

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ACTILYSE (altéplase), antithrombotique

Progrès thérapeutique modéré dans le délai de 0 à 4 heures30 (au lieu de 0 à 3 h) suivant un AVC ischémique

L'essentiel

- ▶ ACTILYSE a désormais l'AMM dans le délai de 0 à 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, donc après avoir exclu une hémorragie intracrânienne (au lieu de 3 heures dans l'indication précédente).
- ▶ Sa quantité d'effet est faible *versus* placebo. Il existe un risque d'hémorragie intracrânienne.
- ▶ Il n'y a pas de donnée sur son efficacité clinique à long terme (conséquence sur le handicap, la survie...).
- ▶ Le résultat clinique est d'autant plus favorable que ce médicament est administré précocement,
- ▶ Il apporte un progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de l'AVC ischémique dans le délai compris entre 0 et 4 heures 30 suivant un AVC ischémique.

Indications préexistantes

- ACTILYSE était déjà indiqué dans l'infarctus du myocarde à la phase aiguë dans les 12 premières heures et dans l'embolie pulmonaire aiguë massive.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de l'AVC ischémique est une urgence diagnostique et thérapeutique. L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
L'altéplase doit être administrée dans un délai maximal de 4 heures 30 après l'apparition des premiers symptômes d'un AVC. L'hémorragie cérébrale doit être formellement éliminée. Le résultat clinique est d'autant plus favorable que ce médicament est administré précocement.
En l'absence de démonstration d'un bénéfice clinique, l'altéplase ne doit pas être administrée au delà de 4 heures 30 après les symptômes d'AVC.

Données cliniques

- Une étude randomisée (ECASS III) a comparé en double aveugle l'altéplase au placebo, administrés entre 3 et 4 heures 30 suivant les premiers symptômes chez 821 patients ayant un AVC ischémique. L'altéplase a été supérieure au placebo en termes de récupération complète de l'autonomie fonctionnelle (52,4 % *versus* 45,2 %, $p = 0,038$) sans modifier la mortalité (7,7 % *versus* 8,4 %), mais au prix d'une augmentation des hémorragies intracrâniennes (27,0 % *versus* 17,6 %, $p = 0,0012$).
- L'analyse groupée de huit études *versus* placebo chez 3 670 patients a montré que l'effet de l'altéplase n'était plus favorable au delà de 4 heures 30.

- Une étude observationnelle ayant comparé les données observées selon deux fenêtres d'administration d'altéplase a montré dans la fenêtre 3 heures – 4 heures 30, par rapport à celle 0 – 3 heures :
 - un pourcentage de récupération fonctionnelle complète (40 %), similaire mais inférieur à celui de l'étude ECASS III ;
 - un pourcentage d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques non statistiquement différent (2,2 % à 8 % selon les types d'hémorragie *versus* 1,6 % à 7,3 %) ;
 - une mortalité à 3 mois d'environ 12 %, similaire mais supérieure à celle de l'étude ECAS III.

Conditions particulières de prescription

Médicament réservé à l'usage hospitalier et en situation d'urgence.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ACTILYSE est important.
- ACTILYSE apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'AVC ischémique dans l'extension de la fenêtre thérapeutique (0 – 4 heures 30 au lieu de 0 – 3 heures) suivant l'apparition des symptômes de l'AVC.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** 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 ».

