

AVIS DE LA COMMISSION

02 juillet 2003

ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable
flacons de 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

altéplase

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 08 janvier 2003

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans la nouvelle indication :
« Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire
cérébral ischémique à la phase aiguë »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

altéplase

1.2. Indications

- a. Traitement thrombolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde
 - schéma thérapeutique dit "accéléré" (90 minutes)(voir posologie et mode d'administration) destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes.
 - schéma thérapeutique dit "des 3 heures" (voir posologie et mode d'administration) : destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté entre 6 et 12 heures après l'apparition des symptômes, à condition que l'indication soit évidente.
L'altéplase permet de réduire le taux de mortalité à 30 jours après infarctus du myocarde.
- b. Thrombolyse après embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique Le diagnostic devra être confirmé dans la mesure du possible par des méthodes objectives (angiographie, scanner). Il n'existe pas de preuve d'un bénéfice en terme de morbidité dans cette indication.
- c. **Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë. Le traitement doit être instauré dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu le diagnostic d'hémorragie intra-crânienne par des techniques appropriées d'imagerie.**

1.3. Posologie :

Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

Le traitement doit être administré par un médecin spécialiste en neurologie (Cf RCP).

La posologie est de 0,9 mg d'altéplase/kg de poids corporel (dose maximale de 90 mg) en perfusion intraveineuse sur 60 minutes, 10 % de la dose totale devant être administrée initialement par bolus intraveineux.

Le traitement par ACTILYSE doit être initié dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes.

Traitement associé :

La tolérance et l'efficacité de ce protocole d'administration en association avec l'héparine et l'acide acétylsalicylique au cours des 24 premières heures suivant l'apparition des symptômes n'ont pas été suffisamment étudiées. L'administration d'acide acétylsalicylique ou d'héparine par voie intraveineuse doit être évitée au cours des premières 24 heures suivant l'administration d'ACTILYSE. Si l'administration d'héparine est rendue nécessaire pour d'autres indications (par exemple en prévention de thrombose veineuse profonde), la posologie ne doit pas dépasser 10 000 UI par jour, par voie sous-cutanée.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1 :

B : Sang et Organes hématopoïétiques
 01 : Antithrombotiques
 A : Antithrombotiques
 D : Enzymes
 02 : altéplase

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ACTILYSE est le seul médicament antithrombotique indiqué dans l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à la phase aiguë.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires sont les médicaments généralement utilisés pour la prise en charge des AVC ischémiques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

1. Etude NINDS (N Engl. J. Med. 1995)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance d'altéplase (0,9 mg/kg, dose maximale 90 mg) dans le traitement de l'AVC ischémique survenu moins de 3 h avant la mise sous traitement, par rapport au placebo.

Méthodologie

- étude randomisée, en double aveugle, en deux parties, incluant 144 patients sous altéplase/147 sous placebo (partie 1) et 168 patients sous altéplase/165 sous placebo (partie 2)
- critères d'inclusion : AVC ischémique ayant débuté moins de 3 h avant la mise sous traitement.
- critères de jugement : efficacité du traitement, tolérance (hémorragies, mortalité):
 - critères principaux :
 - score NIHSS (National Institute of Health stroke scale) ≤ 1 à 1 jour (partie 1)
 - critère composite formé par : index de Barthel, score de Rankin modifié, score de Glasgow et NIHSS à 90 jours (partie 2)
 - critère secondaire : index de Barthel, score de Rankin modifié, score de Glasgow et NIHSS à 30, 60 et 90 jours (parties 1 et 2)

Résultats

a) efficacité :

Nombre de patients avec :

	altéplase n=312	placebo n=312	
Score NIHSS ≤ 1 à 1 jour (parties 1+2)	147 (47%)	122 (39%)	S

	n=168	n=165	
Index Barthel $\geq$ 95 à 90 jours (partie 2)	84 (50%)	63 (38%)	S
Score Rankin modifié $\leq$ 1 à 90 jours (partie 2)	66 (39%)	43 (26%)	S
Score Glasgow = 1 à 90 jours (partie 2)	74 (44%)	53 (32%)	S
Score NIHSS $\leq$ 1 à 90 jours (partie 2)	52 (31%)	33 (20%)	S

b) tolérance :

	altéplase (n=312)	placebo (n=312)	
Hémorragies intracrâniennes asymptomatiques	14 (4,5%)	9 (2,9%)	S
Hémorragies intracrâniennes symptomatiques	20 (6,4%)	2 (0,6%)	S
Décès à 90 jours	54 (17,3%)	64 (20,5%)	NS

Conclusion :

- amélioration significative du NIHSS (critère principal à 24 h) pour l'ensemble de l'étude (parties 1 et 2) avec un RR =1,2 (1,0 – 1,4)
- amélioration significative du second critère principal et de chacune de ses composantes à 90 jours.
- réduction non significative de la mortalité à 3 mois dans le groupe altéplase.
- augmentation de la survenue d'hémorragies cérébrales dans le groupe altéplase.

Malgré l'augmentation de l'incidence des hémorragies cérébrales, le traitement par altéplase 0,9 mg/kg dans les 3 premières heures de l'AVC ischémique est supérieur au placebo.

2. Etude ECASS (JAMA, 1995)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance d'altéplase (1,1 mg/kg, dose maximale 100 mg) dans le traitement de l'AVC ischémique (N=313), par rapport au placebo (N=307)

Méthodologie

- étude randomisée, multicentrique, en double aveugle.
- critères d'inclusion : patients âgés de 18 à 80 ans avec AVC ischémique apparu moins de 6 h avant la mise sous traitement. Absence de signes d'infarctus massif sur le scanner initial.
- critères de jugement : tolérance (décès et hémorragies) et efficacité :
 - critère principal : index de Barthel (différence de 15 points) et score de Rankin modifié (différence d'un grade), à 90 jours.
 - critères secondaires : Scandinavian Stroke Scale, index de Barthel et score de Rankin modifié, à 90 jours ; mortalité à 30 jours

Résultats

a) efficacité :

Valeurs moyennes des indicateurs, en ITT :

	altéplase	placebo	
Valeur index Barthel, à 90 jours	85	75	NS
Score Rankin modifié, à 90 jours	3	3	NS
Scandinavian Stroke Scale, à 90 jours	39	36	NS
Index Barthel/score Rankin, à 90 jours	97,5	90	S
Mortalité à 30 jours	56 (17,9%)	39 (12,7%)	S

b) tolérance

	altéplase (n=313)	placebo (n=307)	
Mortalité à 90 jours	69 (22,4%)	48 (15,8%)	S
Hémorragies intracrâniennes	134 (43%)	113 (37%)	NS
dont hémorragies suivies de décès	19 (6,3%)	7 (2,4%)	S

Conclusion: l'altéplase apporterait quelques bénéfices pour une sous-population attentivement sélectionnée (délai après l'apparition de l'AVC, contre-indications, critères diagnostiques, etc.) Cette étude ne permet pas de recommander le traitement généralisé des AVC ischémiques par l'altéplase, notamment après la 3^e heure.

3. Etude ECASS II (Lancet, 1998)

Objectif: évaluer l'efficacité et la tolérance d'altéplase (0,9 mg/kg, dose maximale 90 mg) dans le traitement de l'AVC ischémique (N=409), par rapport au placebo (N=391), en complément de l'étude ECASS.

Méthodologie

- étude randomisée, multicentrique, en double aveugle
- critères d'inclusion: patients de 18 à 80 ans, AVC ischémique ayant débuté moins de 6 h avant la mise sous traitement. Absence de signes d'infarctus massif sur le scanner initial.
- stratification par sous-groupes: traitement mis en œuvre entre 0-3 h; traitement mis en œuvre entre 3-6 h suivant l'apparition des symptômes.
- critères de jugement: tolérance (hémorragies) et efficacité:
 - critère principal: score de Rankin modifié à 90 jours (un score de 0-1 était considéré comme favorable et positif)
 - critères secondaires: index de Barthel et score de Rankin modifié à 90 jours; NIHSS à 30 jours

Résultats

a) efficacité

	altéplase (n=409)	placebo (n=391)	
Score de Rankin modifié favorable (n=409/391)	165 (40,3%)	143 (36,6%)	NS
Index Barthel/score Rankin modifié (valeur)	90	90	NS
NIHSS à 30 jours (valeur)	-6	-5	S

b) tolérance:

	altéplase (n=409)	placebo (n=391)	
Mortalité globale	43 (10,5%)	42 (10,7%)	NS
Hémorragies intracrâniennes sévères	48 (11,8%)	12 (3,1%)	S

Conclusion: cette étude ne met pas en évidence de bénéfice de l'altéplase dans le traitement de l'AVC ischémique.

4. Etude ATLANTIS (JAMA, 1999)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance d'altéplase (0,9 mg/kg, dose maximale 90 mg) dans le traitement de l'AVC ischémique (N=307) survenu entre 3 et 5 h avant la mise sous traitement, par rapport au placebo (N=306)

Méthodologie

- étude randomisée, multicentrique, en double aveugle
- critères d'inclusion : AVC ischémique ayant débuté entre 3 et 5 h avant la mise sous traitement, chez des patients entre 18 et 79 ans. Absence de signes d'infarctus massif sur le scanner initial.
- critères de jugement : tolérance (décès et hémorragies) et efficacité :
 - critère principal : score NIHSS ≤ 1 à 90 jours
 - critère secondaire : index de Barthel, score de Rankin modifié et score de Glasgow à 30 et 90 jours

Résultats

a) efficacité à 90 jours en ITT :

	altéplase (n=307)	placebo (n=306)	
Score NIHSS, 0 ou 1	106 (34,5%)	104 (34,0%)	NS
Index Barthel > 95	166 (54,1%)	167 (54,6%)	NS
Score de Rankin modifié, 0 ou 1	128 (41,7%)	124 (40,5%)	NS
Score de Glasgow, 1	142 (46,3%)	141 (46,1%)	NS

b) tolérance

	altéplase (n=307)	placebo (n=306)	
Hémorragie intracrânienne asymptomatique	35 (11,3%)	13 (4,2%)	S
Hémorragie intracrânienne symptomatique	21 (6,7%)	4 (1,3%)	S
Décès à 30 jours	23 (7,6%)	13 (4,2%)	NS
Décès à 90 jours	33 (10,9%)	21 (6,9%)	NS

Conclusion :

L'étude n'a pas mis en évidence de bénéfice significatif pour les patients traités par altéplase par rapport à ceux traités par placebo, entre 3 et 5 h après la survenue de l'AVC. Le risque d'hémorragie intracrânienne est augmenté dans le groupe altéplase. Ces résultats ne permettent pas de recommander l'utilisation de l'altéplase dans les AVC ischémiques survenus entre 3 et 5 heures avant la mise sous traitement.

5. Conclusion des études

Selon ces études, l'altéplase utilisée dans le respect scrupuleux des conditions d'utilisations indiqués par l'AMM (dose, délai, contre-indications etc.), apporte un bénéfice en termes de réduction du handicap voire de la mortalité (résultat non significatif dans l'étude), ceci malgré une augmentation de l'incidence des hémorragies cérébrales.

L'altéplase permettrait ainsi de réduire le handicap chez 12% des patients traités et d'éviter le décès de 3% des patients traités. Ceci, rapporté à la population cible identifiée dans le paragraphe suivant équivaut à environ 25 patients sans handicap et à 6 vies sauvées.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital ou expose à un handicap majeur.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important, dans les strictes conditions d'utilisation (en particulier délai inférieur à 3 heures, respect des contre-indications et des critères cliniques, admission en unité neuro-vasculaire UNV)

Cette spécialité est un médicament de première intention

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif

Le service médical rendu par cette spécialité est important, dans les strictes conditions d'utilisation (en particulier délai inférieur à 3 heures, respect des contre-indications et des critères cliniques, admission en UNV)

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans les conditions d'utilisation strictes indiquées par l'AMM et dans le seul cadre de son usage dans les UNV, cette spécialité représente une avancée thérapeutique majeure.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des AVC ischémiques est une urgence thérapeutique.

L'altéplase est le premier fibrinolytique qui a prouvé son efficacité dans le traitement très précoce de l'infarctus cérébral, qu'il soit dû à une athérosclérose, à une embolie d'origine cardiaque ou à une maladie des petites artères. Son efficacité a été démontrée chez des patients entre 18 et 80 ans.

Les patients doivent satisfaire des critères stricts. Le RCP identifie 27 situations contre-indiquant l'utilisation de ce médicament. En particulier, le traitement ne doit pas être commencé plus de trois heures après l'apparition des symptômes d'AVC.

Le traitement par ACTILYSE nécessite une prise en charge par des médecins expérimentés et formés à l'utilisation des agents thrombolytiques et disposant des moyens de surveillance adéquats. L'utilisation de ce médicament devrait être limitée aux seules UNV.

Des recommandations sur la prise en charge médicale des AVC seront publiées par l'ANAES en septembre 2003.

4.4. Population cible

- Environ 130 000 AVC surviennent chaque année, dont 80% sont d'origine ischémique
- Seuls 5% des patients ayant un AVC étaient admis en 1999 dans une unité UNV.
- Parmi eux, de nombreux patients présentent une contre-indication au traitement fibrinolytique ou dépassent le délai de 3 heures suivant l'apparition des symptômes. Selon les experts, environ 2% des patients admis dans ces services bénéficient actuellement d'un traitement fibrinolytique.

Par conséquent, ce traitement s'adresse à un nombre très limité de patients, de l'ordre de 200 patients par an actuellement.

Ce nombre est susceptible de varier en fonction de la densité et de la répartition sur le territoire des UNV et pourrait augmenter dans les années à venir (Cf. plan de prise en charge des AVC coordonné par le Pr. Hommel, à traduire dans les SROS de 3^e génération)

Pour information, aux Etats-Unis où ce médicament est utilisé depuis plusieurs années, environ 2% des AVC sont traités par altéplase.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette indication et selon la posologie de l'AMM.

L'utilisation d'ACTILYSE dans cette indication devrait être limitée aux seuls UNV.