

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Cangrelor

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5737911	Kengrexal	Frasco para injetáveis - 10 unidades, pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão, 50 mg	The Medicines Company UK, Ltd.

**Data de indeferimento:** 11/02/2019

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 4.3.1.3 Antiagregantes plaquetários

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:** Kengrexal, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado para a redução de acontecimentos cardiovasculares trombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP), que não receberam um inibidor oral de P2Y12 antes do procedimento de ICP e nos quais a terapêutica oral com inibidores de P2Y12 não é praticável ou desejável.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Conclui-se que a evidência submetida pelo requerente não permite a avaliação comparativa do cangrelor face aos vários comparadores selecionados (antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa como eptifibatido, tirofiban ou abciximab).

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo

14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Kengrexal contém cangrelor, um antagonista direto do recetor plaquetário P2Y que bloqueia a ativação e agregação plaquetária induzida pela adenosina difosfato (ADP) <i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>. O cangrelor liga-se seletiva e reversivelmente ao recetor P2Y para prevenir a sinalização e ativação plaquetária posteriores.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa como o eptifibatido, tirofiban ou abciximab.
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>A avaliação farmacoterapêutica concluiu que não é possível determinar se existe vantagem terapêutica na utilização de Cangrelor face aos vários comparadores selecionados (antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa como eptifibatido, tirofiban ou abciximab).</p> <p><b>Lista dos estudos excluídos da análise e justificação:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vaduganathan M et al, J Am Coll Cardiol 2017: Este estudo resulta de uma análise pós hoc de dados individuais de doentes incluídos nos estudos CHAMPION. Nesta análise foi avaliada a eficácia e segurança da utilização de Cangrelor comparada com Clopidogrel por subgrupos que receberam, ou não receberam, GPIs. Este desenho não respeita a População, Intervenção, Comparadores e Outcomes (PICO) definidos previamente por incluir num dos braços a utilização de clopidogrel, sendo contrário ao subgrupo definido: “Adultos com doença arterial coronária submetidos a ICP, que não receberam um inibidor oral de P2Y12 antes do procedimento de ICP, nos quais a terapêutica oral com inibidores de P2Y12 não é praticável ou desejável”.</li><li>2. Vaduganathan M et al, JAMA Cardiol 2017: Este estudo resulta de uma análise pós hoc de dados individuais de doentes incluídos nos estudos CHAMPION. Nesta análise foi avaliada a eficácia e segurança da utilização de Cangrelor comparada com Clopidogrel + GPI administrados rotineiramente (excluindo-se situações de <i>bail out</i>). Este desenho não respeita a PICO definidos previamente por incluir num dos braços a utilização de clopidogrel, sendo contrário ao subgrupo definido: “Adultos</li></ol>

- com doença arterial coronária submetidos a ICP, que não receberam um inibidor oral de P2Y12 antes do procedimento de ICP, nos quais a terapêutica oral com inibidores de P2Y12 não é praticável ou desejável”.
3. Akers et al, 2010: Estudo observacional com objetivo de avaliar segurança e tolerabilidade em voluntários saudáveis, pelo que não corresponde ao desenho de estudo necessário.
  4. Angiolillo et al, 2012: Estudo de coorte prospectiva com objetivo de medir efeitos do Cangrelor na função plaquetária de doentes inseridos nos estudos CHAMPION. Não corresponde ao desenho de estudo necessário.
  5. Bhatt, 2009: Ensaio clínico aleatorizado e controlado em doentes com necessidade de ICP para comparar administração de Cangrelor vs placebo no momento do procedimento, seguido de 600mg de clopidogrel por via oral. Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida.
  6. Bhatt, 2013: Ensaio clínico aleatorizado e controlado em doentes com necessidade de ICP para comparar administração de Cangrelor vs Clopidogrel. Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida.
  7. Harrington, 2009: Ensaio clínico aleatorizado e controlado em doentes com necessidade de ICP para comparar administração de Cangrelor vs Clopidogrel. Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida.
  8. Cavender, 2013: Análise de sensibilidade dos resultados do estudo Bhatt, 2013. Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida.
  9. Droppa, 2017: Série de casos que reporta a experiência de um centro com a utilização de Cangrelor em doentes em choque cardiogénico submetidos a ICP. Não corresponde ao desenho de estudo necessário.
  10. Eisen, 2017: Análise secundária dos dados resultantes dos ensaios CHAMPION (Harrington, 2009; Bhatt, 2009; Bhatt, 2013). Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida pela CATS.
  11. Franchi, 2015: Artigo de revisão. Não corresponde ao desenho de estudo necessário.
  12. Leonardi, 2017: Artigo de revisão. Não corresponde ao desenho de estudo necessário.
  13. Parker, 2017: Análise secundária dos dados resultantes dos ensaios CHAMPION (Harrington, 2009; Bhatt, 2009; Bhatt, 2013). Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida pela CATS.

14. Qamar, 2016: Artigo de revisão. Não corresponde ao desenho de estudo necessário.
15. Sible, 2017: Artigo de revisão. Não corresponde ao desenho de estudo necessário.
16. Steg, 2013: Análise secundária dos dados resultantes dos ensaios CHAMPION (Harrington, 2009; Bhatt, 2009; Bhatt, 2013). Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida pela CATS.
17. Tang, 2015: Revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia e segurança da utilização de Cangrelor. Os 4 ensaios obtidos comparam Cangrelor com Clopidogrel. Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida pela CATS.
18. Vaduganathan, JAAC 2017: Série de casos que reporta a experiência de um centro com a utilização de Cangrelor em doentes submetidos a ICP. Não corresponde ao desenho de estudo necessário.
19. White, 2012: Análise secundária dos dados resultantes dos ensaios CHAMPION (Harrington, 2009; Bhatt, 2009; Bhatt, 2013). Nem a população, nem o comparador correspondem à PICO definida pela CATS.
20. Cada, 2015: Artigo de revisão. Não corresponde ao desenho de estudo necessário.

Não houve nenhum estudo que cumprisse os critérios para ser incluído na análise.

Adicionalmente, foram submetidas 22 comparações indiretas naïve entre cangrelor e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, as quais não foram consideradas relevantes para a presente avaliação.

De acordo com a metodologia de avaliação farmacoterapêutica utilizada pela CATS, para demonstrar o benefício adicional de um regime terapêutico sobre outro, não basta fazer uma comparação naïve e constatar que o efeito de um regime terapêutico sobre um determinado outcome é numericamente superior a outro regime terapêutico.

A comparação direta é a comparação que fornece a melhor evidência da eficácia relativa de dois tratamentos, pelo que deve ser o método utilizado preferencialmente. Quando a evidência disponível inclui vários estudos head-to-head, por vezes combina-se os resultados desses estudos utilizando técnicas meta-analíticas, para gerar uma estimativa combinada (pooled estimate) da eficácia relativa dos 2 tratamentos.

Contudo, por vezes existem dados insuficientes para estimar de forma confiável a

eficácia relativa de 2 tratamentos ou pode haver necessidade de comparar mais de 2 tratamentos simultaneamente, situação em que é necessário utilizar métodos de comparação de múltiplos tratamentos. Assim, os métodos de comparação de múltiplos tratamentos podem ser usados para inferir a eficácia relativa de 2 tratamentos na ausência de estudos head-to-head, por comparação exclusivamente indireta ou através da combinação de comparações diretas e indiretas. É importante salientar que, nas comparações indiretas, apenas deverão ser utilizados métodos ajustados (meta-analíticos) que mantenham a randomização. As comparações indiretas não ajustadas, quando comparadas com as comparações diretas, resultam num elevado número de discrepâncias em relação ao significado e direção da eficácia relativa. Comparações indiretas não ajustadas têm o mesmo valor das comparações utilizando estudos observacionais e não são recomendadas. Existem múltiplos métodos de comparações múltiplas, genericamente denominadas de meta-análise em rede, e incluem (entre outros) comparações mistas de tratamento (MTC, mixed treatment comparison) Bayesianas. Estas técnicas necessitam sempre de revisões sistemáticas da literatura que eliminem o risco de enviesamento resultante da seleção de estudos. Por vezes existem apenas estudos de braço único que não permitem a aplicação de técnicas de meta-análise em rede. Nestes casos é aceitável utilizar outras metodologias como *Simulated treatment comparison* (STC) ou *Matching adjusted Indirect comparison* (MAIC). Também estas técnicas necessitam sempre de revisões sistemáticas da literatura que eliminem o risco de enviesamento resultante da seleção de estudos.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável

### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW, et al. Consistent Reduction in Periprocedural Myocardial Infarction With Cangrelor as Assessed by Multiple Definitions. *Circulation*. 2016;134(10):723-733. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020829.
3. Capodanno D, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. *J Thromb Haemost*. 2013;11(SUPPL.1):316-329. doi:10.1111/jth.12219.
4. Cada DJ, Baker DE, Ingram KT. Cangrelor. *Hosp Pharm*. 2015;50(10):922-929. doi:10.1310/hpj5010-922.
5. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1303-1313. doi:10.1056/NEJMoa1300815.
6. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2330-2341. doi:10.1056/NEJMoa0908629.

7. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(1):44-55. doi:10.1007/s11239-012-0737-3.
8. Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, Ferraris S, Wethington M, Steinhubl SR. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Bolus and Infusion of Cangrelor: A Direct, Parenteral P2Y<sub>12</sub> Receptor Antagonist. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(1):27-35. doi:10.1177/0091270009344986.
9. White HD, Chew DP, Dauerman HL, et al. Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: A pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2012;163(2):182-190.e4. doi:10.1016/j.ahj.2011.11.001.
10. Vaduganathan M, Qamar A, Badreldin HA, Faxon DP, Bhatt DL. Cangrelor Use in Cardiogenic Shock. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(16):1712-1714. doi:10.1016/j.jcin.2017.07.009.
11. Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Cangrelor With and Without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):176-185. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.055.
12. Tang Y, Zhang Y-C, Chen Y, Xiang Y. Efficacy and safety of cangrelor for patients with coronary artery disease: a meta-analysis of four randomized trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):800-808. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785060>.
13. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981-1992. doi:10.1016/S0140-6736(13)61615-3.
14. Sible AM, Nawarskas JJ. Cangrelor. *Cardiol Rev*. 2017;25(3):133-139. doi:10.1097/CRD.000000000000142.
15. Qamar A, Bhatt DL. Current status of data on cangrelor. *Pharmacol Ther*. 2016;159:102-109. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.01.004.
16. Parker W, Bhatt D, Prats J, et al. Characteristics of dyspnoea and associated clinical outcomes in the CHAMPION PHOENIX study. *Thromb Haemost*. 2017;117(06):1093-1100. doi:10.1160/TH16-12-0958.
17. Leonardi S, Bhatt DL. Practical considerations for cangrelor use in patients with acute coronary syndromes. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. June 2017:204887261770796. doi:10.1177/2048872617707960.
18. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2318-2329. doi:10.1056/NEJMoa0908628.
19. Franchi F, Rollini F, Park Y, Angiolillo DJ. Novel Antiplatelet Agents: The Current State and What Is Coming Down the Pike. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(3):267-277. doi:10.1016/j.pcad.2015.08.009.
20. Eisen A, Harrington RA, Stone GW, et al. Cangrelor compared with clopidogrel in patients with prior myocardial infarction – Insights from the CHAMPION trials. *Int J Cardiol*. 2018;250:49-55. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.006.
21. Droppa M, Borst O, Rath D, et al. Impact of Intravenous P2Y<sub>12</sub>-Receptor Inhibition with Cangrelor in Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and Cardiogenic Shock – a Case Series. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(4):1336-1341. doi:10.1159/000478962.
22. Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Cangrelor With and Without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):176.
23. Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Evaluation of Ischemic and Bleeding Risks Associated With 2 Parenteral Antiplatelet Strategies Comparing Cangrelor With Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):127. doi:10.1001/jamacardio.2016.4556

