



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 septembre 2009

ACTILYSE 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Poudre en flacon (verre) + 2,2 ml de solvant en ampoules (verre),
B/5 (CIP: 574 194-2)

Altéplase

Code ATC (2009) : B01AD02

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM : 3 mars 2009 (Reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Allemagne)

Motif de la demande : inscription Collectivités.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Altéplase

1.2. Indication

« Traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux occlus y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse ».

1.3. Posologie

« Une dose d'altéplase allant jusqu'à 2 mg administrée jusqu'à deux fois pour toute occlusion peut être utilisée pour restaurer la perméabilité de cathéters à orifice, à lumière unique ou multiple, y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse, devenus dysfonctionnels en raison d'une occlusion d'origine thrombotique.

La reconstitution d'une concentration finale de 1 mg d'altéplase par mL est recommandée pour une utilisation dans cette indication.

- Chez les patients pesant au moins 30 kg, une dose totale de 2 mg d'altéplase dans 2 mL de solution reconstituée doit être instillée dans le cathéter veineux central obstrué.
- Chez les patients de poids inférieur à 30 kg, le volume de la solution reconstituée devant être instillé dans le cathéter veineux central obstrué doit correspondre à 110% du volume de la lumière interne du cathéter. La dose totale d'altéplase ne doit pas dépasser 2 mg. Ainsi, pour un cathéter doté d'un volume interne de 1,0 mL, la dose totale d'Actilyse® devra être de 1,1 mg pour un volume de 1,1 mL.

Si la perméabilité du cathéter n'est pas restaurée après 120 minutes de contact avec la première dose, une deuxième dose équivalente peut être instillée. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

B : Sang et organes hématopoïétiques
 B01 : Agents antithrombotiques
 B01AD : Enzymes
 B01AD02 : Altéplase

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres thrombolytiques pouvant être utilisés dans cette indication :

Spécialités	Dosage	Indication	Posologie
ACTOSOLV UROKINASE Poudre pour solution injectable (DCI : urokinase)	100 000 UI 600 000 UI	« Restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé ».	« En cas d'échec : si la reperméabilisation n'est pas obtenue, et après vérification du positionnement du cathéter et de l'absence de contre-indication à l'administration d'urokinase par voie générale, une perfusion peut être initiée comme décrit ci-dessous : - perfusion chez l'adulte de 20 000 UI/h pour les cathéters d'hémodialyse et de 40 000 UI/h pour les autres cathéters pendant minimum 1 heure ou jusqu'à reperméabilisation sans dépasser une dose maximale de 250 000 UI. - perfusion chez l'enfant de 4400 UI/kg/h en fonction de l'évolution échographique ou pendant 4 heures au maximum . En 1ère intention : l'opération est renouvelable si nécessaire 1 à 4 fois. »
STREPTASE Poudre pour solution injectable (DCI : Streptokinase)	250 000 UI 750 000 UI	« Désobstruction des shunts artérioveineux chez les hémodialysés ».	5 000 à 10 000 UI en 20 minutes, renouvelable 5 fois au maximum.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans la reperméabilisation de cathéters veineux centraux (KTVC) occlus, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'altéplase chez l'adulte comprend notamment 3 études :

- deux études randomisées, versus placebo (étude A2055g) et versus urokinase (étude Haire¹) ;
- une étude ouverte (étude A2065g).

Chez les patients adultes hémodialysés porteurs d'un KTVC d'hémodialyse dysfonctionnel ou d'un pontage artérioveineux synthétique thrombosé, l'évaluation s'appuie sur 12 études observationnelles (avec ou sans bras de comparaison).

Pour la désobstruction des cathéters veineux centraux chez l'enfant, on dispose des données suivantes :

- une étude ouverte (étude A2404g) ;
- une analyse combinée des données de la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 17 ans des études A2055g, A2065g, A2404g) ;
- quatre études observationnelles non comparatives et une étude cas témoin.

La méthodologie et les principaux résultats des études non randomisées sont présentés en annexe.

3.1. Efficacité

3.1.1. Cathéters veineux centraux obstrués (hors hémodialyse)

- Versus placebo (Etude A2055g)

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, qui a inclus 149 patients dont 12 enfants, 7 étant âgés de 2 à 11 ans. L'objectif était d'évaluer l'efficacité pour désobstruer un KTVC d'une dose de 2 mg d'altéplase après un temps de contact de 120 minutes. Si besoin une seconde dose d'altéplase 2 mg était utilisée chez les patients des deux groupes,

La proportion de KTVC dont la perméabilité² a été restaurée après une dose (critère principal de jugement) a été de 73,9% (51/69) avec altéplase et de 17,1% (12/70) avec le placebo, soit une différence absolue de 56,8% (IC_{95%} [41,2 ; 70,8], p < 0,0001).

Après une deuxième dose d'altéplase 2 mg et un temps de contact de 120 minutes, 89,9% des KTVC ont été désobstrués (62/69). Le traitement a été efficace quel que soit le sous-groupe considéré (type de KTVC, sexe, âge et poids).

- Versus urokinase (Etude Haire¹)

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée versus urokinase randomisée, double aveugle qui a inclus 48 patients adultes. L'objectif était de comparer l'efficacité pour désobstruer un cathéter veineux central occlus par un thrombus radiologiquement confirmé de 2 mg d'altéplase à celle de 10 000 UI d'urokinase, après un temps de contact de 120 minutes. Si besoin une seconde dose était utilisée.

La proportion de KTVC dont la perméabilité³ a été restaurée après un maximum de deux doses (critère principal de jugement) a été de 89,3% (25/28) avec altéplase et de 59,1% (13/22) avec urokinase, soit une différence absolue de 30,2% (p = 0,013).

¹ Haire WD et al. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. *Thrombosis and Haemostasis* 1994; 72(4):543-547

² Définie par la possibilité de prélever 3 ml de sang puis de perfuser 5 ml d'une solution de sérum physiologique sans résistance.

Après une dose, le nombre de patients dont le thrombus a été entièrement dissous (critère secondaire évalué par radiographie de contraste du KTVC), a été de 46,4% dans le groupe altéplase et de 18,2% dans le groupe urokinase ($p = 0,036$). Après deux doses, les proportions observées ont été de 60,7% dans le groupe altéplase et de 31,8% dans le groupe urokinase ($p = 0,042$).

Le faible effectif de patients inclus limite la généralisation des résultats de cette étude.

- Autres données d'efficacité

Dans les deux études non comparatives de tolérance A2065g et A2404g, une à deux doses d'altéplase 2 mg a permis de désobstruer les KTVC occlus (critère secondaire) dans 82,9% à 87,2% des cas.

3.1.2 Cathéters veineux centraux et pontages artérioveineux synthétiques d'hémodialyse obstrués

Aucune étude randomisée n'a été réalisée.

Le laboratoire présente les résultats d'études observationnelles (publiées) réalisées chez des patients hémodialisés. La restauration de la perméabilité des cathéters veineux centraux et des pontages artérioveineux d'hémodialyse a été définie de façon variable par rapport au gain de débit sanguin de la pompe de dialyse avant et après la thrombolyse du cathéter veineux central d'hémodialyse, la présence d'un frémissement à la palpation (« thrill ») ou à l'auscultation ou parfois à l'aide d'une évaluation radiologique avec injection de produit de contraste.

- Cathéters veineux centraux d'hémodialyse (KTVC-HD) :

Dans sept études^{3,4,5,6,7,8,9} ayant inclus un total de 203 patients porteurs d'un KTVC-HD dysfonctionnel, la restauration de la perméabilité a été définie par la possibilité de pouvoir réaliser une séance de dialyse avec un débit suffisant. Ce débit de dialyse a été amélioré dans 70,0% à 97,5% des cas après administration d'une à deux doses d'altéplase.

Les schémas et principaux résultats de ces études sont présentés en ANNEXE (Tableau 1).

- Pontages artérioveineux synthétiques d'hémodialyse (PAVS) obstrués:

Dans quatre études^{10,11,12,13} ayant inclus un total de 119 patients porteurs d'un PAVS thrombosé, une désobstruction a été observée dans 88% à 95% des cas.

Une comparaison historique¹⁴ entre urokinase (250 000 UI) et altéplase (2 mg) a montré des pourcentages identiques de restauration de la perméabilité (95%). Le pourcentage de complications graves a été de 2,5% avec altéplase et de 0% avec urokinase ; des

³ Zacharias JM et al. Alteplase versus urokinase for occluded hemodialysis catheters. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37(1):27-33

⁴ Eyrich H et al. Alteplase versus urokinase in restoring blood flow in hemodialysis-catheter thrombosis. *American Journal of Health System Pharmacy* 2002; 59(15):1437-1440

⁵ Savader SJ et al. Treatment of hemodialysis catheter-associated fibrin sheaths by rt-PA infusion: critical analysis of 124 procedures. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2001; 12(6):711-715

⁶ Spry LA, Miller G. Low-dose tPA for hemodialysis catheter clearance. *Dialysis and Transplantation* 2001; 30(1):10-54

⁷ Daeihagh P et al. Efficacy of tissue plasminogen activator administration on patency of hemodialysis access catheters. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 36(1):75-79

⁸ Meers C, Toffelmire EB. Tissue plasminogen activator (t-PA) efficacy in the restoration of hemodialysis catheter function. *CANNT Journal* 1999; 9(4):25-28

⁹ Paulsen D et al. Use of tissue plasminogen activator for reopening of clotted dialysis catheters. *Nephron* 1993; 64:468-470

¹⁰ Cooper SG. Pulse-spray thrombolysis of thrombosed hemodialysis grafts with tissue plasminogen activator. *American Journal of Roentgenology* 2003; 180:1063-1066

¹¹ Sofocleous CT et al. Alteplase for hemodialysis access graft thrombolysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2002; 13(8):775-783

¹² Falk A et al. Thrombolysis of clotted hemodialysis grafts with tissue-type plasminogen activator. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2001; 12(3):305-311

¹³ Vogel P et al. Thrombosed hemodialysis grafts: lyse and wait with tissue plasminogen activator or urokinase compared to mechanical thrombolysis with the arrow-trerotola percutaneous thrombolytic device. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2001; 12(10):1157-1165

hématomes mineurs au point de ponction ont été rapportés dans 20% des cas avec urokinase et dans 17% des cas avec altéplase.

Le niveau de preuve des résultats de ces études est faible compte tenu de leur méthodologie (étude observationnelle, modalités d'utilisation) ce qui rend délicate l'interprétation des résultats notamment l'appréciation de la taille d'effet. Les schémas et principaux résultats de ces études sont présentés en ANNEXE (Tableau 2).

3.1.3. Données d'efficacité chez l'enfant ayant un KTVc

Trois études ont concerné un total de 432 enfants : sous-groupe des 11 enfants de l'étude A2055g randomisée versus placebo et sous-groupes des deux études ouvertes de tolérance, l'une avec 114 enfants (A2065g) et l'autre 307 enfants (A2404g). Leur analyse combinée a montré que la 1^{ère} dose d'altéplase a permis de restaurer la perméabilité du KTVc occlus dans 76,6% des cas (331/432) et la 2^{nde} dose 31 KTVc supplémentaires, donc 83,8% (IC_{95%} [80,0 ; 87,1]) des KTVc traités.

Avec les réserves liées à la méthodologie discutable de cette analyse, le pourcentage de reperméabilisation chez l'enfant semble similaire à celui observé chez l'adulte.

Par ailleurs, cinq études observationnelles^{14,15,16,17,18} concernant un total de 381 enfants rapportent des pourcentages de reperméabilisation des KTVc occlus compris entre 85% et 98% (Cf. ANNEXE Tableau 3). Ces résultats tendent à conforter ceux observés dans l'analyse précédente.

3.2. Effets indésirables

Le profil de tolérance de l'altéplase 2 mg repose sur les données des études cliniques et sur celles provenant de la pharmacovigilance internationale, l'altéplase 2 mg étant commercialisée en Amérique du Nord depuis 2001 chez l'adulte et depuis 2005 chez l'enfant dans cette indication.

Les études de tolérance :

- L'étude A2065g prospective non comparative a inclus 997 patients dont 114 (12%) enfants. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi d'altéplase 2 mg, administrée jusqu'à 2 doses et avec un temps de contact allant jusqu'à 120 minutes dans la thrombolyse de cathéters veineux centraux occlus. Aucune hémorragie intracrânienne ou majeure attribuée au traitement et aucun événement embolique n'a été rapporté.

- L'étude A2404g prospective non comparative a évalué la survenue des effets indésirables chez 321 enfants dont 55 (17%) âgés de moins de 2 ans. Après l'administration d'altéplase 2 mg jusqu'à 2 doses, aucune hémorragie intracrânienne ou majeure et aucun événement embolique ou thrombotique n'a été rapporté.

Selon le RCP :

- Dans les études cliniques disponibles, la survenue d'une septicémie et de complications liées au cathéter sont « peu fréquente », celle d'une fièvre « rare ».

- L'altéplase n'a pas été étudiée chez les patients à risque hémorragique particulier lié à l'administration d'un agent thrombolytique (saignements internes actifs, intervention chirurgicale récente, thrombocytopénie et autres anomalies de la coagulation liées à une insuffisance rénale ou hépatique). « La formation d'anticorps chez les patients ayant reçu une ou plusieurs doses d'altéplase n'a pas été étudiées non plus ».

- Dans le traitement des cathéters veineux centraux occlus, si l'altéplase passe dans la circulation générale, tous les effets indésirables observés dans les autres indications

¹⁴ Chesler L, Feusner JH. Use of tissue plasminogen activator (rt-PA) in young children with cancer and dysfunctional central venous catheters. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2002; 24(8):653-656

¹⁵ Iqbal Y et al. Cryopreserved recombinant tissue plasminogen activator for the restoration of occluded central venous access devices in pediatric oncology patients. *Annals of Saudi Medicine* 2002; 22(5/6):300-302

¹⁶ Choi M et al. The use of alteplase to restore patency of central venous lines in pediatric patients: a cohort study. *Journal of Pediatrics* 2001; 139(1):152-156

¹⁷ Bussièrès JF et al. Efficacy of urokinase and alteplase to reopen occluded central venous catheters in children. *Journal of the Pharmacy Technology* 2001; 17(3):95-98

¹⁸ Jacobs BR et al. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *Journal of Pediatrics* 2001; 139(4):593-596

(administration systémique) sont susceptibles de survenir. Cependant, ce risque apparaît très limité.

Les données internationales de pharmacovigilance depuis 2001 confirment une faible incidence d'effets indésirables de l'altéplase 2 mg dans cette indication tant chez l'adulte que chez l'enfant :

- De septembre 2001 à septembre 2005, 42 effets indésirables ont été rapportés chez 1,6 millions de patients exposés à l'altéplase 2 mg. La moitié concerne la catégorie "troubles généraux et anomalie au site d'administration", dont 14 cas d'inefficacité, 3 complications thromboemboliques non fatales, 3 hémorragies au point d'insertion du cathéter.
- De septembre 2005 à septembre 2008, 52 effets indésirables ont été rapportés dont 13 graves. Les plus fréquemment rapportés ont été le manque d'efficacité (thrombolyse incomplète du cathéter : 65,4%, complications liées au cathéter: 11,1%).

3.3. Conclusion

L'altéplase (ACTILYSE) sous son conditionnement à 10 mg était utilisée pour la désobstruction des cathéters veineux centraux (KTVC) en France en dehors de ses indications de l'AMM. Un dosage à 2 mg est désormais indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le « traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux occlus y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse ».

Pour le traitement des KTVC, les résultats d'efficacité sont :

- Dans une étude randomisée, une dose d'altéplase 2 mg a restauré la perméabilité dans 73,9% des cas versus 17,1% avec le placebo soit une différence absolue de 56,8%.; en cas d'échec, une seconde dose a permis une désobstruction dans 83 à 90% des cas.
- Dans une étude randomisée¹, la proportion de KTVC dont la perméabilité a été restaurée (critère principal de jugement) après un maximum de deux doses et un temps de contact de 120 minutes a été de 89,3% (25/28) avec altéplase (2 mg/dose) et de 59,1% (13/22) avec urokinase (10 000 UI/dose), soit une différence absolue de 30,2% en faveur de l'altéplase ($p = 0,013$). La généralisation de ces résultats est néanmoins discutable en raison de la taille limitée de l'effectif (50 cathéters).

Chez les patients hémodialysés porteurs soit d'un KTVC d'hémodialyse ($n = 539$) soit d'un pontage artérioveineux synthétique (PAVS $n = 119$), les résultats de 11 études observationnelles ayant inclus un total de 322 patients ont montré un pourcentage de repermeabilisation variant entre 88 et 95% pour les PAVS et entre 70 et 97,5% pour les KTVC d'hémodialyse. Ces résultats suggèrent une efficacité similaire à celle observée dans le cas des KTVC.

Au total, les données disponibles chez l'adulte suggèrent que l'altéplase entraîne un taux de désobstruction des KTVC et des KTVC d'hémodialyse similaire voire légèrement supérieure à celui obtenu avec l'urokinase chez l'adulte.

Chez l'enfant, les données de 3 études incluant 432 enfants suggèrent une efficacité similaire à celle observée chez l'adulte. Les données cliniques disponibles chez l'enfant de moins de 2 ans sont très limitées.

L'incidence des événements indésirables a été faible. Ils ont été en majorité des complications liées au cathéter (infections, septicémies, anomalies au site d'administration).

La Commission note que le dosage (2 mg) et le conditionnement (poudre en flacon en verre et 2,2 ml de solvant en ampoules en verre) sont adaptés à cette indication, tant chez l'adulte que chez l'enfant. L'administration d'ACTILYSE 2 mg fait l'objet d'un protocole d'administration codifié permettant un emploi simplifié et sécurisé.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'usage de cathéters intraveineux est nécessaire dans des situations cliniques diverses : chimiothérapie, alimentation parentérale, antibiothérapie, greffes, soins intensifs, réanimation, voie d'accès pour l'hémodialyse en l'absence de fistule artérioveineuse.

Ces dispositifs veineux posés pour une longue durée dans une veine profonde soit sous forme de cathéters simples ou tunnelisés, soit sous forme de sites implantables peuvent être à l'origine de complications mécaniques, thrombotiques ou infectieuses. La présence de thrombus dans la lumière du cathéter entraîne une diminution ou un arrêt du flux sanguin nécessitant soit une intervention conservatrice (thrombolyse) soit le remplacement du cathéter.

Le retrait d'un cathéter thrombosé et la pose d'un nouveau cathéter présentent un risque de morbi-mortalité. De plus, chez l'enfant, pour des raisons de sécurité et de confort pour la pose d'un nouveau cathéter il est nécessaire de recourir à une sédation suivie le plus souvent d'une anesthésie générale qui a des risques propres.

Impact de Santé Public Attendu

Le fardeau de santé publique représenté par les complications liées à l'obstruction d'un cathéter veineux central est difficilement quantifiable.

En rétablissant la perméabilité des cathéters veineux centraux obstrués et en évitant ainsi le retrait et la pose d'un nouveau cathéter, l'ACTILYSE a un impact modéré sur la morbidité liée à la manipulation des cathéters veineux centraux (pneumothorax, hématome ou hémorragie) ainsi que sur la dégradation de la qualité de vie qui y est associée. Ceci est particulièrement important chez l'enfant pour qui cette manœuvre est douloureuse, mal acceptée, et requiert une intervention chirurgicale nécessitant souvent une anesthésie générale. La prévention de la douleur, en particulier lors de la prise en charge thérapeutique des enfants est définie comme une priorité. Toutefois, compte tenu de la qualité insuffisante de la démonstration et des alternatives thérapeutiques existantes, l'impact supplémentaire d'ACTILYSE est au mieux faible. A ce titre, ACTILYSE apporte une réponse partielle au besoin de santé publique déjà en partie couvert par les autres fibrinolytiques disponibles.

ACTILYSE n'a pas d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité ACTILYSE. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'altéplase est important.

ACTILYSE 2 mg est un médicament de 1^{ère} intention. Il existe des alternatives médicamenteuses : urokinase, voire exceptionnellement streptokinase.

Le service médical rendu par ACTILYSE 2 mg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ACTILYSE 2 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à ACTOSOLV UROKINASE.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le confort et la sécurité de l'administration réitérée de médicaments par voie parentérale de même que l'hémodialyse itérative nécessitent souvent la mise en place de dispositifs veineux de longue durée dans une veine profonde soit sous forme de cathéters à émergence cutanée soit sous forme de chambres à cathéter implantables.

Ces cathéters peuvent se thromboser. Pour les désobstruer, deux options thérapeutiques sont possibles : utilisation d'un agent thrombolytique ou pose d'un nouveau cathéter.

Les agents thrombolytiques sont injectés dans la lumière du cathéter obstrué ; deux médicaments ont une indication validée par l'AMM : l'urokinase et désormais l'altéplase.

Le conditionnement d'ACTILYSE 2 mg est mieux adapté à cette indication que celui d'ACTOSOLV UROKINASE.

4.4. Population cible

La population cible des patients relevant de la prescription d'ACTILYSE correspond aux patients ayant un cathéter veineux (central ou de dialyse) :

- patients hémodialysés (cathéters et fistules artérioveineuses),
- patients ayant des cathéters veineux centraux en chimiothérapie, alimentation parentérale, antibiothérapie, greffes, soins intensifs, réanimations ou avec des sites implantables,

justifiant d'un traitement par fibrinolytique pour restauration de la perméabilité du cathéter obstrué par un thrombus en formation ou récemment formé.

Estimation de la population cible

Environ 150 000 chambres implantables et 40 000 cathéters de longue durée sont posés chaque année en France. Une obstruction surviendrait dans 3 à 5% des cas au moins une fois par an (avis d'experts), soit de 5 700 à 9 500 épisodes d'obstruction.

Selon les données de l'Assurance Maladie et de l'INSEE :

- La prévalence en France des personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale traitées en 2003 par dialyse est de 513 pour 1 million d'habitants¹⁹,
- La population française en 2008 était de 63,8 millions²⁰ et on comptabilise 32 729 patients hémodialysés en 2008,
- Près de 66% de ces patients hémodialysés sont porteurs d'un KTVC-HD ou d'un PAVS et un tiers de ces dispositifs ont un dysfonctionnement lié à une thrombose [Little, Walshe 2002 ; Raaf 1985], soit 7 200 patients concernés.

Au total, compte tenu de ces données, de 12 900 à 16 700 patients seraient concernés au minimum par la survenue d'une occlusion thrombotique de leur KTVC.

4.5. Recommandations de la Commission

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics de la spécialité ACTILYSE 2 mg dans l'extension d'indication « restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé » et à la posologie de l'A.M.M.

La Commission note que le conditionnement d'ACTILYSE 2 mg est mieux adapté à cette indication que celui d'ACTOSOLV UROKINASE.

¹⁹ CNAM, 2004

²⁰ Eurostat, 2008

TABLEAU 1 : Évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi d'altéplase dans la restauration de la perméabilité des KTVC-HD							
Étude	Méthodologie	Patients traités	Groupes de traitement	Durée du traitement	Critères d'inclusion	Efficacité	Tolérance
[Zacharias et al 2003]	Étude observationnelle Comparaison historique avec urokinase	30	Remplissage de la lumière du KTVC-HD <u>Altéplase</u> 1 mg/mL : n = 30 <u>Urokinase</u> 5 000UI/mL : n = 14	Temps de contact de 30 minutes	Age > 18 ans $Q_{sg} < 200$ mL/min	Restauration d'un $Q_{sg} \geq 200$ mL/min chez les KTVC-HD totalement occlus Altéplase : 88,2% (15/17) Urokinase : 42,9% (6/14) Différence : 45,3% ; p = 0,018	Aucun événement indésirable
[Eyrich et al 2002]	Étude observationnelle	37	<u>Altéplase</u> 1 mg : n = 27 <u>Urokinase</u> 5 000 UI : n = 10	Temps de contact de 60 minutes	$Q_{sg} \leq 300$ mL/min	$Q_{sg} > 300$ mL/min pendant 30 minutes Altéplase : 70% Urokinase : 35% p = 0,013	Aucune hémorragie
[Savader et al 2001]	Étude observationnelle	55 (124 KTVC-HD)	<u>Altéplase</u> 2,5 mg/50 mL en perfusion par le KTVC-HD	Perfusion sur 3 heures	$Q_{sg} < 300$ mL/min	$Q_{sg} > 300$ mL/min : 91,1% (113/124)	Aucun événement indésirable
[Spry, Miller 2001]	Étude observationnelle	44	<u>Altéplase</u> 2,5 mg Dose maximale 5 mg	Au maximum 1 heure	$Q_{sg} < 100$ mL/min ou Pression ligne veineuse > 250 mmHg avec $Q_{sg} < 200$ mL/min	Séance d'hémodialyse effectuée en intégralité dans 81% à 97% des cas $Q_{sg} > 300$ mL/min dans 44% à 59% des cas en fonction de la localisation du KTVC-HD	Aucun événement indésirable
[Daeihagh et al 2000]	Étude observationnelle	22 (28 KTVC-HD)	<u>Altéplase</u> : 4 mg (2 mg par lumière de KTVC-HD)	2 à 96 heures	$Q_{sg} < 200$ mL/min	$Q_{sg} \geq 200$ mL/min 87,5% (49/56)	Aucun événement indésirable
[Meers, Toffelmire 1999]	Étude observationnelle	17 (21 KTVC-HD)	Remplissage de la lumière du KTVC-HD <u>Altéplase</u> : 1 mg	40 minutes	Q_{sg} insuffisant	Amélioration du Q_{sg} 97,5% (39/40)	Aucun événement indésirable
[Paulsen et al 1993]	Étude observationnelle	8 (18 KTVC-HD)	Remplissage de la lumière du KTVC-HD <u>Altéplase</u> : 2 mg	30 min à 4 jours	$Q_{sg} < 150$ mL/min	$Q_{sg} > 200$ mL/min 83,3% (15/18)	Aucun événement indésirable

KTVC-HD : Cathéter veineux central d'hémodialyse - Q_{sg} = débit sanguin (pompe d'hémodialyse)

TABLEAU 2 : Évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi d'altéplase chez les patients hémodialysés dans la restauration de la perméabilité des PAVS occlus par un thrombus

Étude	Méthodologie	Patients traités	Groupes de traitement	Durée du traitement	Critères d'inclusion	Efficacité	Tolérance
[Cooper 2003]	Étude observationnelle	17	<u>Pulse Spray</u> Dose totale d'altéplase de 2 mg	16 minutes	PAVS thrombosés	Restauration de la perméabilité du PAVS 94,1% (16/17) Proportion de maintien de la perméabilité du PAVS à 1 mois : 71% et à 3 mois : 47%	Aucune complication hémorragique
[Sofocleous et al 2002]	Étude observationnelle	49 (68 PAVS)	<u>Pulse Spray</u> Dose moyenne d'altéplase 4,5 mg (n = 41) <u>L&W</u> Dose moyenne d'altéplase 3,7 mg (n = 27)	<u>Pulse Spray</u> durée moyenne 78 minutes <u>L&W</u> durée moyenne 69 minutes	PAVS thrombosés	Restauration globale de la perméabilité du PAVS 94,1% (64/68) Pulse Spray : 95,1% (39/41) L&W : 92,6% (25/27) Proportion de maintien de la perméabilité du PAVS à 1 mois : 72% et à 3 mois : 57%	2 épisodes de saignement majeur (durée > 30 minutes) au niveau du site de ponction 2 embolies artérielles
[Falk et al 2001]	Étude observationnelle	33 (42 PAVS)	<u>Altéplase 2 mg avec héparine 3 000 à 5 000 UI</u> Volume injecté 5 mL	41 minutes en moyenne	PAVS thrombosés	Restauration de la perméabilité du PAVS 88,1% (37/42) Proportion de maintien de la perméabilité du PAVS à 1 mois : 57% et à 3 mois : 50%	Aucune complication hémorragique majeure
[Vogel et al 2001]	Comparaison historique 2 groupes parallèles L&W altéplase Thrombectomie per cutanée + groupe historique L&W urokinase	60	<u>L&W altéplase</u> 4 mg (n = 20) <u>Thrombectomie per cutanée</u> (n = 20) <u>L&W urokinase</u> 250 000 UI (n = 20)	L&W altéplase 10,5 minutes Thrombectomie per cutanée 19 minutes L&W urokinase 14 minutes	PAVS posés depuis plus de 2 semaines et thrombosés depuis moins de 2 semaines	Restauration de la perméabilité du PAVS 95,0% (19/20) quel que soit le groupe de traitement Proportion de maintien de la perméabilité du PAVS à 3 mois : L&W altéplase : 65% Thrombectomie : 65% L&W urokinase : 60%	L&W altéplase 4 mg : 6 hémorragies au niveau du site de ponction Thrombectomie per cutanée : 1 embolie artérielle L&W urokinase : 4 hémorragies au niveau du site de ponction

PAVS : Pontage artérioveineux synthétique ; L&W : Lyse and Wait

TABLEAU 3 : Population pédiatrique : Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi dans les études cliniques publiées							
Étude	Méthodologie	Enfants traités	Groupes de traitement	Durée du traitement	Critères d'inclusion	Efficacité	Sécurité d'emploi
[Chesler, Feusner 2002]	Étude observationnelle	42	<u>Altéplase</u> : 0,5 mg	Jusqu'à 2 doses Temps de contact de 30 à 60 minutes	Enfants de poids < 30 kg atteints de cancer et porteurs d'un KTVC occlus	Restauration de la perméabilité du KTVC : 88,1% (37/42) Proportion de ré-occlusion à 1 mois : 37,8% (14/37)	1 saignement 3 baisses de l'Hb
[Iqbal et al 2002]	Étude observationnelle	40	<u>Altéplase</u> : Poids ≤ 10 kg : 0,5 mg Poids > 10 kg : 1 mg au max	Une dose Temps de contact de 60 à 120 minutes	Age < 13 ans Occlusion acquise du KTVC	Restauration de la perméabilité du KTVC : 97,5% (39/40)	Aucun événement indésirable
[Bussière et al 2001]	Étude cas (altéplase) témoins (urokinase) 1 cas pour 2 témoins	133	<u>Altéplase</u> : n = 46 Dose moyenne : 1,22 mg <u>Urokinase</u> : n = 87 Dose moyenne : 4 830 UI	Temps de contact moyen Altéplase : 206 minutes Urokinase : 207 minutes	Enfants ayant un KTVC thrombolysé soit par altéplase (cas) soit par urokinase (témoins)	Restauration de la perméabilité du KTVC : Altéplase : 93,2% Urokinase : 54,5% OR = 11,4 (IC _{95 %} [3,2 ; 40]) p < 0,001	Aucune hémorragie
[Choi et al 2001]	Étude observationnelle	25 (34 KTVC)	<u>Altéplase</u> : Poids ≤ 10 kg : 0,5 mg Poids > 10 kg : 2 mg au maximum	Une dose Temps de contact de 120 à 240 minutes	Enfants porteurs d'un KTVC occlus	Restauration de la perméabilité du KTVC : 85,3% (29/34)	1 hématome du cou 1 thrombose veineuse profonde distale
[Jacobs et al 2001]	Étude observationnelle	228 (320 KTVC)	<u>Altéplase</u> : 110% du volume interne du KTVC 2 mg au maximum	Jusqu'à 3 doses Temps de contact de 20 minutes	Enfants porteurs d'un KTVC occlus	Restauration de la perméabilité du KTVC : Après 1 dose : 71,3% (228/320) Après 2 doses : 86,8% Après 3 doses : 90,6%	Aucun événement indésirable