



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. METALYSE — Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à METALYSE qui va nous être présenté par notre chef de projet avec un expert externe que nous allons faire entrer.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Guillaume Turc en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Dr Guillaume Turc rejoint la séance.)

M. le Dr TURC.- Je vous prie de bien vouloir m'excuser pour le rendu très tardif de mon rapport.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci de nous rejoindre pour l'examen du dossier METALYSE, que nous allons voir dans le cadre d'une inscription dans le droit commun. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet, puis vous aurez la parole et nous aurons ensuite l'intervention de deux experts internes à la commission, le Docteur Trinh Duc et le Professeur Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité METALYSE 5 000 UI. Cette spécialité est une spécialité à base de ténecteplase. La demande d'inscription est dans l'indication suivante : le traitement thrombolytique indiqué chez les adultes en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique aigu dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne.

Ce produit a obtenu son AMM en janvier 2024 par procédure centralisée. METALYSE est déjà disponible à d'autres dosages dans la thrombolyse de l'infarctus du myocarde.

Les revendications du laboratoire dans le cadre de cette demande d'inscription sont un SMR important, une ASMR et la demande de reconnaissance d'un intérêt de santé publique.

Je laisserai nos experts présenter la stratégie thérapeutique. Je fais un point rapide sur les données disponibles qui ont été déposées à l'appui de cette demande. Les deux principales études sont les études AcT, qui est une étude de phase 3 considérée comme pivot, et l'étude EXTEND-IA-TNK.

Il s'agit de deux études comparatives versus altéplase, qui est le seul comparateur cliniquement pertinent dans le cadre de ce dossier. Ce sont des études randomisées, ouvertes, multicentriques qui ont inclus des patients adultes qui avaient un AVC ischémique aigu éligible à une thrombolyse IV et traité dans les 4 heures 30.

Il y a quelques petites différences sur les populations incluses puisque dans l'étude AcT, l'un des critères d'inclusion était un déficit neurologique invalidant, que la thrombolyse pouvait être associée ou non à la thrombectomie et les patients avaient un score NIHSS médian de 9 ou 10 selon le groupe.

Dans l'étude EXTEND, l'un des critères d'inclusion était une occlusion d'un gros vaisseau, ce qui veut dire que ce traitement était associé à une thrombectomie dans cette population et le score NIHSS médian à l'inclusion était de 17 dans les deux groupes.

S'agissant des principaux résultats, dans l'étude AcT, le critère principal de jugement était la récupération complète fonctionnelle à 3 mois qui était mesurée par le score mRS de 0 ou 1, entre 90 à 100 jours après le traitement. Sur ce critère, la non-infériorité du ténecteplase a été démontrée versus altéplase avec une récupération fonctionnelle complète pour 36,9 % des patients dans le groupe ténecteplase versus 34,8 % dans le groupe comparateur.

On peut noter quelques résultats qui restent néanmoins exploratoires, à savoir l'absence de différence sur les hémorragies intracrâniennes symptomatiques avec une incidence de 3,4 % versus 3,2 % et une incidence des décès assez similaire de 15,4 % versus 15,3 %.

Dans cette étude EXTEND, le critère de jugement principal était différent puisqu'il s'agissait de la reperfusion substantielle mesurée par angiographie sur un score actuellement reconnu. Dans cette étude, la supériorité du ténecteplase a été démontrée sur ce critère avec une reperfusion substantielle observée chez 22 % des patients du groupe ténecteplase versus 10 % dans le groupe altéplase.

S'agissant de résultats exploratoires, mais qui restent intéressants, le score mRS 0 ou 1 à J90 avait été atteint pour 51 % des patients dans le groupe ténecteplase versus 43 % dans le groupe comparateur. Les hémorragies intracrâniennes symptomatiques étaient faibles et de 1 % dans les deux groupes et on observe un taux de décès qui avait été inférieur dans le groupe ténecteplase.

D'autres données plutôt supportives ont été versées par le laboratoire, en particulier une méta-analyse de comparaison directe de ténecteplase versus altéplase qui a porté sur sept essais cliniques randomisés ainsi que quatre études observationnelles. Globalement, ces données supportent les résultats observés dans l'étude AcT à savoir une non-infériorité notamment sur la récupération fonctionnelle, avec un risque hémorragique qui ne semble pas augmenté.

Les points de discussion, qui seront détaillés plus tard, sont les suivants.

Il s'agit d'une part des limites méthodologiques de l'étude pivot AcT sur lesquels Sylvie reviendra plus en détail, notamment une discussion autour de la borne de non-infériorité initialement prédéfinie, des déséquilibres entre les groupes avec une randomisation qui semble mal faite.

On peut aussi noter les quelques limites méthodologiques à l'interprétation des résultats de l'étude EXTEND puisque le critère principal de jugement a été évalué avant administration complète de l'altéplase.

On peut globalement conclure éventuellement à une supériorité sur la reperfusion plus précoce, mais pas à plus long terme, et on peut observer quelques déséquilibres entre les groupes en termes de caractéristiques de la maladie qui pourraient poser question sur le fait que cela puisse favoriser le groupe ténecteplase.

Il y a plus globalement le fait que l'on ne dispose pas de données cliniques après trois mois. On peut s'interroger aussi sur la place de ce produit chez les patients avec un score NIHSS inférieur à 5 en notant qu'aucun de ces patients n'a été inclus dans les deux principales études versées par le laboratoire.

Enfin, le dernier point de discussion concernera l'impact éventuel sur l'organisation des soins en comparaison à l'altéplase puisque pour rappel, ce produit s'administre en bolus intraveineux unique tandis que l'altéplase nécessite un bolus intraveineux d'une partie de la dose qui doit être ensuite suivi par une perfusion d'une heure.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Turc pour l'expertise externe et en interne, il y a le Professeur Chevret qui interviendra ainsi que le Docteur Trinh Duc.

Nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients.

M. le Pr COCHAT, Président. - En amont de vos présentations, comme il y a trois experts, merci de ne pas être trop bavards pour que nous ayons du temps de discussion ensuite. C'est important.

M. le Dr TURC. - Je vais aller vite sur des éléments qui ne sont pas forcément intéressants. L'AVC est une pathologie fréquente et grave, chaque minute compte pour la thrombolyse intraveineuse. La stratégie thérapeutique actuelle est la thrombolyse intraveineuse par altéplase dans les 4 heures 30 sauf contre-indication et la thrombectomie mécanique s'adresse uniquement à une minorité de patients qui ont une occlusion artérielle proximale.

Le comparateur cliniquement pertinent pour la question de la ténecteplase, est l'altéplase 0,9 milligramme par kilogramme. C'est le seul comparateur cliniquement pertinent pour moi. Concernant la couverture du besoin médical, pour moi il est actuellement couvert par l'altéplase même si on a eu pas mal de problèmes de pénurie, mais cela s'est amélioré.

Je n'ai pas de lien avec le laboratoire, mais je suis l'auteur correspondant des recommandations européennes sur la thrombolyse ainsi que sur la thrombectomie. Nous avons évalué, selon la méthodologie GRADE, le niveau de preuve et nous l'avons jugé modéré et avec une recommandation forte.

La représentativité de la population étudiée est pour moi très bonne. Le NIH médian correspond tout à fait à ce que nous avons, l'âge également, etc. Le choix du comparateur est adapté. Concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal, cela dépend de l'étude. Dans AcT, c'est très pertinent, le mRS à 3 mois à 0-1 est le gold standard pour toutes les études de thrombolyse et les autres études ont également utilisé le mRS, pas forcément avec la même dichotomisation, mais c'est correct. Le critère secondaire me semble très pertinent.

Le critère de jugement principal de l'étude EXTEND-IA-TNK a pour moi une pertinence très limitée parce que c'est uniquement la reperfusion au moment de l'artériographie initiale, sachant que ces patients vont avoir la thrombectomie par la suite, c'est donc limité. Pour les critères de jugement secondaires, ils sont pertinents, mais il n'y a pas de prise en compte de l'inflation du risque alpha, ce qui est quand même forcément exploratoire.

Concernant la quantité d'effet observée, pour moi la non-infériorité est clairement établie. Nous pouvons en rediscuter. Il y a une marge absolue habituellement acceptée. Sur des études de préférence, c'est généralement 3 % voire 5 %, dans AcT, ils ont prédéfini 5 % et la différence minimale cliniquement pertinente est 1,3 %. Dans AcT, la différence absolue était de 2,1 % avec une borne inférieure à -2,6 %. On conclut donc bien à une non-infériorité à la marge de 5 %, mais également à celle de 3 %.

Nous avons donc fait une mise à jour de la méta-analyse qui a été acceptée et qui sera publiée dans *Neurology* le 16 octobre et nous avons un nombre de patients à traiter de 40 pour le mRS 0-1, ce qui correspond à quelque chose qui, à mon sens, est intéressant.

Concernant la pertinence du schéma posologique, il est très pertinent. Il n'y a pas de signaux inquiétants par rapport à l'altéplase. Ce qui était mentionné dans la diapositive présentée tout à l'heure, c'est qu'il n'y avait pas de comparaison sur le risque hémorragique dans la méta-analyse de Tsivgoulis du *Lancet Neurology* 2023. On l'avait déjà faite dans les recommandations européennes (Alamowitch 2023) et on l'a fait dans la méta-analyse mise à jour.

Voici les recommandations européennes 2023. On mentionnait que la ténecteplase pouvait être utilisée comme une alternative avec une bonne tolérance et efficace. C'était basé sur la méta-analyse de ces sept essais. C'est donc publié, vous connaissez la méta-analyse de Tsivgoulis, avec une borne inférieure pour la différence de risque qui était à -0,03.

Voilà donc l'article en question. Ces trois méta-analyses, ce sont les mêmes personnes, c'est nous qui les avons faites. Voilà l'estimation du risque de biais sur mes études selon GRADE et la description des différentes populations, notamment l'étude ATTEST-2 qui est une étude très grande taille et qui a montré également la non-infériorité.

Voici la méta-analyse mise à jour, ici, c'est sur la différence de risque. On est donc à 3 % avec une supériorité suggérée sur cette méta-analyse sur données agrégées. Le nombre de patients à traiter est à 40 et le risque relatif a une borne inférieure à 1,01. Ceci reste significatif si on ne prend que les études qui ont pris la ténecteplase originale et non pas sa biocopie.

On a fait une méta-analyse de type trial sequential meta-analysis qui suggère que, même si on a fait des méta-analyses répétées, on peut quand même conclure à une supériorité. Voici les critères de jugement que nous avons définis comme secondaires, y compris vis-à-vis du risque hémorragique.

Mes conclusions sont uniquement par rapport à l'altéplase. L'impact sur la morbi-mortalité existe selon moi au vu des résultats de cette méta-analyse, mais uniquement sur le handicap à 3 mois. Si on ne prend pas cette méta-analyse, mais uniquement les études qui ont été mises en exergue par le laboratoire, on a une non-infériorité, mais pas une supériorité.

L'impact sur l'organisation des soins est assez modeste, ce sont des modalités d'administration plus simples. Il y a une réduction potentielle du délai d'imagerie thrombolyse, 9 minutes dans une étude « en vie réelle », mais pas observée dans AcT. Cela facilite le transfert interhospitalier s'il y a une indication à une thrombectomie.

Concernant l'impact sur la qualité de vie, il n'y a pas de supériorité démontrée de la ténecteplase par rapport à l'altéplase, notamment dans AcT. C'est un médicament de première ligne. Pour moi, la population cible est celle de l'AMM hormis des données insuffisantes pour une NIH supérieure à 25.

Par contre, je n'ai pas tout à fait la même interprétation des patients avec un NIH 0-5. Je n'ai pas vu qu'il y avait des patients qui étaient non inclus avec un NIH 0-5. Je ne sais pas d'où vient cette information. En tout cas, si elle vient du laboratoire, il y a une erreur dans ce qui est mentionné puisqu'ils confondent le range et l'intervalle interquartile.

Il y a 25 % de la population qui a un NIH inférieur à 8 et il n'y avait pas de limite inférieure. C'était simplement un déficit neurologique jugé invalidant. Je propose que l'on utilise plutôt cela puisque c'était dans AcT.

Je pense que pour les recommandations particulières, la contre-indication ne doit pas être uniquement le fait d'avoir une hémorragie intracrânienne, mais aussi les autres contre-indications de la thrombolyse.

Je suis à votre disposition pour discuter. J'ai prévu aussi des dispositifs back-up si besoin.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci pour la rapidité de votre présentation. Je passe la parole à Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais essayer d'aller aussi vite que le Professeur Turc. Je voulais revenir sur la méthode de l'essai. Ils ont utilisé une randomisation dynamique, de style un peu minimisation. Ce sont des méthodes qui sont faites pour optimiser l'échangeabilité des groupes sur des facteurs pronostiques.

Ce qui m'avait étonnée, c'est qu'il y avait une différence d'effectif et de caractéristiques notamment sur le score NIHSS entre les groupes et le laboratoire a répondu qu'il avait utilisé cet algorithme sur le centre uniquement. Je dois avouer que cela m'a laissée sans voix, parce que si on veut équilibrer le centre, on fait une liste de randomisation stratifiée par centre. Minimiser sur le centre, je n'ai pas compris l'intérêt. Je ne sais pas si l'expert voudra intervenir.

Deuxièmement, c'est un essai conduit au Canada. Je me suis demandé dans quelle mesure les soins de ces malades ainsi que l'accès aux plateaux médicotéchniques pouvait varier entre le Canada et l'Europe, et la France en particulier.

C'est un essai où l'inclusion devait avoir lieu dans les 4 heures 30 de début des signes de l'AVC, et il y a quand même un quart des malades qui ont été inclus au-delà de 3 heures puisque le troisième quartile est aux alentours de 180 minutes dans les deux bras. Cela veut dire que ce sont des malades pour lesquels l'effet attendu notamment de l'altéplase versus le contrôle, qui a été utilisé pour fixer la marge de non-infériorité du laboratoire, est important puisque l'effet de l'altéplase versus le contrôle était d'autant plus important que le malade arrivait tôt après l'AVC, et la différence par rapport au contrôle varie de 2 % à presque 10 % en fonction de ce délai.

La principale problématique de discussion tournait autour de la marge de non-infériorité qui avait été fixée à -5 % en voulant préserver — ce que dit le laboratoire — 50 % de l'effet de

l'altéplase versus un contrôle, ce qui correspond quand même à une population qui aurait été incluse beaucoup plus rapidement que celle de l'essai, ce qui fait qu'il y a eu beaucoup d'analyses qui sont présentées, à la demande de différentes instances et pas simplement du laboratoire, en termes de population soit sur l'ITT soit en per protocole. Je vous rappelle que pour la non-infériorité, même si on aime bien avoir les deux, on préfère privilégier la population per protocole, puisque l'ITT tend à favoriser la démonstration d'une non-infériorité.

Ils ont aussi fait des populations ITT modifié, per protocole modifié. Il y a beaucoup d'analyses et vous voyez que ce qui est rapporté dans leur rapport, c'est que toutes leurs analyses que les qu'elles soient conduisent à des bornes inférieures de l'intervalle de confiance — puisque c'est ce qui est important par rapport à la marge, même si on change la marge, puisque j'ai vu des propositions de marge qui vont jusqu'à -2 % — qui flirtent avec -2,6 % ou -2 % — je ne sais pas si l'expert voudra revenir là-dessus. Pour moi, on ne va pas ergoter, on peut admettre qu'on a une démonstration de la non-infériorité.

Il y a une hétérogénéité quand même possible avec un forest plot, même s'il n'y a pas de test d'interaction, qui semble favoriser cette fois le ténecteplase par rapport à l'altéplase sur le contrôle sur les malades qui sont arrivés tardivement. Cela me paraît un peu étonnée. C'est peut-être lié au mécanisme d'action ou au fait qu'il y ait une seule injection possible.

J'ai oublié de lui demander aussi ce qu'il pensait de l'échelle, même si c'est manifestement l'échelle qui est utilisée de manière consensuelle dans cette pathologie, pour une population quand même âgée puisque je crois qu'ils ont environ 70 ans en médiane. C'est une échelle qui consiste à retrouver ses activités antérieures et je me suis demandé dans quelle mesure cela ne dépendait pas de l'activité antérieure. Même s'il ne doit pas y avoir de sportifs de haut niveau dans ces populations âgées, n'y avait-il pas d'autres échelles plus fonctionnelles et plus symptomatiques plutôt que le fait de retrouver son activité antérieure ? C'était la dernière question que j'avais vis-à-vis de cet essai.

Enfin, sur la méta-analyse, il y en a eu plein qui ont été publiées avec des populations un peu différentes, avec des nombres d'essais variables. On se demande parfois comment cela a été sélectionné. Sur le critère de jugement, on a choisi 0,1, certains prennent 0,2. Sur la définition de cette marge, j'ai vu aussi une méta-analyse qui a retenu une marge de 1,3 %. Vous voyez que c'est d'autant plus faible. Enfin, c'est sur des mesures d'effet qui sont soit relatives soit, comme ici, en différence absolue.

En règle générale, je vais être d'accord avec l'expert pour dire que les résultats sont concordants, et c'est ce qu'il a présenté précédemment, même si, sur le risque hémorragique, ce qui m'avait étonnée était la question de savoir pourquoi sur cette méta-analyse on n'a pas de différence de mesure du risque hémorragique. On a juste le risque hémorragique dans le bras ténecteplase qui apparaît faible, de l'ordre de 1 % à 2 % dans le bras traité uniquement.

J'ai essayé d'aller vite moi aussi. Je laisse la parole à Albert, qui a décidé de parler après moi.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - J'ai surtout décidé de parler après toi parce qu'il me paraissait plus logique que cette partie méthodologique soit présentée avant. Je ne vais pas

revenir sur ce qui a été dit puisque Monsieur Turc et Sylvie sont beaucoup plus compétents que moi pour parler de cela. Je vais prendre un peu de hauteur par rapport à tout cela.

Je voudrais vous présenter cette première diapositive qui est intéressante. Cela montre l'effet et le poids de chaque traitement dans le cadre des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. On voit une chose importante. Finalement, orienter les patients dans une unité neurovasculaire a montré son efficacité, qui est incontestable. La preuve en est que dans chaque département français, dans l'établissement support, il y a une unité neurovasculaire avec un maillage de télé-médecine qui permet d'accéder à la thrombolyse dans les meilleurs délais pour l'ensemble de la population française.

Après, la difficulté est la thrombectomie, mais elle ne pourra pas être diffusée avec la même importance d'abord parce qu'il y a une technicité et une taille critique de l'exercice qui ne pourra pas se développer. Aujourd'hui, sous le contrôle de Monsieur Turc, j'ai vu qu'on est à 42 centres de thrombectomie en France en 2024 et la question que Monsieur Turc avait abordée à la fin est celle du déplacement des patients après thrombolyse vers les centres de radiologie interventionnelle.

Aujourd'hui, on n'a pas montré que le fait d'utiliser l'altéplase avec une heure et demie de perfusion perturbait ou retardait de manière significative l'accès à la thrombectomie. De ce point de vue, la différence entre les deux produits ne me paraît pas évidente.

Deuxièmement, METALYSE et ACTILYSE sont accessibles dans le cadre de l'infarctus du myocarde et on a vu ces dernières années, je l'ai mis dans mon rapport et Monsieur Turc l'a abordé, qu'il y a eu un certain nombre de fois des tensions, voire des impossibilités d'accès au produit, que ce soit pour ACTILYSE comme la METALYSE.

Dans le cadre de l'infarctus aujourd'hui, la METALYSE a considérablement perdu sa place puisqu'on s'est rendu compte que, contrairement à l'AVC, l'angioplastie était bénéfique en première intention et pourtant, le médicament a été en tension. Cela veut dire qu'aujourd'hui, dans le nombre de thrombolyse attendues, on est aux alentours d'entre 15 000 et 20 000 par an. Je crains que l'on soit en difficulté puisqu'on était déjà en tension avec un médicament moins utilisé.

Ce qu'on peut dire quand même par rapport à l'utilisation de ce médicament-là, la METALYSE c'est que les neurologues n'ont pas attendu pour l'utiliser, justement parce qu'à un moment, c'était l'ACTILYSE qui était en tension. L'ANSM a donc autorisé les neurologues à utiliser la METALYSE. Globalement, les deux sont nécessaires et la place de l'un par rapport à l'autre n'est pas clairement établie aujourd'hui. En tout cas, pour moi, contrairement à Monsieur Turc, je ne suis pas convaincu qu'il y ait une véritable supériorité, en tout cas suffisante pour revendiquer une ASMR IV comme le propose Monsieur Turc.

Pour les études, je suis allé chercher OPTIMAL. C'est une deuxième étude. D'ailleurs, vous aurez remarqué que Monsieur Turc l'a intégrée dans sa méta-analyse et probablement qu'elle est pour beaucoup dans la supériorité de sa méta-analyse puisqu'elle était conséquente en termes de nombre de patients inclus et que vous voyez que la tendance est quand même plutôt favorable avec des patients quand même beaucoup moins graves, et donc un effet sur le score de Rankin.

Vous l'avez tous compris, le score Rankin est un score fonctionnel qui permet de voir un peu ce que l'on est capable de faire au bout de 3 mois en termes d'activité. C'est important. Le score de Rankin est amélioré et est globalement non inférieur par rapport à l'ACTILYSE sans obligatoirement une surmortalité, étant entendu la question qui avait été posée par Sylvie sur l'accès aux soins, mais aussi sur le caractère ethnique puisque nous sommes là sur une population chinoise dans OPTIMAL et la littérature semble dire que chez les Chinois, il y a un risque de saignement intracrânien plus important, mais pas de différence en termes d'efficacité.

Oui, Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'ai oublié de dire que j'ai lu aussi dans les documents que nous a envoyés le laboratoire plus récemment qu'il y avait un surrisque hémorragique potentiel chez les moins de 50 kilogrammes. Je voulais aussi que l'expert nous dise ce qu'il en pensait.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Là, nous avons la chance d'avoir deux études qui se sont déroulées de manière concomitante, puisque OPTIMAL a commencé quand Act était encore en cours. C'est plutôt rare, je tenais à le souligner. Elle va dans le sens de tout ce qu'on a dit, à savoir que ténecteplase est non inférieure à l'altéplase.

Le dernier point sur lequel je voulais revenir est le suivant. On va jouer sur les mots parce qu'on parle de non-invalidant ou invalidant, c'est un terme qui est cher à Monsieur Turc, mais on parle aussi d'AVC mineurs. Les AVC mineurs sont considérés comme ceux qui ont un score NIH qui va être inférieur à 5. Là, c'est important parce que dans les recommandations, Monsieur Turc ne s'est jamais vraiment positionné par rapport à cela parce qu'il n'y avait pas beaucoup de données.

On avait déjà vu, avec l'altéplase que versus placebo il n'y avait pas d'avantage à utiliser la thrombolyse dans les AVC mineurs. Cette étude a été publiée il y a quelques semaines, au mois de mai 2024, et à la fois elle ne montre pas de différence par rapport au comparateur, c'est-à-dire aux soins courants — la notion de soins courants est importante —, mais par contre il y a une surmortalité avec une multiplication des décès par 5, ce qui est loin d'être négligeable.

Aujourd'hui, je voudrais dire que sur la première partie, compte tenu de l'usage bien établi malgré les périodes de tension, compte tenu des résultats et éventuellement de la supériorité si on retient la méta-analyse de Monsieur Turc et si l'on tient compte de la doctrine, pour moi, la taille de l'effet n'est pas suffisante, donc je resterais sur la demande du laboratoire avec un AMR important et une ASMR V.

Néanmoins, cette étude TEMPO-2 était attendue depuis longtemps par la communauté neurovasculaire, et le design de l'étude n'a pas été critiqué quand elle a été faite et — pardon de dire cela — c'est un peu trop facile de la critiquer après, une fois que l'étude a été faite, à partir du moment où elle ne va pas dans le sens où vous auriez aimé qu'elle aille — et moi aussi, j'aimerais bien avoir des réponses sur les patients qui ont un NIHSS inférieur à 5 — et l'effet était négatif.

Je rappelle aussi qu'aujourd'hui, dans les AVC mineurs comme dans les AIT, il y a des études qui ont montré que la double antiagrégation plaquettaire diminuait le risque de récurrence. On n'est pas sur le même critère. Quand on fait de la thrombolyse, on améliore le pronostic fonctionnel à 90 jours alors que dans la double antiagrégation plaquettaire, ce n'est pas fait pour améliorer le pronostic fonctionnel, mais davantage pour réduire la récurrence.

On se trouve là face à un dilemme. Doit-on choisir une thrombolyse sur les AVC mineurs avec une étude qui est négative versus une double antiagrégation puisqu'il est entendu que les deux étaient en compétition et qu'on ne pouvait pas mettre, à court terme, directement à la suite la thrombolyse ? En tout cas ce n'est pas recommandé aujourd'hui. Les deux sont donc incompatibles. Il y a d'autres études qui sont en cours. Il y a une étude qui est en cours chez les Chinois, thrombolyse versus aspirine, qui semblerait être, à la limite dans la stratégie actuelle dans les AVC mineurs, peut-être un peu plus pertinente.

Je rappelle que la CT doit avoir une évaluation populationnelle et non individuelle et que dans le cadre du colloque singulier rien n'empêchera le praticien de choisir cette stratégie.

Pour terminer, n'oubliez pas quand même que dans le RCP de la reperfusion, l'AVC mineur est contre-indiqué. Or, aujourd'hui, on sait très bien que dans les AVC mineurs, dans le caractère invalidant ou non invalidant, aujourd'hui, il y a zéro preuve. C'est un peu comme dans TEMPO-2. On a montré que la revascularisation était meilleure. Forcément, si vous mettez un thrombolytique, il y a plus de chance que la revascularisation soit meilleure, mais c'est un critère intermédiaire qui aujourd'hui n'a pas montré de preuve quant à l'efficacité clinique.

Je termine sur ce que je disais au tout départ. N'oubliez pas que dans les AVC mineurs, il ne s'agit pas juste de les thrombolyser ou non. Ils sont dans une structure UNV et on ne fait pas rien puisqu'on s'est rendu compte que dans une prise en charge pluridisciplinaire, que ce soit les kinésithérapeutes, les orthophonistes etc., il y avait un vrai bénéfice et une vraie efficacité quant à l'amélioration du pronostic fonctionnel.

Aujourd'hui, je propose donc un SMR insuffisant en miroir dans les AVC ischémiques avec un NIHSS inférieur à 5. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président. - Il y a des questions. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci à nos différents experts. Je suis interniste et médecin vasculaire. Je voulais déjà discuter de la question de la non-infériorité. J'ai entendu que le schéma d'administration était différent et plus pratique. Est-ce que cela justifie une perte d'efficacité, puisque c'est consubstantiel au schéma de non-infériorité ?

M. le Dr TURC. - Je réponds à l'ensemble des questions posées par les trois intervenants. C'est cela ?

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, si possible.

M. le Dr TURC. - Est-ce qu'une praticité justifie une perte d'efficacité ? Non, bien sûr, mais là, on a non seulement une démonstration de non-infériorité, mais également, sur la méta-analyse sur données agrégées, une supériorité donc à mon avis cette problématique n'a pas lieu d'être.

Concernant les remarques du Professeur Chevret, on fait de la thrombolyse jusqu'à 4 heures 30 sans aucun problème, et le fait qu'il y ait un quart de la population qui soit au-delà des 3 heures dans l'étude AcT renforce justement la représentativité par rapport à notre population.

La prise en charge au Canada est très similaire à celle de la France. Une exception très française et unique au monde est l'IRM, mais tous les essais de traitement de reperfusion qui ont montré un bénéfice ont été réalisés sur scanner et on a appliqué les résultats à la population française.

Le mRS est-il adapté ? Oui. C'est vraiment le gold standard pour tous les essais de phase aiguë, de thrombolyse, de thrombectomie, etc. Cela marche également chez les personnes âgées. Par ailleurs, certains essais utilisaient comme critère de jugement une analyse ordinale du score de Rankin qui gomme un peu la critique du handicap préexistant puisque l'issue de la randomisation, si on a de la chance, le score de Rankin préexistant est comparable dans les deux groupes si la randomisation est bien conduite.

Dans les méta-analyses, concernant les mesures d'effet relatives et absolues, oui, dans les méta-analyses que je vous ai présentées, notamment la dernière, on présente bien les deux.

Sur l'intention de traiter pour une analyse de non-infériorité, on nous apprend toujours que cela doit être en per protocole, qui est plus pénalisant que l'intention de traiter. Cependant, le principe de réalité fait qu'on voit de plus en plus, notamment dans le Lancet, des analyses de non-infériorité avec une analyse principale en intention de traiter.

Sur le risque hémorragique et notamment le risque très faible dans certaines méta-analyses, les définitions ne sont pas forcément les mêmes d'une méta-analyse à une autre. Dans les essais, plusieurs définitions de la transformation hémorragique symptomatique sont rapportées et les personnes qui font des méta-analyses peuvent choisir une ou l'autre des définitions, sachant qu'on peut aller dans une même étude de 2 % à 7-8 % de transformations hémorragiques symptomatiques simplement en fonction de la définition.

Pour ce qui est d'un déséquilibre de la randomisation, certes, et de la minimisation si elle est basée sur le centre, je ne vois pas tellement le sens d'un point de vue méthodologique, en effet. Après, je n'ai pas vu cela dans l'article en lui-même. J'ai vu apparemment que c'était les données du laboratoire.

Le score NIHSS de base, qui est vraiment l'élément le plus important pour la sévérité neurologique, est similaire, voire pénalise très légèrement le groupe altéplase, mais 9 versus 10, ce n'est pas grand-chose. J'espère avoir répondu aux principales questions du Professeur Chevret.

Ensuite, je vais essayer de couvrir les différents points abordés par le Docteur Trinh Duc. Globalement, je ne suis pas d'accord avec beaucoup de points qu'il a mentionnés, mais je pense qu'il est important de pouvoir avoir un débat contradictoire. Sur l'ASMR, j'ai bien compris que ce serait une ASMR V et pas IV. Néanmoins, je voulais pouvoir mentionner l'ASMR IV dans mon rapport. Je pense que cela permettra de pousser davantage dans la direction de la ténecteplase.

J'avais prévu quelques diapositives de secours. Est-ce que je peux les présenter ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Dr TURC.- Je ne connais pas l'étude OPTIMAL. Je ne sais pas à quoi vous faites référence.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- ORIGINAL.

M. le Dr TURC.- La méta-analyse n'est pas tirée uniquement en tout cas préférentiellement par ORIGINAL puisqu'on voit, sur la méta-analyse publiée mentionnée dans le rapport du laboratoire, qu'on est quasiment à la supériorité sans avoir l'étude ORIGINAL. Je ne pense pas que cela tire beaucoup les choses, et même d'ailleurs en ajoutant les études, on est finalement à un point estimate légèrement plus faible peut-être.

Pour l'étude TEMPO-2, c'est une vraie question. Vous dites que je ne me suis jamais positionné sur le caractère invalidant ou non invalidant. C'est vraiment le contraire de ce que nous avons fait dans les recommandations européennes puisque nous avons été les premiers à mentionner ceci et cela a été suivi par les recommandations américaines après.

Pour les infarctus mineurs, avec un score NIHSS 0 à 4 ou 0 à 5 selon les études, on a vraiment distingué le caractère invalidant ou non invalidant, recommandant la thrombolyse avec altéplase en cas d'infarctus invalidant et ne la recommandant pas en cas d'infarctus mineur non invalidant, ceci étant principalement basé sur les données de l'étude PRISMS, une étude qui a comparé altéplase et aspirine chez les patients avec un infarctus mineur mais jugé non invalidant et qui ne montrait pas de supériorité, et puis basé sur les résultats de l'étude de non-infériorité ARAMIS, à nouveau avec l'altéplase, qui comparait cette fois-ci altéplase versus aspirine-clopidogrel chez les patients avec un déficit non invalidant.

Chez les patients avec un déficit non invalidant, les recommandations indiquent clairement de ne pas faire de thrombolyse intraveineuse, mais de débiter le traitement de prévention secondaire antithrombotique.

Par contre, les recommandations disent de faire de la thrombolyse intraveineuse pour les patients qui ont un infarctus cérébral invalidant puisque dans les essais pivots qui ont été effectués, dans toutes les études sauf une, l'étude IST-3, les patients devaient obligatoirement avoir un déficit invalidant, même s'ils pouvaient avoir un score NIHSS bas (0-4), et on observe sur la méta-analyse sur données individuelles d'Emberson dans le Lancet 2014 un net bénéfice en cas de NIH 0-4 pour ces déficits invalidants. C'est ce qui est fait actuellement.

Revenons maintenant à l'étude TEMPO-2. C'est une étude que je connais bien puisque nous en avons signé avec Simona Sacco l'éditorial dans le Lancet. Ils nous ont invités pour le faire. C'est une étude qui concerne des patients qui ont un infarctus mineur, mais qui est non-invalidant, très clairement, puisqu'il est mentionné noir sur blanc dans l'article « patients were not eligible if, in the judgment of the physician and the patient, routine intravenous thrombolysis treatment was warranted ».

À partir de là, cela ne s'applique pas du tout à la population que nous voyons tous les jours. Cela donne des informations très intéressantes et qui vont exactement dans le sens de ce que nous avons dit dans les recommandations, qu'il ne faut pas faire de thrombolyse en cas

d'infarctus non invalidant. C'est très clair, mais cela ne nous dit absolument pas que la thrombolyse par ténecteplase ne doit pas être réalisée chez les patients qui ont un infarctus mineur et invalidant.

En outre, le surcroît de mortalité n'est absolument pas expliqué par un surrisque hémorragique, ce qui est un élément très important à souligner parce que vraiment, c'est cela que nous pensons et il se peut que cette différence soit liée au hasard. Rappelons que le nombre d'événements n'était quand même pas très élevé.

Sur la problématique de moins de 50 kilogrammes, nous manquons de données individuelles, notamment randomisées pour pouvoir vraiment conclure. Je suis tout à fait prêt à discuter à nouveau avec vous des différents points.

M. le Pr COCHAT, Président.- Justement, Jean-Christophe Lega n'avait pas terminé ses questionnements et commentaires.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci pour votre réponse à ma question qui était la justification d'une non-infériorité. On est d'accord qu'on parle, pour estimer les effets traitement, de la méta-analyse de Lancet Neurology de Tsivgoulis dont vous êtes co-auteur. Est-ce bien cela ? C'est ce qui a été porté au dossier par le laboratoire pour justifier de la démonstration d'effet. Pouvons-nous revoir les forest plots, s'il vous plaît ?

M. le Dr TURC.- Oui. Je mentionnais, également et surtout, ce qui n'a pas été porté par le dossier du laboratoire. J'entends bien que cela puisse ne pas être recevable. Voici la mise à jour de cette méta-analyse dont le dernier auteur est également Tsivgoulis. Vous voulez peut-être vous concentrer sur celle-ci.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Peut-être. On peut discuter de tout, mais il faut que nous puissions nous-mêmes décider de ce que nous retenons pour la justification. Je pense qu'entendre le laboratoire et le dépôt qui a été fait est peut-être le plus important, mais le service d'évaluation du médicament aura peut-être son mot à dire. Vous êtes d'accord avec moi que l'Australian TNK montre en fait une supériorité alors qu'il y a 25 patients par bras. On pourrait imaginer qu'en 2012, on a une démonstration de la supériorité.

Ma question est la suivante. Je ne comprends pas pourquoi ils partent en non-infériorité parce qu'une étude avec un tout petit effectif avait montré un effet très supérieur. Je ne comprends pas pourquoi vous parlez de supériorité alors que l'effet estimé par méta-analyse est compatible avec une absence de différence d'effet.

Comment peut-on avoir une hétérogénéité aussi forte sur les effets, où c'est très efficace sur un tout petit effectif, sans différence sur des effectifs qui sont 40 fois plus importants ? Pourquoi reprenez-vous une démonstration par méta-analyse en supériorité au bout ?

M. le Dr TURC.- La démonstration par méta-analyse de supériorité est basée sur cette mise à jour exactement par les mêmes auteurs de la méta-analyse, avec la trial sequential analysis qui dépasse la frontière. C'est sur cela que je parle de supériorité, sur données agrégées, avec toutes les limites que cela présente.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Vous êtes d'accord que ce n'est pas ce que l'on a dans le dossier avec TAAIS.

M. le Dr TURC.- Sur la taille de l'effet, une différence absolue de 3 % est tout à fait pertinente puisque la différence minimale cliniquement pertinente est de 1,3 %. Un nombre de patients à traiter de 40, c'est quand même un effet qui n'est pas du tout négligeable.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Pouvez-vous discuter de cette étude de 25 qui montre une différence statistiquement significative ?

M. le Dr TURC.- J'y viens. Vous m'avez posé deux questions. J'ai commencé par la dernière. Maintenant, je vais adresser la première. L'étude australienne TNK, c'est TAAIS. C'est une étude sur une population sélectionnée qui représente des patients qui ont une occlusion artérielle proximale.

Cette étude TAAIS va exactement dans le sens de l'étude EXTEND-ITNK qui montrait également une supériorité qu'on n'observe pas ici parce que le critère de jugement est mRS 0-1, mais c'est un manque de puissance, on voit la taille d'effet qui est très importante, et la supériorité était en tout cas significative pour l'analyse ordinale du score de Rankin dans cette étude.

Pourquoi n'avons-nous pas une démonstration formelle de supériorité sur l'étude TAAIS Australian TNK ? C'est parce que depuis, le standard of care a changé puisque chez ces patients qui ont une occlusion proximale, il y a une thrombectomie alors qu'à l'époque, ce n'était pas le cas.

Il y a un autre point sur lequel je voulais revenir.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est-à-dire que dans la méta-analyse, il y a une hétérogénéité sur les prises en charge ?

M. le Dr TURC.- Uniquement dans l'étude TAAIS, effectivement, il y a une hétérogénéité puisque c'est une étude qui a été conduite avant la thrombectomie. Après, on voit très souvent des conclusions sur des données de méta-analyses sur données agrégées avec une hétérogénéité statistique beaucoup, beaucoup plus importante que celle-ci. On regarde quand même I^2 . Il est à 0 % ici.

C'est une mesure qui peut être critiquée, limitée, etc., mais ce n'est pas tous les jours qu'on a une méta-analyse sur données agrégées avec un I^2 à 0 % et si on exclut les données de TAAIS on est sur des tailles d'effet poolés qui sont similaires.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Claude Daubert ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je suis cardiologue. Le premier point concerne les tensions d'approvisionnement auxquelles vous avez fait allusion précédemment, et Albert aussi, qu'on a connues ces dernières années avec l'ACTILYSE, l'altéplase, conduisant l'ANSM à demander de réserver l'altéplase aux urgences vitales, c'est-à-dire l'AVC ischémique et

l'infarctus aigu du myocarde, et d'utiliser les autres fibrinolytiques de première génération, en particulier l'urokinase, dans les autres indications.

C'était quand même un peu ennuyeux pour les autres indications puisqu'on devait utiliser des fibrinolytiques qui avaient été très mal évalués, très anciens et dont on sait qu'ils avaient un risque hémorragique beaucoup plus important.

Alors que l'on voit arriver potentiellement, si la réponse de la commission est favorable, un deuxième dérivé du tPA, finalement très proche de l'altéplase et si on admet qu'il n'est pas inférieur à l'altéplase, ce n'est quand même pas mal de se dire qu'en cas de tension d'approvisionnement, on pourra avoir une alternative. Rien que sur ce point, il faut le noter.

La question que je voulais vous poser porte sur la thrombolyse préhospitalière et sa faisabilité éventuelle dans l'AVC ischémique. Albert a rappelé tout à l'heure que dans l'infarctus du myocarde, on est passé très largement à la désobstruction mécanique depuis déjà une vingtaine d'années. Ceci dit, la désobstruction mécanique marche si on peut la réaliser dans les deux heures qui suivent l'apparition des symptômes, ce qui est un délai très court, encore plus court que celui que vous citiez pour l'AVC ischémique.

Il reste donc une place pour la thrombolyse à condition qu'elle soit réalisée en phase préhospitalière et cardiologues et urgentistes se donnent la main depuis plus de quinze ans pour réaliser dans de bonnes conditions ces thrombolyse préhospitalières qui permettent de réduire significativement les délais de prise en charge. Avec le ténecteplase qui s'administre en un bolus unique, c'est bien sûr beaucoup plus simple que ce n'était auparavant avec l'altéplase.

Pour l'infarctus, la problématique est assez simple parce que la décision de thrombolyse va porter sur un examen principal qui est l'électrocardiogramme éventuellement télétransmis. Bien sûr, dans l'AVC ischémique, les exigences sont beaucoup plus importantes avec la nécessité d'une imagerie cérébrale. On sait que depuis une bonne dizaine d'années, certains pays européens voisins développent la thrombolyse préhospitalière avec des ambulances dotées d'un scanner mobile et qu'apparemment, cela marche.

Alors, pourquoi cela ne marche-t-il pas en France ? C'est l'assurance d'un gain de temps quand même très appréciable.

M. le Dr TURC. - Merci beaucoup. Effectivement, c'est une vraie question. Je pense que cela dépasse peut-être un peu la thématique d'aujourd'hui, mais je vous montre quand même cet article qui est une revue systématique et méta-analyse des mobile stroke units en préhospitalier qui a été publiée dans JAMA Neurology en 2023 et qui montre une réduction importante du handicap.

En France, je suis le porteur du projet ASPHALT qui est l'évaluation de la première mobile stroke unit française. C'est une évaluation médicoéconomique randomisée. C'est la seule étude avec une randomisation à l'échelon du patient. C'est important de confirmer une réduction du handicap et d'évaluer les coûts en France avant de disséminer de telles innovations parce qu'il y a deux particularités en France. Premièrement, c'est le SAMU avec une régulation médicalisée, ce qui est quelque chose qui n'est pas le cas dans beaucoup

d'endroits. Deuxièmement, c'est parce qu'on utilise beaucoup l'IRM en premier lieu. Ce sont deux modalités d'imagerie différentes, scanner et IRM, donc l'étude ASPHALT est en cours. Nous avons randomisé 128 patients actuellement sur 450 prévus.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Avec la ténectéplase ?

M. le Dr TURC.- Avec la thrombolyse dans le protocole, et donc on peut utiliser altéplase, ou ténectéplase hors AMM, mais on espère bientôt utiliser la ténectéplase.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une question pour Sylvie. Quand j'ai lu le dossier, je m'étais interrogé sur la marge de non-infériorité qui me paraissait interrogeable. Soit j'ai mal compris, soit on acceptait une perte de moitié de l'efficacité du traitement de référence.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est la méthode fixe. On espère ne pas perdre au-delà de 50 %. Parfois, c'est moins.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela me paraît beaucoup comme choix de pari de perte d'efficacité potentielle.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je trouve que c'est à rediscuter dans chaque pathologie, mais c'est la démarche actuelle de fixation de la marge de non-infériorité. C'est ne pas perdre 50 % de l'efficacité du produit versus comparateur.

Il y a une question à laquelle l'expert n'a pas répondu, donc je voulais y revenir. C'est le risque hémorragique chez les sujets qui pèsent moins de 50 kilogrammes. J'imagine qu'il y a plusieurs femmes âgées qui pèsent moins de 50 kilogrammes. Avons-nous une explication de ce risque ?

M. le Dr TURC.- J'en ai parlé tout à l'heure. Je disais que malheureusement, nous n'avons pas suffisamment de données randomisées.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je parlais plus de substratum physiopathologique pour comprendre cela, parce que j'ai bien vu qu'il n'y avait pas de données. Ma question est de savoir si on peut l'expliquer ou pas.

M. le Dr TURC.- C'est une supposition, mais je pense que c'est notamment en rapport avec la composition du corps et la masse grasse. Peut-être que le 0,25 milligramme par kilogramme n'est pas très adapté pour des gens qui ont des poids extrêmes. C'est le cas pour des gens extrêmement maigres, mais également des gens en obésité morbide. Malgré tout, dans les données observationnelles, nous n'avons pas de signaux très inquiétants, mais nous ne disposons pas de beaucoup de données malgré tout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Peut-être qu'il serait mieux d'avoir une posologie par surface corporelle, dans ce cas.

M. le Dr TURC.- Peut-être.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur la partie qui nous différencie, sur l'AVC mineur. Quand même, nous sommes d'accord là-dessus, l'utilisation de la double antiagrégation dans l'AVC mineur a un niveau de preuve nettement supérieur à celui qu'on suppose avec la thrombolyse dans les AVC mineurs. Qu'est-ce qui va aider le clinicien dans le choix ?

Vous avez parlé du caractère invalidant, mais aujourd'hui, on n'a jamais fait l'étude comparant les AVC mineurs invalidants versus la double antiagrégation plaquettaire. On sait que la double antiagrégation plaquettaire a un véritable effet bénéfique. C'est prouvé, cela fait partie de vos recommandations avec un niveau de preuve plus élevé. Comment allez-vous aider le clinicien entre l'invalidant et le choix de la double antiagrégation ? Vous dites vous-même que les deux ne sont pas franchement compatibles.

M. le Dr TURC.- Merci beaucoup, c'est une question intéressante. C'est comparer des pommes et des oranges. La bithérapie antiplaquettaire vise à éviter la récurrence ischémique, mais cela ne va pas du tout permettre au patient d'avoir une amélioration clinique et donc une réversion des symptômes.

Si réversion des symptômes il y a, elle se fera de manière un peu naturelle de toute manière, avec ou sans bithérapie. Ce sont deux choses différentes et c'est pour cela que le caractère invalidant est extrêmement important puisque si on considère que ce n'est pas invalidant, on n'a pas besoin de faire de traitement de reperfusion et on va plutôt privilégier la prévention secondaire. Si par contre on considère que le déficit est invalidant, on a envie d'avoir une reperfusion à ce stade de pénombre pour que les points du NIHSS ou le déficit clinique lié au tissu pénombrial soit reperfusé et avoir cette amélioration.

Je voudrais juste montrer — et c'est la dernière fois que je partage mon écran, je vous le promets — cette étude ARA-MIS de non-infériorité qui avait suggéré une non-infériorité de la bithérapie antiplaquettaire par rapport à l'altéplase pour les infarctus mineurs non invalidants. Certes, il n'y a pas de p value significative d'interaction, mais on sait que les tests d'interaction ne sont pas forcément très puissants et on observe quand même une relation dose-effet assez nette, semble-t-il, avec une tendance à une supériorité de l'altéplase pour les patients qui ont un NIH 4-5 et quelque chose de plus neutre pour les NIH 1-3 et un point estimate nettement en faveur de la bithérapie antiplaquettaire pour les patients qui ont un NIH 0.

À mon avis, c'est une illustration du caractère invalidant. Je suis tout à fait d'accord avec vous, on manque d'essais randomisés de niveau de preuve important. C'est vraiment quelque chose que je voudrais porter et faire. Je n'ai pas eu le temps d'écrire le projet pour le PHRC cette année, mais je le ferai l'année prochaine chez les patients qui ont un infarctus mineur, qu'il soit invalidant ou non-invalidant. Je pense que cela vaudrait le coup de les randomiser entre bithérapie antiplaquettaire seule sans thrombolyse ou thrombolyse et, après 24 heures, bithérapie antiplaquettaire. Je pense que c'est la prochaine frontière de la phase hyperaiguë pour les infarctus mineurs.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Est-ce que je peux répondre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Monsieur Turc, vous venez de le dire, aujourd'hui nous n'avons pas la réponse. J'ai bien dit qu'on ne comparait pas la même chose, mais c'est un seul patient. Il y a deux choses. Il ne faut pas oublier qu'on est sur des scores NIHSS qui sont inférieurs à 5 donc le caractère invalidant, je l'entends, cela veut dire un déficit au niveau d'un bras, d'une main ou éventuellement au niveau de la parole.

Je voulais revenir sur la première diapositive. On pourrait oublier qu'il y a quand même derrière une prise en charge pluridisciplinaire qui a largement montré son efficacité et le caractère invalidant dont vous parlez, qui est quand même mineur puisqu'on a un score inférieur à 5, est amélioré par la prise en charge des équipes qui nous entourent.

Je trouve que c'est un peu sévère de parler d'invalidant pour des symptômes qui sont quand même limités et potentiellement améliorables par une prise en charge pluridisciplinaire qui a montré son efficacité.

M. le Dr TURC.- C'est au patient de définir le caractère invalidant, pas qu'au médecin, à mon sens, et on a un tiers des patients qui ont un infarctus mineur qui gardent quand même un déficit considéré par le patient comme invalidant à long terme.

La démonstration du bénéfice de la thrombolyse intraveineuse par altéplase vient de la méta-analyse sur données individuelles de Jonathan Emerson dans le Lancet 2014. J'avais montré les images. Elle montre clairement un bénéfice de la thrombolyse intraveineuse pour ces symptômes mineurs, mais jugés invalidants par critère d'inclusion. Il me paraît donc difficile de balayer complètement cela d'un revers de main. Le caractère invalidant fait partie de l'évaluation clinique, en tout cas, mais je suis d'accord que les choses nécessitent d'autres essais.

Après, pour ce qui est de la démonstration du bénéfice des unités neurovasculaires, nous ne sommes pas non plus rentrés dans le détail, mais ce sont des études qui datent des années 1990 et qui étaient en comparaison par rapport à des services de gériatrie, de cardiologie, etc. En tout cas, les patients, dans ces essais randomisés que je vous montre, avaient tous la prise en charge en UNV.

La prise en charge en UNV, c'est très bien, c'est aussi un puissant vecteur pour pouvoir ouvrir des UNV ou éviter qu'elles ne soient fermées, mais il n'y a pas eu du tout d'essais récents qui évaluaient l'UNV versus prise en charge usuelle, notamment à la lumière du fait qu'on soit de moins en moins avec des personnels qui sont spécialisés et hautement compétents mais de plus en plus avec des soignants intérimaires, et je ne suis pas sûr que l'applicabilité des essais randomisés des années 1990 soit parfaite vis-à-vis de ce qu'on dit là.

Je ne dis pas que les unités neurovasculaires ne servent à rien. Bien au contraire, c'est probablement l'un des meilleurs traitements de l'AVC, mais là aussi, il est intéressant d'être critique sur la littérature.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons une dernière question de Michel Clanet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tout d'abord, merci de votre excellente présentation et discussion. Il me semble que la difficulté qu'il y a entre Albert Trinh Duc et vous, c'est le problème de la clarté de la définition de ce qu'est un accident vasculaire invalidant. Or, vous-même, vous utilisez le terme d'accident vasculaire ischémique invalidant avec des critères extrêmement précis. Sont-ils partagés par tout le monde ? Pouvez-vous commenter là-dessus ?

M. le Dr TURC.- C'est une excellente question, elle est centrale. Je pense que si on fait un essai randomisé, il faudra aussi évaluer cela. Les critères qui sont les mieux définis, à mon sens, sont ceux de l'étude ARAMIS. C'est-à-dire qu'il doit y avoir au maximum 1 point sur les items vision, langage, négligence et faiblesse et 0 sur le niveau de conscience. C'est ce qui me semble le plus pragmatique et peut-être le plus reproductible, même si cela n'a pas été testé directement.

Après, bien sûr, le caractère invalidant a été jugé de manière subjective dans beaucoup d'essais et je ne suis pas certain que si l'on interviewe 100 neurologues, ils soient tous d'accord. Néanmoins, il y a des symptômes qui sont clairement invalidants.

Je voulais souligner qu'on peut avoir un score NIHSS à 0 avec un déficit invalidant. C'est par exemple le cas si on a une main en fléau parce que le NIHSS va évaluer si le membre tombe, mais si on a une main en fléau, sur une main dominante, vous imaginez bien que c'est extrêmement invalidant pour un patient ouvrier, pianiste ou autre et c'est considéré comme NIH 0. Le NIH tout seul a aussi des limites. Mon avis serait donc qu'il ne faut pas exclure les patients avec un NIH 0-4 de la thrombolyse de manière simplement basée sur ce critère numérique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne parle pas de la thrombolyse, on parle d'un médicament, et dans tous les cas il y a un autre médicament qui est disponible.

M. le Dr TURC.- Tout à fait, mais il n'est pas impossible que l'autre médicament devienne indisponible si à terme l'industriel décide de tout regrouper sur la METALYSE. C'est quelque chose que l'industriel avait évoqué, le fait que la METALYSE remplace, à terme, l'ACTILYSE. Après, cela nécessite bien sûr d'autres études dans les autres indications, les AVC du réveil, les fenêtres horaires tardives, etc., mais c'est quand même quelque chose qu'on peut garder dans le coin de la tête.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Les deux sont déjà présents depuis de nombreuses années quand même.

M. le Dr TURC.- Oui, mais le discours de BOEHRINGER depuis l'année dernière est vraiment de s'orienter vers la ténecteplase. Un même laboratoire qui fabrique deux médicaments thrombolytiques qui sont assez similaires, je ne sais pas si c'est forcément la meilleure stratégie pour eux.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions, Monsieur Turc.

(M. le Dr Guillaume Turc quitte la séance.)

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voulais vous signaler et avoir l'avis du SEM sur le fait que la méta-analyse qui a été versée au dossier à la demande du laboratoire n'a pas les prérequis habituels d'une méta-analyse incluant une publication du protocole préalablement, et même dans la publication, la rédaction du protocole. C'est une méta-analyse qui a été faite de manière narrative dans une revue par les auteurs.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. C'est un point que vous soulevez, mais je pense que Sylvie pourra compléter. Nous ne savons pas si cela peut vraiment porter le nom de méta-analyse. On parle de celle qui a été versée par le laboratoire.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est une revue. À l'intérieur, ils présentent les résultats de plusieurs méta-analyses. Pour moi, c'est un article de revue.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ensuite, et je parle au SEM, puisque cela apparaît dans votre document, vous produisez une méta-analyse de prévalence d'événements hémorragiques non comparative.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est parce que justement dans cet article du Lancet, ils présentent des résultats de plusieurs méta-analyses en donnant des estimations de différence d'effet sur le critère que nous avons vu tout à l'heure, le Rankin modifié, mais ce qui m'a surpris, c'est que tout d'un coup, sur les risques hémorragiques, il n'y a plus de comparaison.

Au début je n'ai pas fait attention, j'ai cru que c'était des différences de risque mais en fait, non, c'est uniquement dans le bras ténectéplase. Ils donnent des pourcentages de survenue d'accidents hémorragiques, mais il n'y a pas de contrôle. C'est pour cela que je te dis que cet article est pour moi une revue de la littérature sur les différentes revues ou méta-analyses, qui diffèrent en plus en termes de nombre d'essais sélectionnés. Tantôt, il y en a 5, tantôt il y en a 7, tantôt 3. Tu as raison, ce n'est pas une vraie méta-analyse. Pour moi, c'est un article de revue.

Ce que je ne comprends pas non plus c'est pourquoi l'expert vient avec une nouvelle méta-analyse qui n'est même pas publiée, que nous n'avons pas. Il base beaucoup de son argumentaire sur des documents et sur des résultats que nous n'avons pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est bien le problème.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais aller dans votre sens. Comme vous le dites, il s'est pas mal appuyé sur une méta-analyse qui est en cours de publication. De fait, nous ne pouvons pas la prendre en compte.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- En regardant le forest plot, on voit bien que c'est ORIGINAL, par le poids qu'il représente avec 800 patients, qui a permis de basculer de l'autre côté.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elle a 70 % de poids. Après, il y a 30 % sur de petits essais. Ce qui m'a frappé, c'est que ce sont les petits essais qui ont montré de grosses différences. C'est pour cela qu'en même temps, cela conduit à un résultat global encore plus

dans le sens qui lui plaît parce que cela a quand même de l'impact, les 30 %, qui sont tous plutôt favorables au ténecteplase.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est ce qu'on appelle l'effet « petite étude ». Je pourrais suggérer au SEM et à la commission de la transparence de ne pas faire figurer cette analyse dans le document.

M. le Pr COCHAT, Président.- Clairement. C'est ce que j'allais préciser, on ne peut pas la mettre.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a un sujet qui est beaucoup présenté dans le dossier tel qu'il est écrit, c'est « considérant les avantages du ténecteplase en pratique ». Cela justifie un changement de pratique si la non-infériorité est démontrée. Cela revient à ce qu'a soulevé tout à l'heure Jean-Christophe, et l'expert disait un peu le contraire. Je n'arrivais pas à comprendre ce que vous pensez, vous, cliniciens, cardiologues, neurologues, internistes, du fait qu'on s'engage dans une non-infériorité, en plus sur une préservation d'effet qui est simplement de la moitié du contrôle comme l'a dit Hugues, sur le fait qu'il y ait un avantage pratique.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est important, mais pas suffisamment, à mon avis.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce qu'il rappelait dans son rapport, c'est qu'il pouvait y avoir un effet négatif de cela au sens où la thrombolyse par l'altéplase peut être arrêtée si éventuellement on s'est trompé dans la mise en jeu de la thrombolyse. Il écrit cela dans son rapport, je pense, donc il y a certainement des avantages en particulier pour aller à la thrombectomie parce qu'on peut y aller plus vite — et je pense qu'Albert pourra en parler parce que je n'ai pas d'expérience — mais il me paraît difficile de dire que l'un est supérieur à l'autre.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Si la thrombolyse préhospitalière doit se développer dans l'AVC ischémique, à ce moment-là, le choix prioritaire est bien sûr ténecteplase. On vit cela tous les jours en cardiologie avec les reperfusion dans l'infarctus du myocarde lorsqu'une désobstruction mécanique n'est pas possible. Ténecteplase est devenu le produit de référence pour des thrombolyse préhospitalières.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- De toute façon, cela ne sera jamais le cas parce que la différence entre l'infarctus du myocarde et l'AVC, c'est qu'il faut une imagerie.

M. le Dr DAUBERT, membre de la CT.- Je suis bien d'accord. La thrombolyse préhospitalière telle qu'elle se fait déjà et telle qu'elle est assez largement développée en Allemagne, en Suisse et dans les pays voisins, pourrait se développer en France parce qu'elle constitue un gain de temps qui est très appréciable, tu le sais bien.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce que je regrette quand même, c'est que quand on lui pose la question par rapport à la prise en charge avec la double antiagrégation, il dit qu'il veut faire un PHRC pour comparer la double antiagrégation. Cela veut bien dire que le poids de la double antiagrégation est loin d'être négligeable avec un niveau de preuve qui est supérieur et qu'aujourd'hui, je considère qu'ils attendaient beaucoup de TEMPO, que cela n'a

pas répondu, et du coup ils reviennent sur des analyses en sous-groupes pour dire « cela avait montré qu'effectivement, il y avait quand même un bénéfice sur les inférieurs à 5 ».

Moi, cela me laisse assez perplexe. Maintenant, je ne vais pas me battre pour que l'on mette un SMR insuffisant sur les inférieurs à 5, mais il faut quand même que cela apparaisse, parce que je vous rappelle que dans le RCP, c'est une contre-indication pour l'ACTILYSE. Ils le font, mais les inférieurs à 5 étaient une contre-indication. C'était écrit dans le RCP. Le laboratoire a voulu que cela apparaisse.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Je suis d'accord avec toi sur la discussion, Albert. Par contre, là, nous ne sommes pas uniquement en train de discuter le produit, nous sommes en train de discuter la stratégie de thrombolyse dans les accidents vasculaires peu invalidants ou mineurs et je pense qu'il y a un problème dans la définition notamment. Je pense que c'est un sujet plus général qui déborde largement du problème de la discussion de ce médicament, mais de la thrombolyse en général, me semble-t-il.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Je suis d'accord, Michel, mais il n'empêche qu'ils ne sont déjà pas tout à fait d'accord sur la définition de l'invalidant Mineur, on le sait, c'est inférieur à 5, mais sur le « invalidant », il le dit lui-même, aujourd'hui vous allez en prendre 500, ils auront une définition différente. Cela veut dire qu'aujourd'hui on va ouvrir la porte à l'usage de quelque chose que chacun va utiliser comme il l'entend. C'était déjà le cas parce qu'il ne faut pas se faire d'illusion, avec l'ACTILYSE, les mineurs il y a longtemps qu'ils les thrombolyseraient aussi.

Est-ce que nous devons le valider et ne rien dire par rapport à cela alors que, je le répète, il y a une autre stratégie qui n'a pas le même impact, mais qui a montré un niveau de preuve ? Personnellement je n'ai pas la réponse, mais cela m'interroge.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Je pense qu'on peut le dire quelque part dans la stratégie, mais de là à modifier nous-mêmes le périmètre, cela me semble plus compliqué.

Un chef de projet, pour la HAS. - Je vais apporter des précisions, d'une part par rapport à la discussion chez les patients avec un score NIHSS inférieur à 5, parce que c'est un gros point. Pour corriger une erreur, je vous avais mentionné sur une diapositive précédente qu'il n'y avait pas de patients inclus avec un score inférieur à 5 dans l'étude Act.

Il s'agissait de fait d'une erreur dans l'un des documents du laboratoire et dans un document que j'ai reçu récemment, je vous confirme qu'il y avait bien 16 % des patients qui, dans l'étude, avaient un score de 0 à 4. D'autre part, c'est de la terminologie, mais la contre-indication pour l'ACTILYSE, de façon exacte, est en cas d'AVC aigu sans déficit neurologique invalidant, avec toutes les difficultés autour de cette définition. Ce sont les termes utilisés autour de cette définition.

M. le Pr COCHAT, Président. - C'est mieux de s'en tenir à cela. C'est un peu moins précis, mais cela colle mieux avec la réalité. Je propose que nous passions au vote dans ce cadre, en séparant la notion d'AVC invalidant et non invalidant. Devons-nous faire un miroir ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Pierre, je ne veux pas être discourtois, mais nous n'avons plus de méta-analyse pour avoir une estimation de la borne inférieure. Je demande au SEM sur quoi on se base pour estimer la perte d'efficacité potentielle du traitement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons nous baser sur une autre. Il y avait celle qu'il avait citée, parce qu'il y a beaucoup de méta-analyses qui ont été publiées, de fait. Vous auriez souhaité avoir une autre valeur. C'est cela ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Celle que vous considérez comme factuelle, oui.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il y a Lancet 2023.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La valeur la plus basse que j'ai trouvée c'est 1,3 % de marge, sur l'un des articles.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- En absolu ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais j'avais l'impression que 2 % était la valeur la plus consensuelle. Ils ont retenu 5 % dans le protocole. C'est énorme. Après, tu vois que les intervalles de confiance qu'ils donnent flirtent avec 2 %. Je ne sais pas quoi vous dire. Je suis partagée. Je trouve que c'est quand même une balance bénéfice/risque. Si on considère que la perte d'efficacité dans un essai de non-infériorité, il me semble qu'elle doit être contrebalancée par une supériorité quelque part, et pour l'instant, ce n'est pas clair pour moi de savoir où est la supériorité pour le malade.

J'avais cru que le fait qu'il n'y ait qu'un seul bras au lieu d'en avoir deux allait agir plus vite et que c'était mieux pour le malade, mais l'expert n'est pas du tout allé dans ce sens et personne n'a insisté là-dessus. C'est ce que je voulais voir avec vous. Que pensez-vous du bénéfice attendu de cette perfusion en bolus par rapport à l'autre ? Je n'ai pas bien compris le bénéfice attendu. Là, on est en train de parler de non-infériorité sur une marge en ergotant quant à savoir si c'est 1,5 % ou 2 %. Albert, je ne sais pas si tu as des idées plus claires que moi là-dessus.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On peut prendre le problème dans l'autre sens, mais il y a quand même un avantage parce qu'on peut l'arrêter si jamais, mais tout cela est hypothétique. Nous n'avons aucune preuve qui permet de dire que si on l'arrête plus tôt alors que la fibrinolyse est en cours, cela va arrêter d'aggraver les symptômes. En tout cas à ce que je sache aujourd'hui, le fait de le faire en one shot ou le fait de le faire avec 90 minutes à 10 % et 90 minutes derrière, a montré quelque chose, et l'expert ne le retient pas parce qu'il sait très bien qu'il n'y a rien à dire là-dessus.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais proposer un nouveau traitement qui possiblement n'est pas inférieur, ou dont on ne sait pas trop, et par ailleurs sans bénéfice clair, ne vous pose-t-il pas de problème ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mon problème est le suivant. Admettons, en allant au pire, que l'on mette un SMR insuffisant. Cela va être une sacrée difficulté d'accessibilité. Depuis quatre ou cinq ans, un coup c'est l'ACTILYSE qui est en tension, un coup c'est la

METALYSE qui est en tension. De toute façon, pour moi, il faut les deux produits. Après, on risque de mettre en difficulté les patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, Albert. Je propose que nous passions au vote. Nous proposons un SMR important, pas d'ISP et une ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire