



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cangrelor (Kengrexal®) para la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria que se someten a intervención coronaria percutánea

IPT, 21/2019. V1

Fecha de publicación: 10 de junio de 2019[†]

La intervención coronaria percutánea (ICP) con implantación de stents es ampliamente utilizada para disminuir la mortalidad y el infarto de miocardio (IM) en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA; ICP primaria) y para reducir el dolor y mejorar la calidad de vida en pacientes con angina estable (ICP electiva) (1-4).

El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor oral del receptor plaquetario P2Y₁₂ (clopidogrel (5), prasugrel (6) o ticagrelor (7)), reduce los eventos isquémicos, incluyendo los debidos a trombosis del stent (TS), tanto los eventos agudos como los tardíos. Para pacientes con Enfermedad Coronaria (EC) estable o angina estable sometidos a una ICP electiva con colocación de stent, se recomienda en general, un TAPD con AAS y clopidogrel durante 6 meses (8-15). En pacientes con SCA a los que se les realiza una ICP primaria con implante de stent se recomienda el TAPD con AAS y prasugrel o ticagrelor durante 12 meses, salvo en los casos que en los que estén contraindicados o no disponibles (16-21).

Los antiagregantes plaquetarios de uso parenteral disponibles, tales como los inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa (tales como tirofiban y eptifibatida), han mostrado reducir el riesgo de IM, pero no así el de trombosis de stent (TS) (22,23). Los inhibidores de la GPIIb/IIIa se asocian además a un aumento en las complicaciones hemorrágicas (24). Por todo ello, en la actualidad su uso ha quedado relegado a terapia de rescate de complicaciones trombóticas en SCA2 (20,21) y como terapia puente, aunque con poca evidencia disponible en aquellos pacientes con un stent implantado en el último mes en los que haya que suspender el TAPD durante el perioperatorio (19). Por lo tanto, la disponibilidad de nuevos antiagregantes plaquetarios parenterales eficaces en la reducción del riesgo de eventos isquémicos, incluyendo la TS, y con bajo riesgo hemorrágico, podría ser de interés en situaciones en las que sea inconveniente o impracticable la administración de antiagregantes por vía oral.

CANGRELOR (KENGREXAL®) (25)

Kengrexal® contiene cangrelor, un antagonista directo de los receptores plaquetarios P2Y₁₂ que bloquea la activación y la agregación plaquetarias inducidas por adenosina difosfato (ADP) *in vitro* y *ex vivo*. Cangrelor se une de forma selectiva y reversible al receptor P2Y₁₂ para evitar la señalización adicional y la activación plaquetaria.

Kengrexal®, administrado junto con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP) que no han recibido un inhibidor oral de P2Y₁₂ antes del procedimiento de ICP y en quienes el tratamiento oral con inhibidores de P2Y₁₂ no es posible o deseable.

Cangrelor se presenta en forma de polvo para concentrado para solución inyectable y para perfusión, y se administra por vía intravenosa tras la reconstitución y dilución. Cada vial contiene 50 mg de cangrelor. Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 10 mg de cangrelor. Tras la dilución, 1 ml de solución contiene 200 microgramos de cangrelor. La dosis recomendada de cangrelor para los pacientes que se someten a ICP es un bolo intravenoso de 30 microgramos/kg seguido inmediatamente de una perfusión intravenosa de 4 microgramos/kg/min. El bolo y la perfusión se deben iniciar antes del procedimiento y debe continuar durante al menos dos horas o durante el tiempo que dure el procedimiento, lo que sea más largo. A juicio del médico, la perfusión puede continuar durante un tiempo total de 4 horas. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve, ni en pacientes mayores de 75 años. Los pacientes deben pasar al tratamiento con P2Y₁₂ oral para el tratamiento crónico.

Cangrelor está contraindicado en pacientes con sangrado activo o aumento del riesgo de sangrado, debido a la alteración de la hemostasia y/o a trastornos de la coagulación irreversibles o debido a una cirugía o a un traumatismo mayor reciente o a una hipertensión grave no controlada. Tampoco puede administrarse en pacientes con antecedentes de ictus o de ataque isquémico transitorio (AIT), y se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades asociadas a un aumento del riesgo de sangrado. Cangrelor se debe utilizar con precaución en pacientes que toman medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado.

Farmacología

La biodisponibilidad de cangrelor es completa e inmediata tras su administración por vía intravenosa. Tras la administración de un bolo de 30 microgramos/kg seguido de una perfusión de 4 microgramos/kg/min, se observa inhibición plaquetaria en el plazo de dos minutos. El efecto farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de cangrelor se mantiene de forma constante durante toda la perfusión, y la función plaquetaria vuelve a valores normales en el plazo de una hora tras finalizar la misma (25-27).

Eficacia

La solicitud de autorización de cangrelor se basó en los estudios clínicos CHAMPION que comprenden tres estudios de fase III, en 2 de los cuales se comparó cangrelor frente a clopidogrel (CHAMPION PCI y CHAMPION-PHOENIX) y en el restante frente a placebo (CHAMPION PLATFORM). Dos de esos estudios (CHAMPION PCI and CHAMPION PLATFORM) se finalizaron prematuramente por motivos de futilidad (26,28,29).

El único estudio completado fue CHAMPION-PHOENIX (26,30), un estudio aleatorizado, doble ciego y doble simulación que comparó cangrelor (n= 5.472) con clopidogrel (n = 5.470) para la reducción de eventos trombóticos y mortalidad durante la ICP o en las 48 horas posteriores evaluación principal) y a los 30 días (evaluación secundaria) utilizando la población con intención de tratar modificada (mITT) definida como todos los pacientes aleatorizados y que recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio y se sometieron a ICP. Fueron incluidos los pacientes con aterosclerosis coronaria que requerían una ICP para tratamiento de la angina estable (58 %), síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) (26 %) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) (16 %). La dosis IV

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de marzo de 2019.

administrada de cangrelor en el grupo experimental fue de 30 µg/kg en bolus, seguido de una perfusión de 4 µg/kg/min durante 2 a 4 horas (o placebo de cangrelor en el grupo control). El grupo control recibió una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg a 600 mg (o placebo de clopidogrel en el grupo experimental), antes o después del inicio de la ICP, de acuerdo a la práctica habitual en cada centro. Ambos fármacos fueron administrados en combinación con AAS y otro tratamiento habitual, entre los que se incluían heparina no fraccionada (78 %), bivalirudina (23 %), heparina de bajo peso molecular (14 %) o fondaparinux (2,7 %). La mediana de duración de la perfusión de cangrelor fue de 129 minutos.

Como variable principal del estudio se utilizó una variable combinada de mortalidad por cualquier causa/infarto de miocardio (IM)/ revascularización por isquemia (RI)/ trombosis del stent (TS) en las 48 horas posteriores a la ICP. Los resultados fueron un 4,7% en el tratamiento con cangrelor y un 5,9% en el tratamiento con clopidogrel. En el análisis principal, ajustado por covariables (características basales y dosis de carga de clopidogrel), la OR ajustada fue 0,78 (95% CI: 0,66-0,93). Sin embargo, al analizar los componentes de la variable combinada de manera independiente, no se observan diferencias significativas en mortalidad ni en la tasa de revascularización por isquemia (Tabla 1).

Al analizar el resultado atendiendo a los diferentes subgrupos por presentación clínica, solo se alcanzó significación estadística en el subgrupo de angina estable: cangrelor (5,8%) vs clopidogrel (7,4%) OR: 0,78 (95% CI: 0,63, 0,95); no hallando diferencias significativas en el subgrupo con IMEST: cangrelor (2,8%) vs clopidogrel (3,7%) OR: 0,75 (95% CI: 0,46-1,25) ni SCASEST: cangrelor (3,5%) vs clopidogrel (4,4%) OR: 0,80 (95% CI: 0,55-1,17)]. El efecto, en términos de OR, fue consistente independientemente de la dosis de carga de clopidogrel utilizada y del momento de inicio, antes o después de iniciada la ICP (26).

Tabla 1: Acontecimientos tromboticos a las 48 horas en CHAMPION PHOENIX (población mITT)

n (%)	Cangrelor frente a Clopidogrel			
	Cangrelor N = 5470	Clopidogrel N = 5469	OR (IC del 95 %)	p-valor
Variable principal combinada Muerte/IM/RI/TS ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Componentes de la variable principal combinada				
Trombosis del stent	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Muerte	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52, 1,92)	>0,999
IM	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67, 0,97)	0,022
RI	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45, 1,20)	0,217

a El criterio principal de valoración de la regresión logística ajustada conforme a la dosis de carga y al estado del paciente. Los valores p para los criterios de valoración secundarios se basan en la prueba de la χ^2 . OR = razón de riesgos; IC = intervalo de confianza; RI = revascularización por isquemia; IM = infarto de miocardio; ITTm = por intención de tratar modificada; TS = trombosis del stent.

Se utilizaron los inhibidores GP IIb/IIIa como terapia de rescate en el 2,3% de los pacientes del grupo de cangrelor frente al 3,5% de pacientes en el grupo de clopidogrel, lo cual es consistente con el menor número de TS e IM en el grupo de cangrelor.

Los resultados correspondientes a los 30 días tras la ICP fueron similares a los obtenidos en el análisis principal a las 48 horas. Se obtuvo cierto beneficio con cangrelor en la variable combinada. Sin embargo, esta diferencia se encuentra en el límite de la significación estadística (cangrelor 6% vs. clopidogrel 7%, OR, 0,85; IC95%, 0,73-0,99; p=0,035). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad (Tabla 2).

Tabla 2: Acontecimientos tromboticos a los 30 días en CHAMPION PHOENIX (población mITT)

n (%)	Cangrelor frente a Clopidogrel			
	Cangrelor N = 5462	Clopidogrel N = 5457	OR (IC del 95 %)	p-valor ^a
Variable principal combinada Muerte/IM/RI/TS ^a	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Componentes de la variable principal combinada				
Trombosis del stent	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Muerte	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76, 1,58)	0,643
IM	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68, 0,98)	0,030
RI	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59, 1,21)	0,360

a Los valores p se basan en la prueba de la χ^2 . OR = razón de riesgos; IC = intervalo de confianza; RI = revascularización por isquemia; IM = infarto de miocardio; ITTm = por intención de tratar modificada; TS = trombosis del stent.

El estudio CHAMPION-PCI (26,27), que se finalizó prematuramente por motivos de futilidad, fue un estudio aleatorizado, doble ciego en el que se comparaba la misma dosis IV de cangrelor que en el estudio Champion Phoenix frente a 600 mg de clopidogrel oral administrado antes de la ICP en pacientes con síndrome coronario agudo. La variable principal de eficacia fue una variable combinada de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o revascularización debida a isquemia a las 48 horas tras ICP.

De los 8.877 pacientes que se reclutaron, 8.716 se sometieron a ICP. A las 48 horas cangrelor no fue superior a clopidogrel para la variable principal con un 7,5% de los pacientes en el grupo de cangrelor y un 7,1% de los pacientes en el grupo de clopidogrel (OR, 1,05; 95% CI, 0,88-1,24). Tampoco hubo superioridad de cangrelor a los 30 días.

El estudio CHAMPION PLATFORM (25,28) fue un estudio doble ciego, controlado con placebo que se finalizó cuando un análisis intermedio mostró que era improbable que se pudiera demostrar una superioridad de cangrelor para la variable principal (misma variable principal combinada de eficacia que en el estudio CHAMPION PCI). Para este estudio, 5.362 pacientes que no habían sido previamente tratados con clopidogrel fueron aleatorizados para recibir cangrelor o placebo en el momento de la ICP seguido de 600 mg de clopidogrel.

Los resultados en la población mITT para la variable principal en las 48 horas posteriores a la ICP fueron de un 7,0% en el grupo de cangrelor y de un 8,0% para el grupo placebo (OR en el grupo de cangrelor, 0,87; 95% CI: 0,71-1,07). Dos variables secundarias pre-especificadas fueron significativamente menores a las 48 horas para el grupo de cangrelor frente a placebo: la tasa de trombosis del stent (0,6% vs 0,2%, respectivamente; (OR, 0,31; 95% CI, 0,11-0,85), y la tasa de muerte por cualquier causa 0,7% a 0,2% respectivamente; (OR, 0,33; 95% CI, 0,13- 0,83). Sin embargo, a los 30 días tras la ICP no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal combinada.

Seguridad

La seguridad de cangrelor se ha evaluado a través de un total de 25.107 pacientes que se sometieron a una ICP (23-25,31) tratados con cangrelor en los tres estudios CHAMPION. La incidencia de reacciones adversas de cualquier tipo fue comparable en los dos grupos; un 23,1% para el grupo de cangrelor y un 21,9% en el grupo de clopidogrel. La reacción adversa más frecuente con cangrelor fue el sangrado. La disnea fue superior con cangrelor (1,1% vs. 0,4%). El porcentaje de pacientes con eventos adversos que conllevaron la discontinuación del tratamiento fue algo superior para cangrelor frente a clopidogrel (0,6% vs. 0,4%).

Las reacciones adversas graves (RAG) asociadas a cangrelor en pacientes con enfermedad arterial coronaria incluyen sangrado grave/potencialmente mortal (28 sujetos con cangrelor vs. 23 con clopidogrel) e hipersensibilidad (7 sujetos con cangrelor vs. 2 con control), entre otros. La frecuencia de RAG fue similar en el grupo de cangrelor y en los grupos de clopidogrel (2,2% cada uno), y también fue similar en ambos grupos la notificación de shock cardiogénico, fibrilación ventricular, hipotensión, dolor torácico y perforación de la arteria coronaria. En el análisis combinado de los tres estudios la mortalidad en el grupo de cangrelor fue de un 2,4% versus 2,6% en el grupo de clopidogrel. La principal causa de muerte fue relacionada con el sistema cardiovascular (1,1% y 1,2% en los grupos de cangrelor y clopidogrel, respectivamente), con una incidencia similar de infarto de miocardio, paro cardíaco y shock cardiogénico. Si analizamos sólo los datos del estudio CHAMPION PHOENIX, a día 30 hubo una tasa comparable de muertes en el grupo de cangrelor (1,1%) y el grupo de clopidogrel (1,0%).

En los ensayos clínicos CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM y PCI), se definieron los sangrados de acuerdo a la escala GUSTO ("Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries") (32). En la Tabla 3 se presenta un análisis de los sangrados en las 48h post-aleatorización del total de los pacientes que se incluyeron en los tres estudios CHAMPION, así como los resultados obtenidos sólo con los pacientes del estudio CHAMPION PHOENIX. Se excluyendo aquellos relacionados con cirugía de derivación aortocoronaria con injerto (CABG).

El tratamiento con cangrelor se asoció a una mayor frecuencia de hemorragias totales en comparación con clopidogrel (17,5% vs. 13,5%), fundamentalmente a expensas de las hemorragias leves, que fueron significativamente superiores con cangrelor (16,8% vs. 13,0%). La frecuencia de hemorragias graves o potencialmente mortales fue similar en ambos grupos (0,2% vs. 0,2%). No obstante, se notificaron casos de muerte relacionada con hemorragia (8 sujetos con cangrelor vs. 9 sujetos con clopidogrel). En el caso de cangrelor, las muertes debido a hemorragia se debieron generalmente a alteraciones del sistema nervioso (mayoritariamente hemorragia intracraneal) y alteraciones cardíacas (taponamiento cardíaco, ruptura miocárdica y ruptura del ventrículo), por lo que se han incluido advertencias al respecto en la ficha técnica.

Sin embargo, usando la escala ACUITY ("Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy") para evaluar los sangrados (31), que utiliza criterios menos restrictivos calificar una hemorragia como mayor, tanto las hemorragias mayores como las menores fueron significativamente más frecuentes en el grupo de cangrelor en comparación con el grupo de clopidogrel (26).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina 15-30 ml/min) se notificó una tasa mayor de empeoramiento de la función renal (3,2%) en el grupo de cangrelor en comparación con el grupo de clopidogrel (1,4%). Estos efectos sobre la función renal han sido incluidos en la sección 4.4 de la ficha técnica (25) indicando que cangrelor se debe utilizar con precaución en estos pacientes, aunque no es necesario ajustar la dosis.

Tabla 3: Sangrado no relacionado con CABG

Sangrados de acuerdo a escala GUSTO, n (%)		
Combinación de los 3 estudios CHAMPION	Cangrelor (N = 12 565)	Clopidogrel (N = 12 542)
Sangrados totales	2196 (17,5)	1696 (13,5)
Grave/potencialmente mortal	28 (0,2)	23 (0,2)
Moderado	76 (0,6)	56 (0,4)
Leve ^a	2109 (16,8)	1627 (13,0)*
Leve sin equimosis, exudado y hematoma <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)*
Pacientes con alguna transfusión	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Cangrelor (N = 5529)	Clopidogrel (N = 5527)
Sangrados totales	178 (3,2)	107 (1,9)
Grave/potencialmente mortal	9 (0,2)	6 (0,1)
Moderado	22 (0,4)	13 (0,2)
Leve ^b	150 (2,7)	88 (1,6)*
Leve sin equimosis, exudado y hematoma <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)*
Pacientes con alguna transfusión	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Derivación aortocoronaria; GUSTO: uso global de estrategias para abrir las arterias coronarias ocluidas [Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries]

a En el análisis agrupado de CHAMPION, "Leve" en GUSTO se definió como: otro sangrado que no requiere transfusión de sangre ni produce compromiso hemodinámico

b En CHAMPION PHOENIX, "Leve" en GUSTO se definió como: otro sangrado que requiere intervención, pero no requiere transfusión de sangre ni produce compromiso hemodinámico

*p<0,05

Respecto a los resultados en el CHAMPION PCI; la tasa de hemorragias mayores fue superior con cangrelor versus clopidogrel de acuerdo a la escala ACUITY (3,6% vs. 2,9%; OR, 1,26; IC95%, 0,99-1,60) y la escala TIMI ("Thrombolysis in Myocardial Infarction criteria") (0,4% vs. 0,3%; OR, 1,36; IC95%, 0,68-2,71), aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (33). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en hemorragias graves o potencialmente mortales según la escala GUSTO (0,2% vs. 0,3%; OR, 0,91; IC95%, 0,39-2,14). El porcentaje de pacientes con descenso de la hemoglobina, hematocrito o ambos fue significativamente superior con cangrelor (2,1% vs. 1,4%; OR, 1,45; IC95%, 1,05-2,01).

En el estudio CHAMPION PLATFORM cangrelor presentó un aumento significativo del riesgo de hemorragias mayores de acuerdo a los criterios ACUITY frente a placebo (5,5% vs. 3,5%; OR, 1,61; IC95%, 1,23-2,10), debido a un mayor número de hematomas en la zona de acceso femoral. No se demostraron diferencias significativas en la tasa de transfusiones (1,0% en el grupo de cangrelor y 0,6% en el grupo de placebo, OR, 1,62; IC95%, 0,87-3,03).

DISCUSIÓN

Cangrelor es un nuevo antagonista directo de los receptores plaquetarios P2Y₁₂ que bloquea la activación y la agregación plaquetarias y se administra por vía intravenosa para la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP) que no han recibido un inhibidor oral de P2Y₁₂ antes del procedimiento de ICP y en quienes el tratamiento oral con inhibidores de P2Y₁₂ no es posible o resulta inconveniente.

La autorización se basó en los resultados del estudio C-PHOENIX (n =10.942), un estudio aleatorizado y doble ciego que comparó cangrelor con clopidogrel para la reducción de eventos trombóticos (muerte por cualquier causa, IM, RI y TS) durante la IPC o después de ésta. Ambos fármacos fueron administrados en combinación con AAS, heparina no fraccionada y/o bivalirudina, mayoritariamente. Cangrelor se asoció a un menor riesgo de eventos trombóticos a las 48 horas (4,7% vs. 5,9%; OR, 0,78; IC95%, 0,66-0,93). La mayor parte de la diferencia fue debida a la reducción en IM (3,8% vs 4,7%) y TS (0,8% vs 1,4%). La mayoría de TS fueron trombosis intraoperatorias del stent (TIS) durante la PCI. La inclusión de las TIS como componente de la variable principal de eficacia se consideró aceptable en el ámbito de una ICP, ya que representa un riesgo grave y se asocia a un peor pronóstico de los pacientes. No se obtuvieron diferencias significativas en mortalidad (34,35).

Merece la pena destacar que dos estudios previos, el CHAMPION PCI (28) y el CHAMPION PLATFORM (29), con un diseño bastante similar, aunque con diferente patrón de inicio del clopidogrel, fueron interrumpidos prematuramente por futilidad (imposibilidad de probar la superioridad frente a clopidogrel o placebo en PCI en el análisis final de acuerdo a los resultados de los respectivos análisis intermedios). La principal diferencia de estos estudios anteriores "negativos" con el CHAMPION PHOENIX, es que para los dos primeros estudios el promotor utilizó una definición más restrictiva del IM (definido como un aumento de CKMB a partir de 10 veces el límite superior de la normalidad, en lugar de a partir de 3 veces el límite superior de la normalidad aplicado en el CHAMPION PHOENIX). Un análisis post-hoc sugiere, no obstante, que los resultados del CHAMPION PHOENIX fueron consistentes utilizando diferentes definiciones de IM (36). Asimismo, un meta-análisis con datos de pacientes individuales de los 3 estudios CHAMPION sugiere una mayor eficacia del cangrelor comparado con el clopidogrel, pero a expensas, en cualquier caso, de un aumento del riesgo de sangrado (31).

La elección del clopidogrel como comparador activo en SCA no está en línea con las recomendaciones actuales de la ESC, ya que en estos pacientes se recomienda el TAPD con AAS y prasugrel o ticagrelor durante 12 meses, salvo en los casos que en los que estén contraindicados o no disponibles (21). No obstante, en el periodo en el que se realizaron los estudios confirmatorios de cangrelor, el clopidogrel era todavía el principal antitrombótico utilizado en ICP, no estando aún disponibles el ticagrelor y prasugrel. Este argumento sirvió por tanto para aceptar la elección de este comparador activo. Tampoco existen comparaciones entre cangrelor y otros antiagregantes plaquetarios parenterales disponibles, tales como los inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa (tirofiban y eptifibatida). Todos ellos aumentan el riesgo hemorrágico, aunque el cangrelor tiene la ventaja, en situaciones en las que hay que realizar cirugía urgente, de que su efecto revierte rápidamente al finalizar la perfusión. No obstante, en ausencia de comparaciones directas, no puede concluirse que existan o no diferencias en su eficacia o seguridad relativa.

Con respecto a seguridad, los estudios CHAMPION mostraron un aumento significativo de hemorragias totales con cangrelor en comparación con clopidogrel, principalmente a expensas de las leves.

También hubo un aumento numérico de las hemorragias graves, sin significación estadística. No obstante, el riesgo de hemorragia mayor con cangrelor pudo haberse infraestimado debido a la utilización de las definiciones restrictivas de la escala GUSTO. Utilizando las definiciones de sangrado menos restrictivas de la escala ACUITY se demostró también un incremento significativo en las hemorragias mayores. No obstante, este aumento fue a expensas de los hematomas ≥ 5 cm en el lugar de la administración, sin encontrarse diferencias en hemorragias mayores fatales o con riesgo vital. Con respecto a mortalidad, no se evidenció beneficio alguno del tratamiento con cangrelor en comparación con clopidogrel. Mientras que en los estudios CHAMPION PCI y CHAMPION PLATFORM la tendencia es ligeramente a favor de cangrelor, en el estudio CHAMPION PHOENIX la tendencia fue a favor de clopidogrel.

Durante la evaluación del dossier de cangrelor, y debido a la evidencia inconsistente de eficacia limitada, así como al aumento del riesgo hemorrágico constatado en los diversos estudios en comparación con clopidogrel, se propuso una restricción de la indicación para los pacientes sometidos a la ICP en los que la terapia oral con los inhibidores de P2Y₁₂ no es posible o deseable. La indicación también se restringió a pacientes que no hayan sido previamente tratados con inhibidores P2Y₁₂ reflejando así más apropiadamente la población estudiada en CHAMPION PHOENIX (pacientes naïve a inhibidores P2Y₁₂ en los 7 días anteriores a la aleatorización). Después de estas restricciones de la indicación se consideró que el beneficio/riesgo de cangrelor era positivo. No obstante, la administración de la terapia oral con clopidogrel se demoró en aproximadamente un tercio de los pacientes en el grupo control, lo cual pudo haber contribuido a los resultados del ensayo favorables a cangrelor (26).

Los pacientes que teóricamente podrían beneficiarse de un tratamiento antiagregante parenteral, ya sea con tirofiban, eptifibatida o cangrelor, podrían incluir: 1) pacientes con un SCA en los que la absorción de un antiplaquetario oral esté significativamente reducida como consecuencia de náuseas, uso de opiáceos o alteración de la perfusión gastrointestinal; 2) pacientes que presentan una etiología confusa de dolor torácico y en los que la administración temprana de un inhibidor de P2Y₁₂ de acción prolongada puede aumentar el riesgo clínico (disección aórtica, rotura aórtica, rotura esofágica, pericarditis); 3) pacientes que son remitidos para angiografía con ICP que tengan una alta probabilidad de requerir CABG; y 4) pacientes sometidos a una ICP y que también padecen una enfermedad aguda concomitante que pudiera requerir cirugía urgente, la cual habría de retrasarse si se utilizaran inhibidores P2Y₁₂ orales de acción prolongada (ej.: fractura de cadera complicada por angina inestable, NSTEMI o incluso STEMI).

Los inhibidores orales de P2Y₁₂ deberían constituir la elección de primera línea en pacientes sometidos a ICP debido a la solidez en evidencia de su beneficio/riesgo. Las situaciones en las que no es posible el tratamiento antiplaquetario oral para ICP son infrecuentes, dado que los comprimidos de los antiplaquetarios orales inhibidores del receptor P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) se pueden machacar y administrar a través de sonda nasogástrica. Por otra parte, la necesidad de cirugía urgente en estos pacientes también es relativamente infrecuente. En dichas situaciones, cangrelor u otro antiagregante parenteral (tirofiban, eptifibatida), podrían representar una opción terapéutica.

CONCLUSIÓN

Kengrexal® (cangrelor), es un antiagregante parenteral inhibidor del receptor P2Y₁₂ que, administrado junto con AAS, ha mostrado una eficacia inconsistente frente a clopidogrel y un aumento del riesgo hemorrágico en tres estudios principales para evaluar la reducción de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en

pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria sometidos a ICP. La indicación se ha restringido a una segunda línea en aquellos pacientes que no han recibido un inhibidor oral de P2Y12 antes de la ICP y en los que el tratamiento oral con inhibidores P2Y12 no es posible o deseable.

La escasa proporción de pacientes con STEMI que fueron incluidos en los estudios limita la aplicabilidad de los resultados en esta importante población con mayor riesgo de eventos isquémicos. Asimismo, cangrelor no se ha comparado frente a los nuevos P2Y12 orales ticagrelor o prasugrel, ni tampoco frente a los antiagregantes parenterales disponibles para ICP (tirofiban, eptifibatida).

La administración de cangrelor podría considerarse como una opción de tratamiento en aquellos pacientes no pre-tratados con inhibidores orales del receptor P2Y12 en el momento de la PCI en los que se considere que no es posible el tratamiento antiplaquetario oral, considerando las otras opciones terapéuticas parenterales disponibles.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Kengrexal® ha sido financiado en pacientes no pre-tratados con inhibidores orales del receptor P2Y12 en el momento de la PCI en los que se considere que no es posible el tratamiento antiplaquetario oral, considerando las otras opciones terapéuticas parenterales disponibles.

REFERENCIAS

1. Ben - Dor, I., & Battler, A. (2007). Treatment of stable angina. *Heart*, 93(7), 868–874.
2. Mehta SB1, Wu WC. Management of coronary heart disease: stable angina, acute coronary syndrome, myocardial infarction. *Prim Care*. 2005 Dec;32(4):1057-81.
3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296.
4. De Bruyne B. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012; 367:991-1001.
5. Ficha Técnica de Clopidogrel. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/000174/WC500042189.pdf
6. Ficha Técnica de Prasugrel. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/000984/WC500021971.pdf
7. Ficha Técnica de Ticagrelor. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/001241/WC500100494.pdf
8. Park SJ, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2010;362:1374–1382.
9. Helft G, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drugeluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*. 2016;37:365–374.
10. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1274–1275.
11. Han Y et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVEIT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003145.
12. SJ, Shin DH, et al. 6-month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1438–1446.
13. Kereiakes DJ, et al. Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1113–1121.
14. Urban P, et al., LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents inpatients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038–2047.
15. Valgimigli M, et al., ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drugeluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805–815.
16. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873–2891.
17. Serruys PW, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimuseluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:777–789.
18. Lamy A, et al.; CORONARY Investigators. Offpump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366:1489–1497.
19. Valgimigli et al. Actualización ESC 2017 sobre el tratamiento antiagregante plaquetario doble en la enfermedad coronaria, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:42.e1-e58.
20. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2019) 40, 87–165.
21. Ibañez B. et al; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *European Heart Journal* (2018) 39, 119–177.
22. Assali AR, et al. Timing of coronary stent thrombosis in patients treated with prophylactic tirofiban. *J Invasive Cardiol*. 2000 Sep;12(9):460-3.
23. Rinaldi MJ, et al. Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis: results of a multicenter case-control study with 145 thrombosis events. *Am Heart J*. 2008 Apr;155(4):654-60. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.028. Epub 2008 Feb 21.
24. Bhatt DL, Topol EJ Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA*. 2000 Sep 27;284(12):1549-58.
25. Ficha Técnica de Kengrexal. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/003773/WC500188098.pdf
26. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Kengrexal. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/003773/WC500188100.pdf
27. U.S. Food and Drug Administration- Center for Drug Evaluation and Research. Kengrexal (Medical Review). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204958lbl.pdf



28. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009; 361 (24): 2318-29.
29. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al; CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2330-41.
30. Abtan J, et al; Efficacy and Safety of Cangrelor in Preventing Periprocedural Complications in Patients With Stable Angina and Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The CHAMPION PHOENIX Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Sep 26;9(18):1905-13. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.046.
31. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al; CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981–1992.
32. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
33. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (EXTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005;149: 217–26.
34. Brener SJ1, Cristea E, Kirtane AJ, McEntegart MB, Xu K, Mehran R, Stone GW. Intra-procedural stent thrombosis: a new risk factor for adverse outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jan;6(1):36-43. doi: 10.1016/j.jcin.2012.08.018. Epub 2012 Dec 19.
35. Xu Y1, Qu X, Fang W, Chen H. Prevalence, correlation and clinical outcome of intra-procedural stent thrombosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *J Interv Cardiol*. 2013 Jun;26(3):215-20. doi: 10.1111/joic.12029. Epub 2013 Apr 3.
36. Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW, et al; CHAMPION PHOENIX Investigators*. Consistent Reduction in Periprocedural Myocardial Infarction With Cangrelor as Assessed by Multiple Definitions: Findings From CHAMPION PHOENIX (Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition). *Circulation*. 2016;134:723-33.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, la Asociación de Pacientes Coronarios y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.