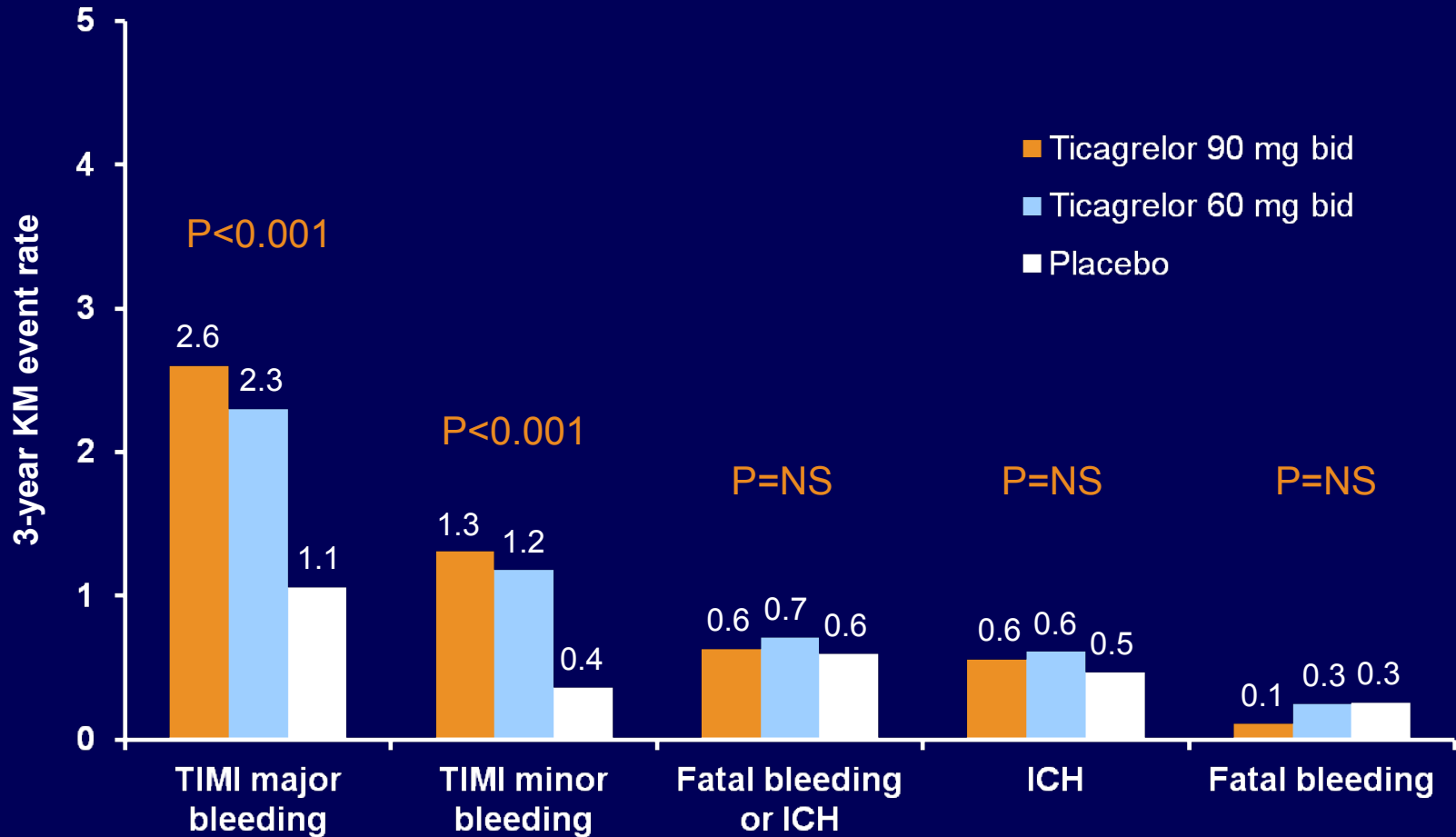
Rates are presented as 3-year Kaplan-Meier estimates
n = number of patients with events, not the number of events
P<0.026 indicates statistical significance

PEGASUS-TIMI 54: показатели за безопасност

Endpoint	Ticagrelor 90 mg bid N=6988; n (%)	Ticagrelor 60 mg bid N=6958; n (%)	Placebo N=6996; n (%)	Ticagrelor 90 mg bid vs placebo HR (95% CI)	Ticagrelor 60 mg bid vs placebo HR (95% CI)
Secondary safety endpoints					
TIMI minor bleeding	66 (1.31)	55 (1.18)	18 (0.36)	4.15 (2.47–7.00) P<0.001	3.31 (1.94–5.63) P<0.001
Bleeding requiring transfusion	122 (2.43)	105 (2.09)	37 (0.72)	3.75 (2.59–5.42) P<0.001	3.08 (2.12–4.48) P<0.001
Bleeding leading to study drug discontinuation	453 (7.81)	354 (6.15)	86 (1.50)	5.79 (4.60–7.29) P<0.001	4.40 (3.48–5.57) P<0.001

Rates are presented as 3-year Kaplan-Meier estimates
n = number of patients with events, not the number of events
P<0.026 indicates statistical significance

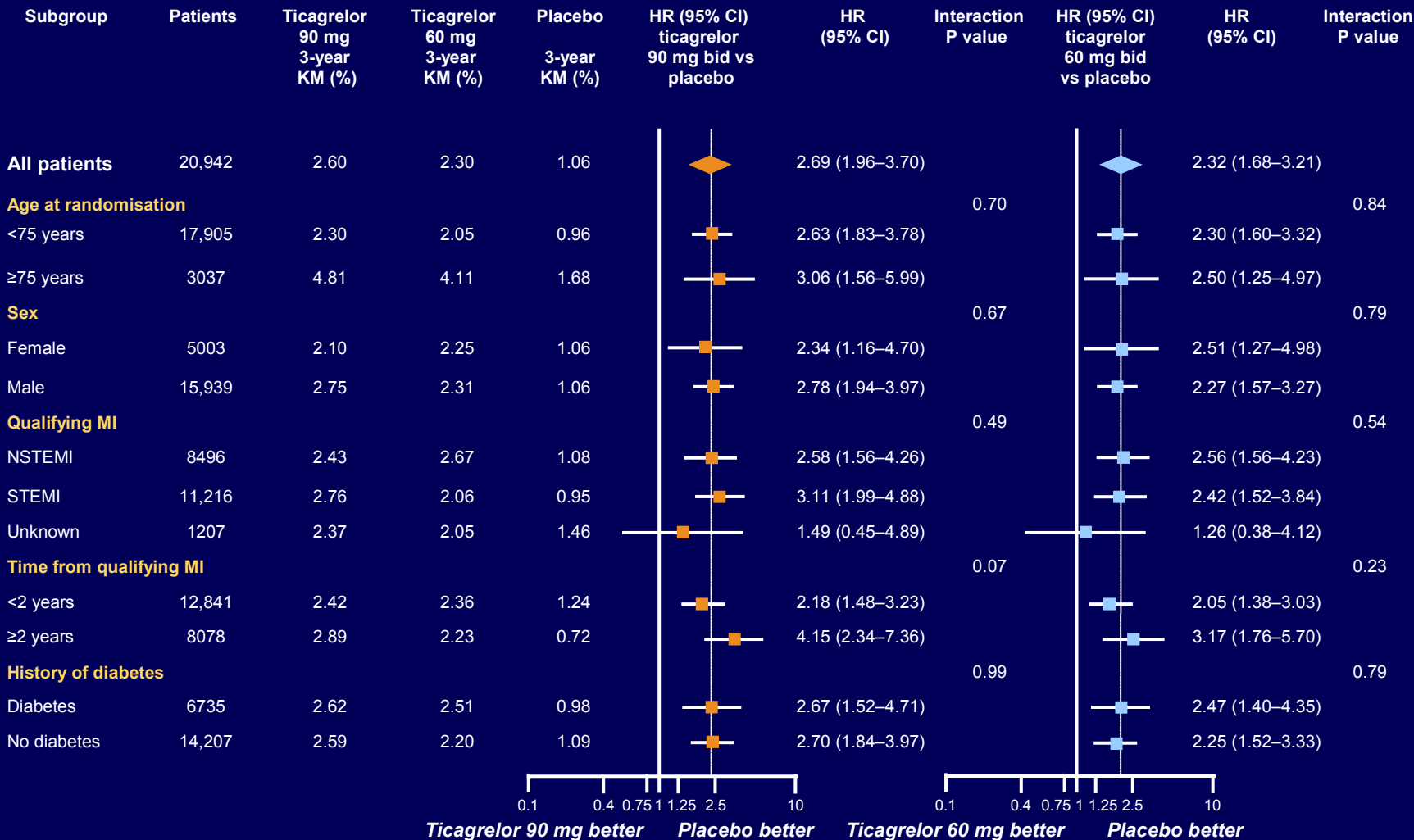
PEGASUS-TIMI 54: Кървене



Rates are presented as 3-year Kaplan-Meier estimates
 $P < 0.026$ indicates statistical significance

PEGASUS-TIMI 54:

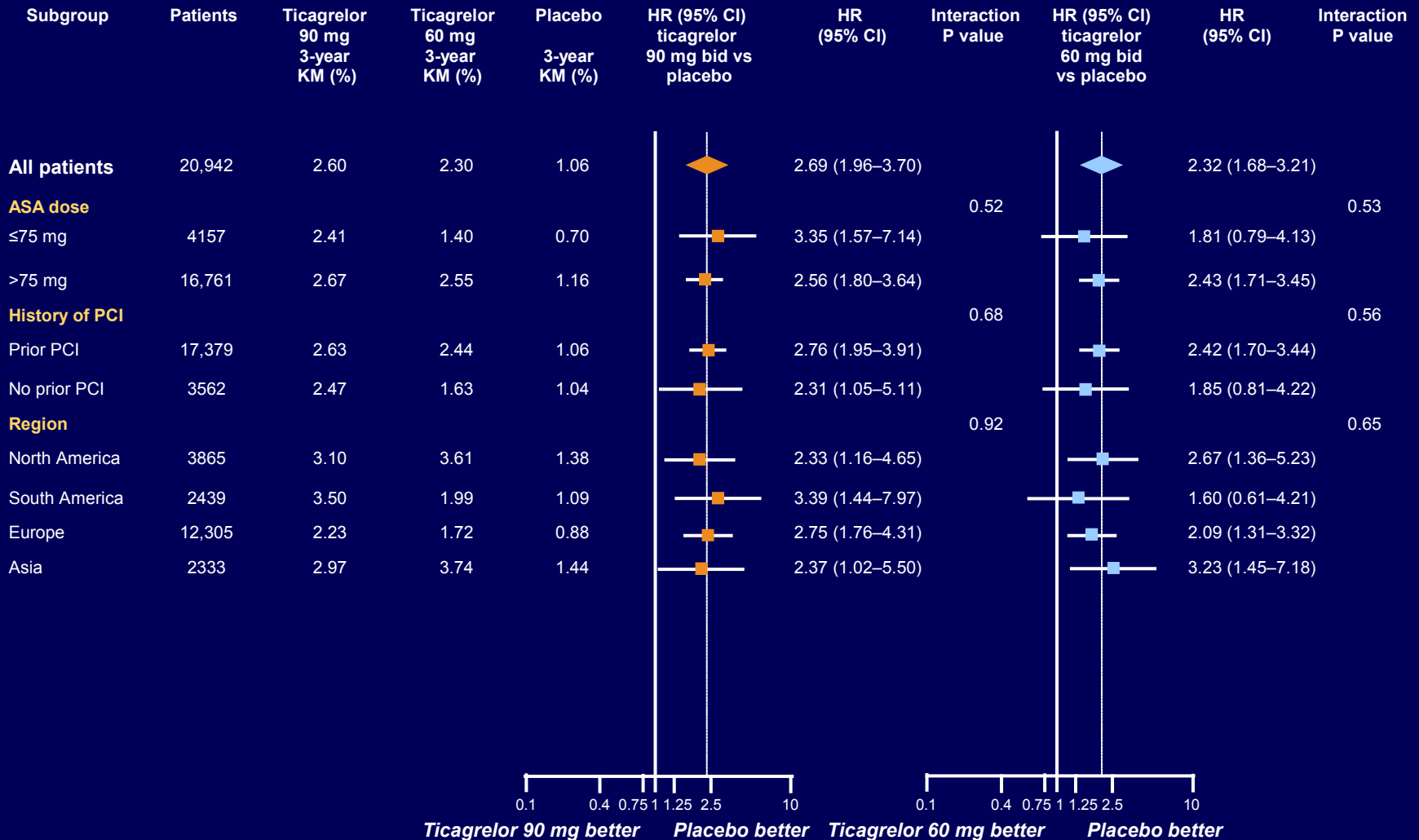
първичен показател за безопасност по подгрупи (1)



*TIMI major bleeding

PEGASUS-TIMI 54:

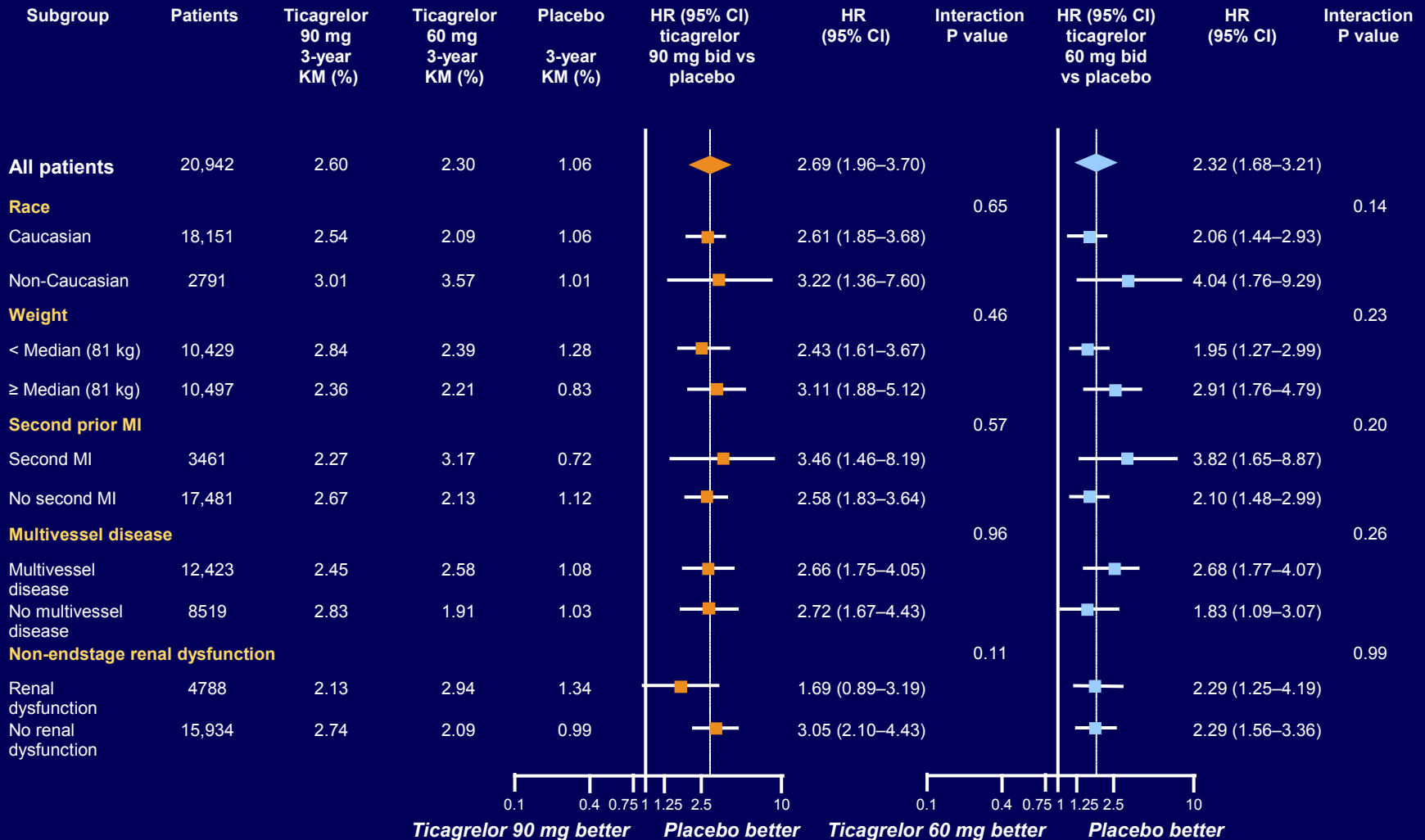
първичен показател за безопасност по подгрупи (2)



*TIMI major bleeding

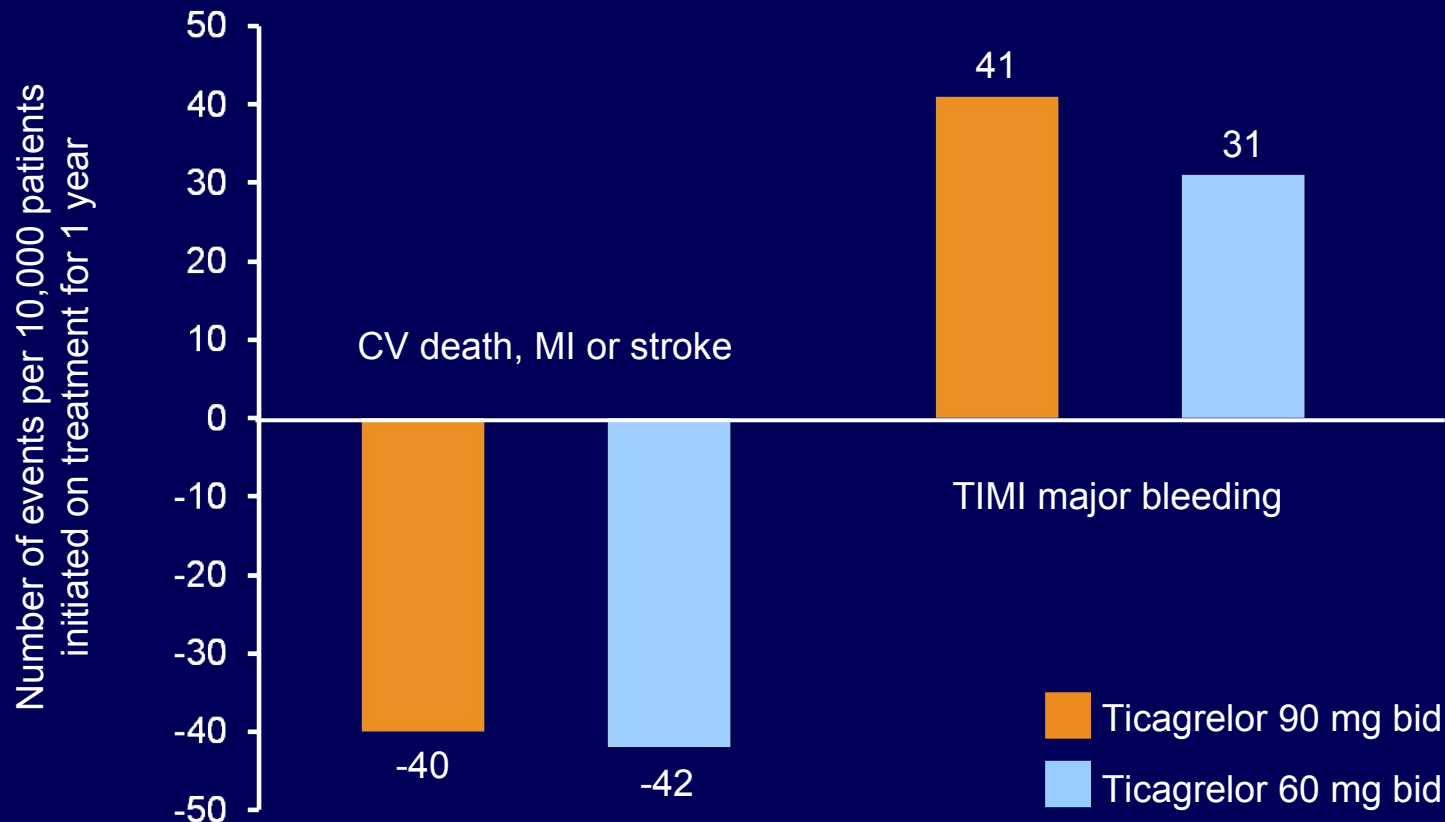
PEGASUS-TIMI 54:

първичен показател за безопасност по подгрупи (3)



*TIMI major bleeding

PEGASUS-TIMI 54: Оценка на ефикасността и безопасността



Rates are annualised from 3-year Kaplan-Meier event rates in the intention-to-treat population

Bonaca MP et al. *N Engl J Med* 2015, Supplementary Appendix [Epub ahead of print]

PEGASUS-TIMI 54: Диспнея

	Ticagrelor 90 mg bid N=6988; n (%)	Ticagrelor 60 mg bid N=6958; n (%)	Placebo N=6996; n (%)	Ticagrelor 90 mg bid vs placebo HR (95% CI)	Ticagrelor 60 mg bid vs placebo HR (95% CI)
Dyspnoea					
Adverse event	1205 (18.93)	987 (15.84)	383 (6.38)	3.55 (3.16–3.98) P<0.001	2.81 (2.50–3.17) P<0.001
Leading to study drug discontinuation	430 (6.50)	297 (4.55)	51 (0.79)	8.89 (6.65–11.88) P<0.001	6.06 (4.50–8.15) P<0.001
Serious adverse event	22 (0.41)	23 (0.45)	9 (0.15)	2.68 (1.24–5.83) P=0.01	2.70 (1.25–5.84) P=0.01

Rates are presented as 3-year Kaplan-Meier estimates
n = number of patients with events, not the number of events

PEGASUS-TIMI 54: Dyspnoea

- The majority of patients with dyspnoea AEs had only one episode regardless of treatment group¹
- The majority of episodes with ticagrelor were either mild (58%) or moderate (37%) in severity²
- The pattern of dyspnoea AEs, SAEs and discontinuations due to AEs in the ticagrelor groups compared with the placebo group was similar for patients with a medical history of asthma or COPD compared with patients without¹
- Patients who had dyspnoea AEs tended to be older and more frequently had dyspnoea, asthma, or COPD at baseline; the characteristics of those patients with dyspnoea AEs were similar between treatment groups¹

AE, adverse event; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SAEs, serious adverse events

1. Data on file: ATLAS approval ID 691,524.011

2. Bonaca MP *et al.* *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print]

PEGASUS-TIMI 54: Adverse Events

Adverse events	Ticagrelor 90 mg bid N=6988; n (%)	Ticagrelor 60 mg bid N=6958; n (%)	Placebo N=6996; n (%)
Any AE (serious and non-serious)*	5375 (76.9)	5311 (76.3)	4899 (70.0)
Leading to discontinuation of study drug*	1326 (19.0)	1139 (16.4)	621 (8.9)
Most common AEs leading to discontinuation			
Bleeding**	453 (6.5)	354 (5.1)	86 (1.2)
Dyspnoea	430 (6.2)	297 (4.3)	51 (0.7)
Arrhythmia	78 (1.1)	103 (1.5)	96 (1.4)
Any SAE	1648 (23.6)	1650 (23.7)	1676 (24.0)
Leading to discontinuation of study drug	271 (3.9)	273 (3.9)	231 (3.3)

*Excludes patients who stopped drug because of an efficacy event with no associated bleeding

**Bleeding as confirmed by the Clinical Events Committee

n = number of patients with events, not the number of events

PEGASUS-TIMI 54: Обобщение

- PEGASUS-TIMI 54 доказва, че включването на ticagrelor 60 mg bid or 90 mg bid към ниска доза ASA при пациенти с анамнеза на МИ 1-3 години, значително редуцира първичния проследяван показател за СС-смърт, МИ или инсулт
- Ефектът е консистентен и се наблюдава за всички компоненти на първичния показател, вкл. СС-смърт
- Клиничната полза се запазва при различните подгрупи, вкл. географски регион и се увеличава във времето, като средната продължителност на проследяване е 33 месеца
- Честотата за настъпване на главния показател за безопасност значително кървене по TIMI е по-висока в сравнение с плацебо и при двете дози
- Честотата на фатални кръвоизливи и нефатални интракраниални хеморагии е била ниска (<1% за 3 години) и не се различава между трите рамена
- Диспнеята е била по-честа и при двете дози ticagrelor, като повечето епизоди, с която и да е доза, са леки (58.1%) или умерени (36.9%) по тежест

Изводи

- Настоящите данни подкрепят хипотезата, че продължителната и по-интензивна антитромботична терапия ще намали СС смърт и исхемичните усложнения при високорискови пациенти с предшестващ МИ
- PEGASUS-TIMI 54 е първото проспективно рандомизирано клинично проучване, със адекватна статистическа сила, което демонстрира ползите от продължителна ДАТТ при пациент с предшестващ МИ
- Препоръките за продължителност и интензивност на антитромботичната терапия в тази високорискова популация предстоят да бъдат преразгледани с оглед на наличните нови клинични данни