

2009-08-30

**Fas 3-studie visar att ticagrelor minskar hjärtrelaterad död och hjärtinfarkt jämfört med klopido­grel hos patienter med akut kranskär­lssjukdom*****Effektresultaten uppnåddes utan ökad risk för allvariga blödningar***

AstraZeneca meddelar idag resultaten från den jämförande fas 3-studien PLATO (A Study of **Pl**atelet Inhibition and Patient **Out**comes). Studien visar att ticagrelor (Brilinta™) uppnådde större effekt i det primära effektmåttet som var minskning av hjärt/kär­lrelaterade händelser (hjärt/kär­lrelaterad död, hjärtinfarkt, stroke) jämfört med clopidogrel (Plavix®) (9,8% mot 11,7% vid 12 månader; 16% RRR; 95% CI, 0,77 till 0,92;  $p < 0,001$ ), utan ökad risk för allvariga blödningar (11,6% mot 11,2%,  $p = 0,43$ ). Detta effektmått drevs av en statistiskt signifikant minskning både av hjärt/kär­lrelaterad dödlighet (4,0% mot 5,1%,  $p = 0,001$ ) och hjärtinfarkt (5,8% mot 6,9%,  $p = 0,005$ ), utan skillnad för stroke (1,5% mot 1,3%,  $p = 0,22$ ). Ticagrelor är därmed det första blodproppshämmande läkemedlet som visat sig minska hjärt/kär­lrelaterad död jämfört med clopidogrel hos patienter med akut kranskär­lssjukdom.

De primära reslutaten från PLATO-studien presenteras idag vid kongressen ESC<sup>1</sup> (European Society of Cardiology) i Barcelona, och publiceras samtidigt i NEJM<sup>2</sup> (New England Journal of Medicine, [www.nejm.com](http://www.nejm.com).)

Riskminskningen för hjärt/kär­lrelaterade händelser med ticagrelor hos patienterna i PLATO-studien sågs tidigt och ökade kontinuerligt med tiden, jämfört med clopidogrel. Ticagrelor visade också en kontinuerlig positiv effekt på ett flertal sekundära effektmått såsom:

- hjärt/kär­lrelaterad död
- total död
- hjärtinfarkt
- kombinationen av hjärtinfarkt, stroke och total död

Bland de patienter som fått stent under studien sågs en minskning med 33% av stenttrombos med ticagrelor.

– Målet för nya behandlingar med trombocythämmare är att förbättra effekten för patienterna utan att öka risken för biverkningar i form av blödningar. Ticagrelor uppnådde signifikant minskning av död i hjärt/kär­lssjukdom hos patienter med akut kranskär­lssjukdom jämfört med klopido­grel, och detta utan att öka risken för allvariga blödningar, säger professor Lars Wallentin, ordföranden i PLATOs styrgrupp och ledare för studien vid Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR).

2009-08-30

– PLATO-studien utformades för att visa hur patienter med akut kranskärslssjukdom för närvarande behandlas i klinisk praxis, genom att innefatta patienter som genomgått invasiv behandling och patienter som endast medicinerats. Resultaten från PLATO-studien visar att ticagrelor kan bli ett värdefullt nytt behandlingsalternativ för en bred patientgrupp med akut kranskärslssjukdom. Vi ser fram emot att lämna in registreringsansökningar för Brilinta™ under fjärde kvartalet i år, säger Anders Ekblom, Executive Vice-President Development, AstraZeneca.

PLATO-studien bekräftar den kliniska säkerhetsprofilen från tidigare studier med ticagrelor, som inte visade någon skillnad i förekomsten av allvarliga blödningar jämfört med klopido­gre­l. När även mindre blödningar räknades in kunde man se en något ökad förekomst av blödningar i ticagrelorgruppen jämfört med klopido­gre­lgruppen (16,1% mot 14,6%,  $p=0,008$ ). I ticagrelorgruppen sågs även en ökning av icke procedurrelaterade blödningar. Inom undergrupperna kön, vikt och tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack visade ticagrelor ingen ökning i förekomsten av allvarliga blödningar jämfört med clopidogrel.

I enlighet med fas 2-data sågs en något ökad förekomst av s k ventriculära pauser i hjärtrytmen hos patienter som fått ticagrelor men utan symptom eller konsekvenser för patienterna. En ökad förekomst av andfåddhet kunde ses i ticagrelorgruppen (13,8% mot 7,8%,  $p<0,001$ ) men detta medförde inga nya eller förvärrade hjärtproblem eller lungsjukdom. Endast en av hundra patienter i ticagrelorgruppen behövde avbryta medicineringen på grund av andfåddhet.

I PLATO-studien analyserades 66 undergrupper (33 för effekt och 33 för säkerhet). 30 av de 33 analyserade undergrupperna för effekt, var i överensstämmelse med analysen av effekt i den totala studiepopulationen, vilket visade en fördel för ticagrelor jämfört med clopidogrel. Av de tre återstående undergrupperna visade en grupp (patienter med vikt under genusspecifik median) en svag fördel för ticagrelor jämfört med clopidogrel. De övriga två undergrupperna (patienter som ej behandlats med statiner vid randomisering och patienter i Nordamerika) visade ingen behandlingsfördel med ticagrelor.

Av de 33 analyserade undergrupperna för säkerhet var 32 i överensstämmelse med analysen av säkerhet i den totala studiepopulationen, vilket inte visade någon statistiskt signifikant skillnad mellan ticagrelor och clopidogrel. Den återstående undergruppen (patienter med BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) hade ökad förekomst av allvarliga blödningar med ticagrelor jämfört med clopidogrel.

Med hänsyn till det stora antalet utförda analyser kan dessa skillnader bero på slumpen. De observerade skillnaderna i resultat mellan patienter i Nordamerika och på andra håll väcker frågor om geografiska skillnader mellan patientgrupper eller behandlingspraxis kan påverka effekten av randomiserad behandling även om ingen uppenbar förklaring finns hittills.

2009-08-30

– Inom kardiologin söker man ständigt efter noggrant beprövade alternativ att erbjuda patienter som står inför en ökad risk för allvarliga och potentiellt dödliga komplikationer. Man räknar med att 1 av 3 patienter med akut kranskärslssyndrom avlider, får en ny hjärtinfarkt eller blir återinlagd på sjukhus inom 6 månader efter första hjärt/kärlhändelse. Det är därför oerhört viktigt med förebyggande behandling för dessa patienter, säger Robert A. Harrington, M.D, ordförande (tillsammans med prof Wallentin) i PLATOs styrgrupp vid Duke Clinical Research Institute.

Resultaten från PLATO-studien stärker AstraZenecas avsikt att lämna in registreringsansökningar i USA och Europa under fjärde kvartalet 2009.

#### **Om Brilinta™**

Ticagrelor (Brilinta™) är ett nytt läkemedel mot blodproppar för behandling vid akut kranskärslssyndrom. Brilinta™ är den första oralt tillgängliga reversibla blockeraren av trombocyternas ADP-receptor (P2Y<sub>12</sub>-receptorn). ADP-receptorblockad hindrar trombocyternas aktivering, och minskar därmed risken för bildning av blodproppar.

Brilinta™ är den första substansen i en ny kemisk klass, cyklopentyl-triazolo-pyrimidinerna, och skiljer sig kemiskt från tienopyridiner som clopidogrel och prasugrel.

AstraZeneca har föreslagit namnet Brilinta™. Om läkemedlet godkänns av FDA och EMEA kommer detta att bli produktnamnet för ticagrelor. Brilinta™ är ett varumärke som tillhör AstraZeneca-koncernen.

#### **Om PLATO**

PLATO var en jämförande studie avseende allvarliga kliniska händelser med 18.624 patienter. I studien jämfördes behandling med ticagrelor plus acetylsalicylsyra med den etablerade kombinationen clopidogrel plus acetylsalicylsyra, för att se om användning av ticagrelor kan ge kliniskt meningsfulla fördelar, när det gäller effektmåten hjärt/kärlhändelser och säkerhet, i behandlingen av patienter med akut kranskärslsjukdom. Med hänsyn till omfattningen av PLATO-databasen kommer AstraZeneca att fortsätta analysera och publicera ytterligare resultat från PLATO. PLATO-studiens design publicerades i American Heart Journal<sup>3</sup>

#### **Definition av blödning i PLATO-studien**

De definitioner av blödning som används i PLATO-studien är en utveckling från definitionerna enligt CURE<sup>4</sup> och har utvecklats av PLATOs styrkommitté. Detta utgör den mest lämpliga och kliniskt meningsfulla bedömning av blödningskomplikationer i samband med akut och kronisk behandling. Definitionerna ger utredarna ett ramverk för att registrera alla blödningar hos patienterna i PLATO-studien. Definitionerna har utvecklats för att karakterisera blödning i både akut och långsiktig perspektiv.

#### **Sekundära effektmått i PLATO-studien**

Hjärt/kärlrelaterad död (4,0% mot 5,1%, p=0,001) total död (4,5% mot 5,9% med clopidogrel, p<0,001), hjärtinfarkt (5,8% mot 6,9%, p=0,005), kombinationen av hjärtinfarkt, stroke och total död (10,2% mot 12,3%, p<0,001), och kombinationen av hjärt/kärlrelaterad död, hjärtinfarkt, stroke, transitorisk ischemisk attack, återkommande ischemi, svår återkommande hjärtischemi, och andra arteriella trombotiska händelser (14,6% mot 16,7%, p<0,001).

2009-08-30

Referenser

1. Comparison of Ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial.

Presentation at ESC 2009. Final Program Number 186

<sup>2</sup>. Wallentin L, Harrington R et al, Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. [www.nejm.org](http://www.nejm.org)

<sup>3</sup>. James S, Akerblom A, Cannon C et al, Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial Am Heart J 2009;157:599-605.

<sup>4</sup>. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med. 2001;345:494-502.

**Kontaktpersoner media:**

Ann-Leena Mikiver

08-553 26020

mob: 070-742 88 36

Kristian Sjöholm

08-553 23135

Mob: 073-335 14 26

Sarah Lindgreen

+44 20 7304 5033

Mob: +44 7827 843 832

**Investor Relations:**

Jonathan Hunt

+44 207 304 5087

mob: +44 7775 704 032

Karl Hård

+44 207 304 5322

mob: +44 7789 654 364

**Om AstraZeneca**

AstraZeneca är ett ledande internationellt företag inom hälsovårdsområdet som bedriver forskning, utveckling, tillverkning och marknadsföring av receptbelagda läkemedel och tillhandahåller vissa hälsovårdstjänster. Vi är ett av världens främsta läkemedelsföretag, med en försäljning 2008 på 31,6 miljarder USD och med starka marknadspositioner inom områdena mage/tarm, hjärta/kärl, neurovetenskap, andningsvägar, cancer samt infektion. För mer information, se [astrazeneca.se](http://astrazeneca.se) resp [astrazeneca.com](http://astrazeneca.com).