

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**KENGREXAL, (cangrélol), antiagrégant plaquettaire injectable****En cas d'angioplastie, pas d'avantage clinique démontré par rapport au clopidogrel****L'essentiel**

- ▶ KENGREXAL a l'AMM en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée, n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.
- ▶ Il s'administre par voie IV à la différence des trois comparateurs : clopidogrel, prasugrel et ticagrélol.
- ▶ La stratégie cangrélol/clopidogrel/aspirine a démontré sa supériorité par rapport à la stratégie aspirine/clopidogrel sur la réduction du risque d'événements ischémiques à 48 heures. Le bénéfice modeste observé repose essentiellement sur la diminution du risque de thrombose de stent, sans réduction de la mortalité. Ce bénéfice s'est néanmoins accompagné d'un risque hémorragique accru.
- ▶ KENGREXAL doit être strictement réservé aux patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence qui ne peuvent avaler (patients intubés ou sous sédation, dans un contexte tel que l'arrêt cardiaque ou le choc cardiogénique) ou chez qui l'absorption digestive est fortement altérée.

Stratégie thérapeutique**■ Syndromes coronaires aigus (SCA)**

A la phase aiguë d'un SCA traité par une intervention coronaire aiguë, le traitement antiagrégant plaquettaire prescrit comprend l'aspirine (sauf contre-indication). Il est recommandé de l'associer au clopidogrel, au prasugrel ou au ticagrélol (inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂).

Chez les patients ne pouvant bénéficier d'une administration orale et qui requièrent une angioplastie en urgence, en particulier dans un contexte d'arrêt cardiaque, les comprimés d'inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ sont généralement écrasés pour être administrés par sonde naso-gastrique si celle-ci a pu être posée, souvent après l'intervention. Dans le cas contraire, ce traitement ne leur est pas administré. Chez ces patients les plus graves, l'absorption digestive peut être altérée ce qui ne permet pas d'obtenir une efficacité optimale du traitement administré par voie orale.

■ Angor stable

Outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) qui sont indiquées chez le patient coronarien, le traitement symptomatique de l'angor stable fait appel en première intention aux bêtabloquants. La revascularisation par angioplastie et/ou au pontage aortocoronarien peut être envisagée chez les patients qui résistent au traitement médical.

Chez les patients devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP), un traitement antiagrégant plaquettaire par 600 mg de clopidogrel est recommandé de préférence au moins deux heures avant l'ICP, lorsque l'anatomie coronaire est connue. Il n'est plus recommandé de prétraiter les patients par clopidogrel si l'anatomie coronaire n'est pas connue. L'administration d'AAS est indiquée avant la mise en place élective de stent. Les antagonistes de la glycoprotéine GP IIb/IIIa ne doivent être envisagés qu'en traitement de sauvetage.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des réserves sur les résultats observés dans les études cliniques ayant évalué le cangrélol et sur leur transposabilité, la place de KENGREXAL doit être strictement limitée aux patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence :

- pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ n'est pas faisable, à savoir les patients qui ne peuvent avaler (patients intubés ou sous sédation, dans un contexte tel que l'arrêt cardiaque ou le choc cardiogénique) et ceux dont l'absorption digestive est fortement altérée ;
- et qui n'ont pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention.

KENGREXAL ne doit être utilisé que pendant une durée d'administration comprise entre 2 à 4 heures. En fin de perfusion, l'action antiagrégante du cangrélor décroît rapidement en raison de sa demi-vie courte. En pratique le problème du relais par un inhibiteur des récepteurs P2Y12 par voie orale dès la fin de la perfusion, tel que recommandé par l'AMM et évalué dans les études, se pose. L'administration par sonde naso-gastrique n'est validée que pour le ticagrélor, mais il n'a pas été évalué dans ces études.

Données cliniques

- Aucune étude n'a évalué la cangrélor dans la population ciblée par l'AMM, à savoir les patients chez qui l'administration d'un inhibiteur des récepteurs P2Y12 par voie orale n'est ni faisable, ni souhaitable.
- Trois études ont comparé l'efficacité de la stratégie cangrélor par voie IV + clopidogrel par voie orale versus clopidogrel par voie orale, en association à l'aspirine et aux traitements standards chez des patients avec un angor stable, un SCA ST- ou un SCA ST+.
- Deux études ont été arrêtées prématurément sur avis d'un comité de surveillance jugeant que l'objectif principal de démontrer la supériorité du cangrélor ne pourrait être atteint.
- Une étude a inclus plus de 11 000 devant bénéficier d'une angioplastie, principalement pour un angor stable. Moins de 20% étaient pris en charge dans le cadre d'un SCA ST+. Le cangrélor était administré avant l'ICP, suivi d'une dose de 600 mg de clopidogrel immédiatement après l'arrêt de la perfusion. Dans le groupe comparateur, la dose de charge de clopidogrel pouvait être de 300 mg ou 600 mg par voie orale, administrée avant, pendant ou immédiatement après l'ICP.
A 48 heures, le taux d'événements cardiovasculaires (critère principal associant thromboses de stent, décès, IDM et revascularisations induite par l'ischémie) a été plus faible dans le groupe cangrélor que dans le groupe clopidogrel : 4,7% versus 5,9. Le bénéfice modeste observé (différence absolue de 1,2%) repose essentiellement sur la diminution du risque de thrombose de stent notamment intraprocédurales, sans réduction de la mortalité.
- Il a été observé davantage d'hémorragies intracrâniennes dans le groupe cangrélor que dans le groupe clopidogrel, sur l'ensemble des 3 études (11 versus 3 à J30).
La dyspnée a été plus fréquente dans le groupe cangrélor que dans le groupe clopidogrel.
Le cangrélor est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT.
Le traitement par KENGREXAL pourrait augmenter le risque de tamponnade cardiaque par rapport au clopidogrel.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KENGREXAL est faible
- KENGREXAL, en association à l'aspirine et au clopidogrel, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel per os et aspirine dans la prise en charge des patients devant bénéficier d'une angioplastie et ne pouvant pas recevoir un antagoniste du récepteur P2Y12 par voie orale, compte-tenu :
 - du bénéfice modeste, uniquement observé dans l'étude PHOENIX, apporté en termes de réduction de la morbidité (efficacité sur les thromboses de stent), qui s'est accompagné d'un risque hémorragique accru notamment d'hémorragies intracrâniennes,
 - et des réserves émises quant à la démonstration et à la pertinence de ce bénéfice.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 16 mars 2016 (CT-14841)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »