

PEGASUS-TIMI 54

Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54

II Contexte et hypothèse :

Les études CURE, TRITON et PLATO ont montré l'intérêt clinique d'associer une double anti-agrégation plaquettaire ciblant la voie du thromboxane (aspirine) et la voie du P2Y12 (thiénopyridines ou ticagrelor) pendant une durée d'un an après un syndrome coronaire aigu. Au-delà de cette période, l'intérêt de la double antiagrégation plaquettaire n'a jamais été réellement évalué. L'étude PEGASUS a postulé qu'une double antiagrégation plaquettaire (aspirine et ticagrelor), chez des patients ayant eu un infarctus entre un et trois ans avant l'inclusion permettrait de réduire la fréquence des événements ischémiques.

II Critères d'inclusion

Infarctus du myocarde spontané 1 à 3 ans avant l'inclusion

- Age \geq 50 ans
- Au moins un facteur de risque supplémentaire :
 - Age \geq 65 ans
 - Diabète traité
 - Insuffisance rénale chronique (clearance $<$ 60 ml/minute).

II Critères d'exclusion

- Nécessité de traitement par inhibiteur du P2Y12, dipyridamole, cilostazol ou anticoagulants
- Antécédent d'AVC ischémique ou de saignement intracrânien
- Maladie hémorragique
- Tumeur du système nerveux central, anomalie vasculaire intracrânienne
- Saignement gastro-intestinal au cours des 6 mois précédents

II Plan d'étude et traitements étudiés

Etude randomisée en double aveugle à trois bras : ticagrelor 90 mg deux fois par jour, ticagrelor 60 mg deux fois par jour, placebo. Tous les patients recevaient de l'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour).

En cas de nécessité de traitement par un inhibiteur du P2Y12 en cours d'étude, les patients recevaient en aveugle soit du ticagrelor factice (pour les groupes ticagrelor) soit du clopidogrel.

En cas d'intervention chirurgicale non cardiovasculaire, le traitement d'étude était suspendu 5 jours avant le geste.

II Critères de jugement

Critère principal d'efficacité : décès cardiovasculaire, infarctus ou accident vasculaire cérébral

- critères secondaires : mortalité cardiovasculaire, décès toute cause
- autres critères pré-spécifiés : critères individuels du critère principal, revascularisation coronaire en urgence, hospitalisation pour angor instable, AIT

Critère principal de sécurité : saignement TIMI majeur

- autres critères : hémorragie intracrânienne, hémorragie fatale

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

La taille de l'échantillon repose sur une hypothèse de survenue de 1360 événements, pour que l'étude ait une puissance de 90% de démontrer une réduction de risque de 20% avec le ticagrelor 90mg et une puissance de 83% pour démontrer une réduction de risque de 19% avec le ticagrelor 60 mg. En raison du dessin à 3 bras et de l'analyse intermédiaire faite par le comité de surveillance de l'étude, la valeur de P retenue comme déterminant la significativité de l'étude était de 0.026.

Population

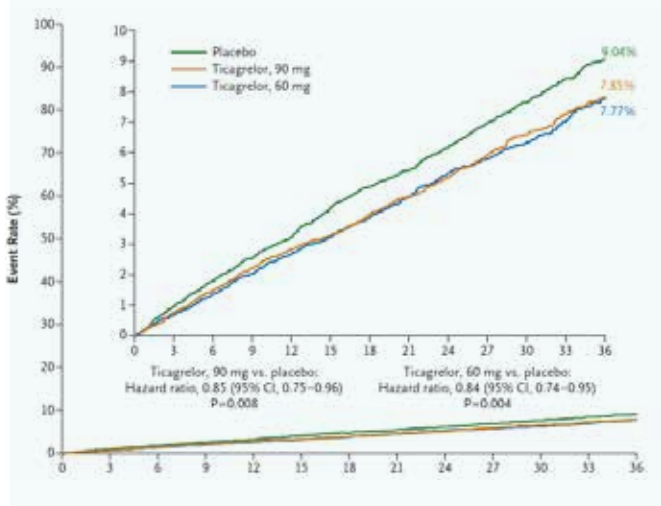
Recrutement de 21 162 patients dans 31 pays et 1161 centres entre octobre 2010 et mai 2013.

	Ticagrelor 90 (n=7050)	Ticagrelor 60 (n=7045)	Placebo (n=7067)
Âge moyen (années)	65,4 \pm 8,4	65.2 \pm 8.4	65.4 \pm 8.3
Femmes (%)	23.9	23.6	24.3
Poids (kg)	82 \pm 17	82 \pm 17	82 \pm 17
Diabète (%)	31.8	32.8	31.9
Atteinte multitrunculaire (%)	58.9	59.5	59.6
Antécédent d'angioplastie (%)	83.0	83.5	82.6
Artériopathie périphérique (%)	5.3	5.2	5.7
Clearance $<$ 60 ml/min/1.73 m ²	23.8	22.2	23.6
Délai médian depuis l'infarctus (années)	1.7 (1.2-2.3)	1.7 (1.2-2.3)	1.7 (1.2-2.3)
STEMI (%)	53.4	53.4	54.0
Traitement à l'inclusion			
Aspirine (%)	99.8	99.9	99.9
Statine (%)	92.6	92.2	93.2
Beta-bloquant (%)	82.4	82.3	83.2
IEC ou ARA2 (%)	80.9	79.9	80.6

II Résultats

Critère de jugement principal :

CRITÈRE PRIMAIRE CHEZ LES PATIENTS AVEC ANGOR DE CLASSE CCS \geq II



Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 0.85
(IC 95 % : 0.75-0.96) ; P=0.008

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 0.84
(IC 95 % : 0.74-0.95) ; P=0.004

Critères secondaires :

- **Mortalité cardiovasculaire**

Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 0.87
(IC 95 % : 0.71-1.06) ; P=0.15

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 0.83
(IC 95 % : 0.68-1.01) ; P=0.07

- **Mortalité totale**

Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 1.00
(IC 95 % : 0.81-1.16) ; P=0.99

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 0.89
(IC 95 % : 0.76-1.04) ; P=0.14

- **Autres critères**

- **AVC**

Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 0.82
(IC 95 % : 0.63-1.07) ; P=0.14

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 0.75
(IC 95 % : 0.57-0.98) ; P=0.03

- **Infarctus du myocarde**

Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 0.81
(IC 95 % : 0.69-0.95) ; P=0.01

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 0.84
(IC 95 % : 0.72-0.98) ; P=0.03

Depuis 2004,
notre connaissance
approfondie
des dyslipidémies
nous a poussés
à voir les choses
en grand...



Analyses de sous-groupes

Les résultats sont homogènes dans les différents sous-groupes

Événements indésirables et tolérance

- **Critère principal de sécurité : hémorragies TIMI majeures**

Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 2.69 (IC 95 % : 1.96-3.70) ; P<0.001

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 2.32 (IC 95 % : 1.68-3.21) ; P<0.001

- **Autres critères**

- **Hémorragie fatale ou hémorragie intracrânienne**

Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 1.22 (IC 95 % : 0.74-2.01) ; P=0.43

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 1.20 (IC 95 % : 0.73-1.97) ; P=0.47

- **AVC hémorragique**

Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 0.51 (IC 95 % : 0.16-1.64) ; P=0.26

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 0.97 (IC 95 % : 0.37-2.51) ; P=0.94

- **Dyspnée**

Ticagrelor 90 mg vs placebo : hazard ratio 3.55 (IC 95 % : 3.16-3.98) ; P<0.001

Ticagrelor 60 mg vs placebo : hazard ratio 2.81 (IC 95 % : 2.50-3.17) ; P<0.001

II Conclusion

L'administration de ticagrelor, conjointement à celle d'aspirine, diminue le risque d'événements ischémiques chez des patients à risque et à faible risque hémorragique, ayant fait un infarctus 1 à 3 ans auparavant. Les deux doses testées ont une efficacité comparable.

La bithérapie antiagrégante s'accompagne d'une majoration nette du risque hémorragique, sans augmentation significative du risque d'hémorragie fatale ou de saignement intracrânien. Le risque hémorragique est numériquement moindre avec la dose de 60 mg deux fois par jour.



Nicolas Danchin
HEGP Paris

La question de l'intensité de la bithérapie antiagrégante chez les patients coronariens, en dehors des périodes de déstabilisation de la maladie, a été abordée de façon récurrente au cours des 15 dernières années, à travers divers essais thérapeutiques. Après une tentative infructueuse avec l'association aspirine-clopidogrel chez des patients athéroscléreux stables ou chez des sujets à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (étude CHARISMA), la plupart des essais se sont focalisés sur la population traitée avec des stents coronaires.

Le récent essai DAPT a mis en évidence une réduction significative de tous les événements ischémiques lorsque le traitement double était prolongé au-delà d'un an après la pose du stent, mais de nombreuses interrogations se sont fait jour devant l'augmentation de la mortalité globale lorsque le double traitement était prolongé, alors même que la mortalité cardiovasculaire était moindre.

L'étude PEGASUS reprend le flambeau, avec un essai ambitieux, dans une population de patients ayant fait un infarctus entre un et trois ans avant l'inclusion, et ayant au moins un critère de risque élevé. Par rapport aux études les plus récentes, PEGASUS a deux originalités : d'une part, elle s'adresse à des patients stables, indépendamment d'un traitement par angioplastie ; d'autre part, afin de mieux apprécier la balance bénéfice/risque, deux doses de ticagrelor ont été testées.

Les résultats sur les événements ischémiques sont clairs : la mise en route du double traitement antiagrégant s'accompagne d'une réduction nette du risque, comparable à ce qui avait été observé en phase aiguë et subaiguë dans PLATO. Les deux doses de ticagrelor ont une efficacité comparable. En revanche, les accidents hémorragiques sont moins fréquents avec la dose de 60 mg (mais toujours nettement supérieurs à ceux observés dans le groupe placebo). La conséquence en est claire : la balance bénéfice/risque est plus favorable avec la dose de 60 mg. Ainsi, si l'on observe la mortalité globale, il n'y a pas d'effet favorable avec la dose de 90 mg, alors qu'elle est numériquement plus faible que sous placebo avec la dose de 60 mg.

Ainsi, pour certains patients coronariens stables ayant des antécédents d'infarctus, au moins un facteur de risque associé et considérés comme à faible risque hémorragique, une bithérapie par aspirine à faible dose et ticagrelor à la dose de 60 mg va très probablement devenir une réelle option thérapeutique.