

DOSSIER DI RICHIESTA DI INSERIMENTO DI MEDICINALI NELL'ELENCO AI SENSI DELLA LEGGE N. 648/96

Il presente modello è **obbligatorio** e **deve essere compilato in ogni sua sezione**.

Il modulo dovrà essere compilato su **carta intestata** da parte del medico richiedente e inviato alla casella postale 648.fondo5@aifa.gov.it per tutte le richieste pervenute **a partire dal 22/03/2021**.

Non saranno prese in considerazione richieste pervenute con modalità differente. Il modello deve essere inviato sia in formato PDF, datato e firmato dal richiedente, sia in formato Word.

Si prega di compilare il modulo esclusivamente in formato elettronico.

DOSSIER DI RICHIESTA INSERIMENTO MEDICINALE AI SENSI DELLA LEGGE N. 648/96
Medicinale Principio attivo: Cangrelor Nome commerciale: Kengrexal Indicazione terapeutica per la quale si richiede l'inserimento negli elenchi ai sensi della Legge n. 648/96: Prevenzione della trombosi acuta degli stent impiantati durante trattamenti endovascolari urgenti per ictus ischemico acuto o rottura di aneurisma cerebrale. Stato autorizzativo del medicinale in Italia e all'estero Cangrelor è autorizzato in Italia con A.I.C. n. 045282018 (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) per la prevenzione di eventi trombotici in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) che non hanno ricevuto un inibitore orale del recettore P2Y12 prima della procedura di PCI e nei quali la terapia con gli inibitori del recettore P2Y12 per via orale non è fattibile o auspicabile. Regime di rimborsabilità del medicinale in Italia Classe H –OSP.
Malattia Rara ☐SI ☒NO Farmaco Orfano per l'indicazione ☐SI ☒NO Se Sì, "Numero di designazione del medicinale orfano": Farmaco Orfano per una indicazione differente da quella proposta ☐SI ☒NO
Richiedenti e strutture di appartenenza • Prof. Guglielmo Carlo Pero Professore Associato, Università degli Studi di Enna "Kore" Attività assistenziale presso U.O. di Neuroradiologia, A.O.E. Cannizzaro – Catania Email: guglielmo.pero@gmail.com – Tel. 3204553314 • Prof. Filippo Drago Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università di Catania. • Prof. Giovanni Luca Romano Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Enna 'Kore'.

- Dott.ssa Lucia Gozzo
Direzione Sanitaria, AOU Policlinico G. Rodolico San Marco

Disponibilità dell'Azienda farmaceutica a fornire gratuitamente il medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017

In data 3 Dicembre 2025 è stata formalmente richiesta a Chiesi Italia S.p.A. la disponibilità a fornire gratuitamente il farmaco.

Giorno 4 Dicembre 2025 Chiesi S.p.A. risponde rigettando la richiesta.

Si allegano PDF dello scambio di email intercorse con l'Azienda.

Relazione di carattere scientifico sulla patologia

Le patologie cerebrovascolari acute, ed in particolare l'ictus ischemico acuto (IIA), sono la prima causa di disabilità nel mondo industrializzato ed in Italia.

Nel 2015 5 Trials Clinici Randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del trattamento endovascolare nei casi di IIA dovuta all'occlusione dei grossi vasi arteriosi (arteria carotide interna e segmento prossimale delle arterie cerebrali anteriore e media). Negli anni successivi è stata anche dimostrata l'efficacia del trattamento endovascolare nell'IIA del circolo posteriore (che interessa le arterie vertebrali o l'arteria basilare).

Nel 15-20% dei casi di IIA trattati per via endovascolare, è necessario impiantare uno stent all'origine dell'arteria carotide interna o nelle arterie intracraniche per la presenza di patologia ateromastica o dissecante.

L'emorragia subaracnoidea non traumatica è un evento clinico drammatico, gravato da una mortalità stimata del 40% circa nelle prime settimane e con gravi ripercussioni sull'indipendenza dei pazienti sopravvissuti. Essa è causata nella maggior parte dei casi dalla rottura di un aneurisma cerebrale. Il trattamento endovascolare si è dimostrato la miglior cura per gli aneurismi cerebrali rotti e spesso richiede l'utilizzo di stent per le caratteristiche dell'aneurisma o per i suoi rapporti con i rami cerebrali da cui origina. Nonostante l'ampia diffusione dell'utilizzo in urgenza degli stent in ambito neurointerventistico, nessun farmaco al momento è approvato per la prevenzione degli eventi tromboembolici in questo tipo di procedure.

Il rischio trombotico intraprocedurale ed immediatamente postprocedurale è rilevante: l'impianto di stent, flow-diverter o altri dispositivi di ricostruzione vascolare determina l'esposizione di superfici pro-trombotiche, l'attivazione piastrinica da contatto, il possibile danno endoteliale ed anche alterazioni del flusso, con rischio di trombosi acuta intra-stent o di riuclusione del vaso trattato. Questo rischio è particolarmente rilevante nei contesti urgenti, nei quali il paziente non è pretrattato con doppia antiaggregazione orale e una trombosi intraprocedurale può annullare il beneficio della rivascolarizzazione o complicare il trattamento dell'aneurisma rotto.

Disponibilità di alternative terapeutiche autorizzate in Italia per la medesima indicazione

Attualmente nessun farmaco antiaggregante piastrinico è autorizzato in Italia specificamente per lo stenting neurovascolare urgente in corso di ictus ischemico acuto o di trattamento endovascolare di aneurisma cerebrale rotto.

Nella pratica clinica si ricorre off-label a tre principali strategie, in larga parte sulla base dell'esperienza del team neurointerventistico e della disponibilità locale dei farmaci:

Dose di carico di clopidogrel e acido acetilsalicilico poco prima di iniziare la procedura endovascolare. Questa strategia è perseguibile solo nei pazienti nei quali l'operatore sa già prima dell'inizio della procedura che utilizzerà uno stent intracranico. Non è invece agevolmente perseguibile quando la necessità dello stent emerge durante la procedura, né nelle procedure per ictus ischemico acuto praticate in emergenza, nelle quali non è possibile attendere

un'adeguata inibizione piastrinica. Inoltre espone il paziente a un periodo di doppia antiaggregazione durante il quale l'aneurisma non è ancora stato escluso dal circolo. Somministrazione endovenosa di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Attualmente in Italia l'unico farmaco disponibile sul mercato è il tirofiban, che con il regime in bolo raggiunge una marcata inibizione piastrinica in circa 15–20 minuti e ha un'emivita di circa 2 ore; dopo la cessazione della somministrazione sono generalmente necessarie almeno 4 ore prima che l'attività piastrinica torni verso la norma. Ciò comporta la necessità di somministrare pool piastrinici in urgenza in caso di complicanza emorragica e rende più complessa un'eventuale procedura neurochirurgica urgente. Il tirofiban, inoltre, è eliminato prevalentemente per via renale e una insufficienza renale misconosciuta nel contesto emergenziale può aumentare il rischio di sovradosaggio. Somministrazione endovenosa di cangrelor, inibitore reversibile del recettore P2Y₁₂, con inizio d'azione entro 2-5 minuti, emivita di 3–6 minuti e completo decadimento dell'effetto in meno di 60 minuti dalla sospensione. Il profilo farmacocinetico del cangrelor lo ha reso estremamente diffuso nella pratica clinica neuroendovascolare a livello mondiale perché consente di inibire l'aggregazione piastrinica solo qualche minuto prima dell'impianto dello stent (proteggendo il paziente da eventuali complicanze emorragiche durante le fasi di preparazione) e di tornare rapidissimamente ad un'aggregazione piastrinica normale in caso di complicanze emorragiche (si ricorda che la complicanza emorragica più frequente in campo neurointerventistico è l'emorragia cerebrale, quindi con conseguenze cliniche gravissime per il paziente). Inoltre, la somministrazione endovenosa è adatta per la popolazione con ictus cerebrale, nei quali la somministrazione orale spesso non è possibile a causa di disfagia e/o perdita di coscienza.

Tutte le sopradescritte alternative non sono approvate in Italia per gli interventi neuroendovascolari e non esistono altri medicinali approvati; pertanto permane un bisogno terapeutico non soddisfatto.

Razionale a supporto del trattamento proposto

L'utilizzo del cangrelor nella prevenzione della trombosi acuta degli stent durante trattamenti endovascolari urgenti intracranici trova il proprio razionale nella combinazione di rapidissima insorgenza d'azione, brevissima emivita e reversibilità dell'effetto antiaggregante. Queste caratteristiche sono particolarmente utili nelle procedure neuroendovascolari urgenti, nelle quali il rischio ischemico legato alla trombosi dello stent deve essere bilanciato con l'elevato rischio emorragico intracranico e con la possibilità di necessità neurochirurgiche non programmabili.

Le evidenze cliniche disponibili sono prevalentemente osservazionali, ma nel complesso coerenti nel mostrare un profilo di efficacia e sicurezza favorevole del cangrelor come antiaggregante endovenoso "ponte" nelle procedure neurointerventistiche acute, specialmente quando non è possibile garantire una premedicazione orale efficace.

Principali evidenze cliniche:

Elhorany et al., 2021: serie monocentrica retrospettiva su 12 pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti a stenting extracranico e/o intracranico in associazione a cangrelor e ASA; ricanalizzazione mTICI $\geq 2b$ nel 100% dei casi, buon outcome clinico a 3 mesi (mRS ≤ 2) nel 58%, nessuna complicanza tromboembolica intraprocedurale, una trombosi di stent dopo sospensione per craniotomia urgente, una emorragia intracranica sintomatica e due emorragie intracraniche asintomatiche.

Marnat et al., 2021: studio multicentrico preliminare in pazienti con occlusioni intracraniche refrattarie dopo trombectomia, trattati con cangrelor o con inibitori GPIIb/IIIa; il cangrelor è risultato associato a sicurezza comparabile rispetto ai GPIIb/IIIa, senza incremento di mortalità o emorragia intracranica e con tendenza a migliori tassi di riperfusione.

Desai et al., 2023: studio retrospettivo a due centri su 76 pazienti sottoposti a procedure neuroendovascolari acute con protocolli di bolo 15–30 $\mu\text{g/kg}$ e infusione 2–4 $\mu\text{g/kg/min}$, seguito da revisione sistematica/metanalisi di 11 studi per un totale di 298 pazienti; outcome favorevole a 90 giorni nel 44% del campione disponibile, recidiva/nuovo ictus nell'8%, sICH nel 6%; nella

metanalisi la quota aggregata di sICH è risultata circa 7% e quella di complicanze tromboemboliche intraprocedurali circa 8%.

Caroff et al., 2023: survey nazionale francese che documenta la crescente adozione del cangrelor nella pratica neurointerventistica come opzione endovenosa di bridging, a conferma della rilevanza clinica del problema e della necessità di protocolli condivisi.

Pelle et al., 2025: serie monocentrica su 10 pazienti con aneurismi cerebrali rotti di piccole dimensioni trattati in urgenza con flow-diverter; impiego di bolo di 30 µg/kg e infusione di 4 µg/kg/min per 12 o 24 ore in associazione ad ASA, con assenza di complicanze tromboemboliche o emorragiche nelle prime 24 ore e occlusione completa dell'aneurisma nella maggioranza dei pazienti valutabili al follow-up di 12 mesi.

Ellebedy et al., 2025 e altri lavori comparativi/meta-analitici del 2025: il cangrelor ha mostrato efficacia tromboprotettiva almeno comparabile agli inibitori GPIIb/IIIa, senza segnali di peggioramento degli esiti emorragici e con risultati angiografici favorevoli.

Studio	N pazienti	Outcome	Complicanze tromboemboliche	Complicanze emorragiche	Follow-up
Elhorany 2021	12	mRS ≤ 2 nel 58%	8%	25%	3 mesi
Marnat 2021	15	mRS ≤ 2 nel 40%	6.7%	26.7%	90 giorni
Cervo 2020	38	tutti vivi a 1 settimana	NR	10.5%	1 settimana
Desai 2023 (two-center cohort)	76	mRS ≤ 2 nel 44%	8%	12%	90 giorni / 1 anno
Pelle 2025	10	mRS ≤ 2 nel 60%	0%	0%	24 h / 12 mesi imaging
Milnerowicz 2025	399	mRS favorevole nel 43.7%	15.0%	9.9%	90 giorni
RESISTANT 2026	92	nessuna differenza significativa nel buon outcome a 3 mesi	NR	NR	3 mesi

Nel complesso, i dati disponibili dimostrano un elevato profilo di efficacia e sicurezza del cangrelor in contesti in cui vi è un consistente rischio di complicanze emorragiche intracraniche e non è possibile garantire una premedicazione orale efficace, e soprattutto quando occorre un controllo molto rapido dell'effetto antiaggregante.

Attualmente non sono disponibili studi di fase II o III specificamente dedicati all'uso del cangrelor in neurointerventistica. Non sono pubblicate linee guida che affrontino il tema degli antiaggreganti da utilizzare negli interventi neuroendovascolari in urgenza. Inoltre, i documenti di consenso disponibili riconoscono l'assenza di uno standard condiviso e, per alcune procedure su aneurismi rotti, privilegiano ancora approcci con ASA ev e inibitori GPIIb/IIIa; ciò rafforza il bisogno terapeutico e la mancanza di alternative autorizzate e validate in modo robusto per questa specifica indicazione.

Bibliografia essenziale:

Caroff J, Aubert L, Lavenu-Bombled C, et al. Antithrombotic therapies for neurointerventional surgery: a 2021 French comprehensive national survey. J Neurol Interv Surg. 2023;15(4):402–407.

Coulibaly NJ, Elgouhari MH, Arshad MH, et al. Cangrelor for neurointerventional procedures: a systematic review. *Interv Neuroradiol*. 2024.

Desai H, Al-Salihi MM, Morsi RZ, et al. Intravenous cangrelor use for neuroendovascular procedures: a two-center experience and updated systematic review. *Front Neurol*. 2023;14:1304599.

Elhorany M, Lenck S, Degos V, et al. Cangrelor and Stenting in Acute Ischemic Stroke: Monocentric Case Series. *Clin Neuroradiol*. 2021;31(2):439–448.

Ellebedy M, Mohamed RG, Lamie MI, et al. Safety and efficacy of Cangrelor versus GPIIb/IIIa inhibitors as adjunctive therapy in endovascular treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2025.

Gonçalves OR, Santos AB, Hong A, et al. Cangrelor, a newer P2Y12 inhibitor, in neuro-interventional procedures: a systematic review and updated meta-analysis. *Neuroradiology*. 2025;67(6):1567–1578.

Holden DN, Dingman JS, Sutton LH, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of varying doses of cangrelor used in acute cerebrovascular stenting in patients with acute ischemic stroke. *J NeuroInterv Surg*. 2025.

Marnat G, Delvoye F, Finitis S, et al. A Multicenter Preliminary Study of Cangrelor following Thrombectomy Failure for Refractory Proximal Intracranial Occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(8):1452–1457.

Milnerowicz M, Desilles JP, Pop R, et al. Cangrelor versus GPIIb/IIIa inhibitors as adjunctive therapy in endovascular treatment of large vessel occlusion stroke. *J NeuroInterv Surg*. 2025.

Ospel JM, Brouwer P, Dorn F, et al. Antiplatelet Management for Stent-Assisted Coiling and Flow Diversion of Ruptured Intracranial Aneurysms: A DELPHI Consensus Statement. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(10):1856–1862.

Pelle G, Onori A, Andresciani F, et al. Full dose of cangrelor in the acute treatment of small ruptured cerebral aneurysms with flow diverters: a single center experience. *Acta Neurochir*. 2025;167:95.

Schirmer CM, Bulsara KR, Al-Mufti F, et al. Antiplatelets and antithrombotics in neurointerventional procedures: guideline update. *J NeuroInterv Surg*. 2023;15(11):1155–1164.

Piano terapeutico

Dose: bolo EV di 30 µg/kg seguito da infusione di 4 µg/kg/min durante la procedura; prosecuzione dell'infusione fino a 2–4 ore complessive in base alla durata della procedura e al giudizio clinico, in coerenza con i principali protocolli pubblicati e con il trial REPERFUSE. In alcuni casi selezionati, di pazienti ad alto rischio emorragico, l'infusione può essere mantenuta anche per un tempo più lungo.

Transizione: dopo rivalutazione clinico-radiologica post-procedurale e definizione del profilo emorragico/ischemico del paziente, impostazione della successiva terapia antiaggregante orale secondo giudizio specialistico multidisciplinare.

Criteri di inclusione: posizionamento di uno stent neurovascolare in acuto, in paziente non adeguatamente pretrattato con antiaggregazione orale o in paziente con iniziali segni di trombosi intra-stent durante la procedura.

Criteri di esclusione: segni di emorragia in atto o condizioni cliniche nelle quali, a giudizio del curante, il rischio emorragico superi il beneficio atteso della protezione antiaggregante.

Monitoraggio: segni di sanguinamento, parametri emodinamici, imaging di controllo secondo pratica clinica, eventuali test di funzionalità piastrinica ove disponibili.

Informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso per l'indicazione proposta

Attualmente lo studio più rilevante in corso che prevede l'utilizzo del cangrelor in ambito neurointerventistico è il trial REPERFUSE (NCT04667078). Il protocollo prevede bolo EV di 30 µg/kg seguito da infusione di 4 µg/kg/min per la durata della trombectomia meccanica fino a un massimo di 4 ore.

La popolazione dello studio comprende pazienti con ictus ischemico acuto candidati a trombectomia meccanica, non specificamente pazienti sottoposti a impianto urgente di stent neurovascolare. Pertanto lo studio fornisce un supporto indiretto soprattutto per la posologia e per la fattibilità dell'impiego in urgenza, ma non risponde in maniera completa al quesito clinico oggetto della presente richiesta.

Stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale

Non è disponibile, per quanto a nostra conoscenza, un registro nazionale pubblico aggiornato che quantifichi con precisione il numero complessivo delle trombectomie meccaniche eseguite ogni anno in Italia. L'inquadramento epidemiologico nazionale documenta un carico molto elevato di ictus, mentre nella letteratura sulle occlusioni di grosso vaso le tandem lesions rappresentano circa il 10–20% dei casi; solo una parte di questi pazienti richiede stenting urgente durante il trattamento endovascolare.

Sulla base dei dati epidemiologici disponibili, della letteratura su tandem lesions/stenting emergente e dell'esperienza dei centri neurointerventistici, il fabbisogno nazionale di cangrelor per l'ictus ischemico acuto può essere stimato in alcune centinaia di pazienti all'anno; ai fini programmatori della presente richiesta si propone una stima prudenziale di circa 500 pazienti/anno.

Per l'emorragia subaracnoidea da aneurisma rotto il numero atteso è decisamente inferiore; considerando che l'impiego acuto di stent o flow-diverter rappresenta una quota selezionata dei casi, la stima prudenziale è di circa 50 pazienti/anno.

Riferimenti utili per la stima: Ministero della Salute, pagina "Ictus"; Da Ros et al., AJNR 2020; Diana et al., J NeuroInterv Surg 2023; Ospel et al., AJNR 2020; Pelle et al., Acta Neurochir 2025.

Stima di spesa per il trattamento proposto

Il costo di listino di una confezione di cangrelor da 10 flaconi è 4.951,21 €.

Un dato di acquisto da gara di aggiudicazione (ULSS 7 Veneto) riporta un prezzo di 202,289 € per flacone IVA esclusa (10%); allo stesso prezzo il farmaco viene acquistato presso la farmacia dell'AOE Cannizzaro di Catania.

Nella grande maggioranza dei casi il trattamento prevede l'utilizzo di un singolo flacone da 50 mg per paziente; più raramente può rendersi necessario l'impiego di oltre un flacone.

Ipotizzando 550 pazienti trattati con cangrelor ogni anno in Italia, la spesa complessiva annua può essere stimata in circa 120.000 €.

Data

Firma