

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mars 2016

altéplase

ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable et perfusion

Flacon de 10 mg (CIP : 34009 557 184 2 0)

Flacon de 20 mg (CIP : 34009 558 529 3 3)

Flacon de 50 mg (CIP : 34009 558 530 1 5)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC (2015)	B01AD02 (antithrombotiques)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Liste concernée	Collectivités
Indication concernée	<u>« Traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë »</u> Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans le délai des 4h30 suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques appropriées d'imagerie (par exemple, tomodensitométrie cérébrale ou autre méthode d'imagerie sensible pour le diagnostic d'une hémorragie). L'effet du traitement est temps-dépendant ; par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Reconnaissance mutuelle : 11 avril 1991.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R5121-96 du code de la santé publique
Classification ATC	2015 B : Sang et organes hématopoïétiques B01 : Antithrombotiques B01A : Antithrombotiques B01ADD : Enzymes B01AD01 : altéplase

02 CONTEXTE

Lors de l'examen de cette spécialité, le 4 juillet 2012, dans la nouvelle indication : « Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë dans le délai de 4h30 suivant l'apparition des symptômes », au lieu du délai de 3 heures dans la précédente indication, la Commission a indiqué :

« Compte tenu de l'absence de donnée d'efficacité à long terme, de la faible quantité d'effet de l'altéplase versus placebo et du risque d'hémorragie intracrânienne, ACTILYSE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'AVC ischémique dans l'extension de la fenêtre thérapeutique (0 - 4h30 au lieu de 0 - 3h) suivant l'apparition des symptômes de l'AVC ».

La Commission a souhaité disposer d'informations complémentaires :

« L'altéplase administrée entre 3h et 4h30 après la survenue d'un AVC ischémique a permis un gain de la récupération complète de l'autonomie fonctionnelle chez 7,2% des patients à 3 mois. La Commission de Transparence s'interroge sur l'efficacité à plus long terme de la thrombolyse sur le handicap fonctionnel. Aussi, elle demande au laboratoire de fournir dans un délai de 3 ans des données permettant d'évaluer après au minimum un an de suivi, la récupération post-AVC (i.e. le taux de patients ayant récupéré une autonomie fonctionnelle complète) des patients en fonction de leur prise en charge ou non par ACTILYSE et du délai de prise en charge.

Un recours aux registres d'accidents vasculaires cérébraux existants pourrait être envisagé pour répondre à cet objectif. Il devrait notamment permettre de renseigner:

- la description des patients traités ou non (données socio-démographiques, antécédents cardiovasculaires scores fonctionnels à la phase aiguë, hémorragies intra-crâniennes) et les modalités de prise en charge (délai, co-prescriptions) à la phase aiguë
- l'évolution des scores fonctionnels à un an de suivi ainsi que la prise en charge du handicap durant ce suivi. Un point à 3 mois sera aussi souhaitable. »

Les résultats de ces données sont examinés dans le présent avis.

ACTILYSE est le seul médicament antithrombotique indiqué dans l'AVC ischémique à la phase aiguë.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans le délai des 4h30 suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques appropriées d'imagerie (par exemple, tomodensitométrie cérébrale ou autre méthode d'imagerie sensible pour le diagnostic d'une hémorragie). L'effet du traitement est temps-dépendant ; par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée. »

ACTILYSE est également indiqué dans le traitement thrombolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et la thrombolyse après embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique. Ces deux dernières indications ne sont pas évaluées dans le cadre de cet examen.

04 POSOLOGIE

« Traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë :

L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire.

La posologie recommandée 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 le plus tôt possible dans le délai des 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de 4 heures 30 après l'apparition des symptômes, l'administration d'ACTILYSE est associée à un rapport bénéfice/risque défavorable, ACTILYSE ne doit donc pas être administré.

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 24 premières 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. »

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 4 juillet 2012 Inscription Collectivités dans la nouvelle indication : « Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë dans le délai de 4h30 suivant l'apparition des symptômes », au lieu du délai de 3 heures dans la précédente indication.
Indication	« Traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë : L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire. La posologie recommandée 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 le plus tôt possible dans le délai des 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de 4 heures

	30 après l'apparition des symptômes, l'administration d'ACTILYSE est associée à un rapport bénéfice/risque défavorable, ACTILYSE ne doit donc pas être administré.
SMR	Le service médical rendu par ACTILYSE est important dans la nouvelle indication.
ASMR	Compte tenu de l'absence de donnée d'efficacité à long terme, de la faible quantité d'effet de l'altéplase versus placebo et du risque d'hémorragie intracrânienne, ACTILYSE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'AVC ischémique dans l'extension de la fenêtre thérapeutique (0 - 4h30 au lieu de 0 - 3h) suivant l'apparition des symptômes de l'AVC

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 2 juillet 2003 Inscription Collectivités dans la nouvelle indication : « Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë »
Indication	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.
SMR	Le service médical rendu par ACTILYSE est important, dans les strictes conditions d'utilisation.
ASMR	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.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Suite à la demande (Cf. 2. contexte) de la Commission dans son avis du 4 juillet 2012, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription suivante.

06.1 Méthodologie

Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, nationale, multicentrique, avec suivi longitudinal des patients à 1 an, à partir de données collectées dans le cadre de la cohorte FUN Stroke. Cette cohorte a été mise en place dans le cadre d'une convention établie entre le Ministère de la Santé représenté par le Directeur Général de la Santé et la Société Française Neuro-Vasculaire (SFNV). Cette étude post-inscription est issue de l'exploitation secondaire de données de la cohorte FUN Stroke.

Objectifs

L'objectif principal a été d'évaluer la récupération fonctionnelle post-AVC chez des patients pris en charge en unité neuro-vasculaire (UNV) pour le traitement d'un AVC ischémique en phase aiguë, c'est-à-dire de décrire le pourcentage de patients présentant une récupération fonctionnelle complète à un an, en fonction de leur prise en charge (qu'ils aient été traités par ACTILYSE ou non, ainsi qu'en fonction du délai de prise en charge).

Les objectifs secondaires ont été notamment d'évaluer les résultats fonctionnels à 6 mois et à 12 mois, de décrire les caractéristiques des patients (données sociodémographiques, antécédents), du traitement et du mode de sortie en fin d'hospitalisation en UNV, ainsi que des résultats fonctionnels obtenus au cours de leur séjour hospitalier.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des sujets ont été les suivants :

- Patient présentant un diagnostic d'AVC ischémique confirmé par une imagerie positive (premier AVC ou AVC récidivant) et admis dans une UNV participante ;
- Patient admis directement dans l'UNV (pas de transfert depuis un autre hôpital ou une autre UNV) ;
- Patient ayant suivi un consentement pour un suivi à 6 et 12 mois (le refus d'être recontacté à 6 et 12 mois n'a pas été un motif d'exclusion du patient) ;
- Absence d'hémorragie sous-arachnoïdienne ;
- Absence de tumeur cérébrale ;
- Non- inclusion dans une étude clinique relative à la thrombolyse.

Critères de jugement

La récupération fonctionnelle complète à un an (critère de jugement principal) a été définie comme un score de l'échelle de Rankin modifiée simplifiée (smRSq) égal à 0 ou 1 (handicap nul ou mineur). Le smRSq devait avoir été mesuré après un délai de 360 jours $\pm$ 90 jours à compter de la date de l'AVC.

Les critères secondaires d'évaluation étaient notamment la récupération fonctionnelle à la sortie de l'UNV, la durée moyenne de séjour en UNV, la prise en charge du handicap (résidence en structure spécialisée, besoin d'aide spécifique, nouvelle hospitalisation).

Méthodes d'analyse

La comparabilité des patients thrombolysés et non thrombolysés a été étudiée sur la base de leurs caractéristiques cliniques initiales et les motifs de recours ou non à la thrombolyse.

Les analyses sont descriptives et stratifiées par :

- Thrombolyse et délai de prise en charge (analyse prévue au protocole). Le délai de prise en charge est défini par « l'onset to treatment » (OTT), défini comme :
 - (i) pour les patients thrombolysés, le délai entre le début des symptômes et le début de la thrombolyse
 - (ii) ou pour les patients non thrombolysés, le délai symptômes-imagerie + le délai moyen imagerie-thrombolyse observé chez les thrombolysés
- Thrombolyse et sévérité à l'admission (score NIHSS – analyse non prévue au protocole, décidée par le comité scientifique ultérieurement)
- Thrombolyse et âge (analyse non prévue au protocole, décidée par le comité scientifique ultérieurement)

Déroulement de l'étude

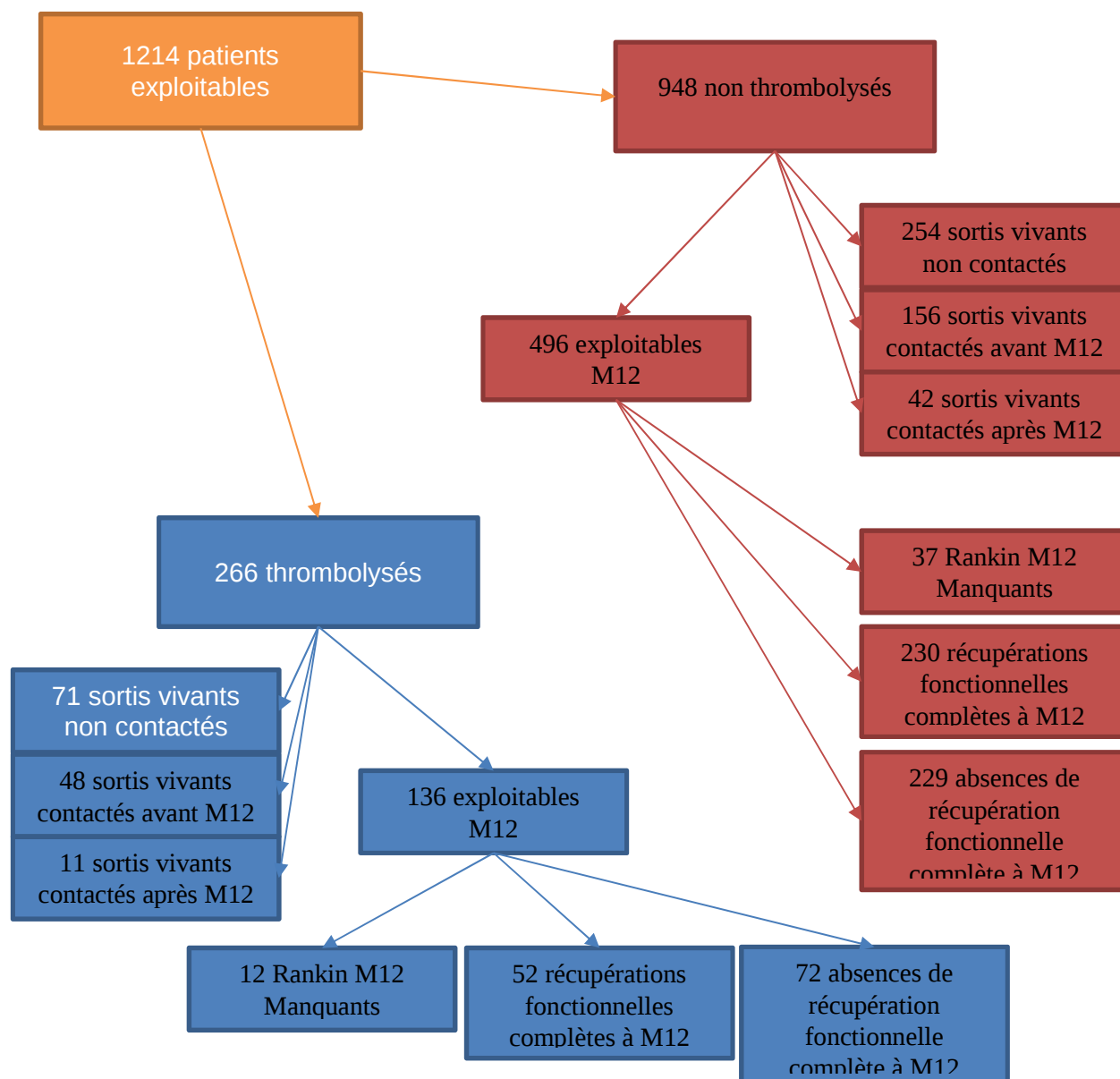
Recrutement des centres : le recrutement des UNV s'est déroulé à partir de mars 2013. Toutes les UNV actives identifiées (n=116) ont été sollicitées. Les UNV ayant accepté de participer à l'étude et inclus au moins un patient sont au nombre de 56 (soit 48 % des UNV).

Inclusion des patients : la période d'inclusion des patients, toutes UNV confondues, s'est déroulée du 01/04/2013 au 31/07/2013. La population exploitable dans le cadre de l'étude post-inscription a été de 1 214 patients ayant présenté un AVC ischémique pris en charge en UNV, dont 266 thrombolysés (22%).

Suivi des patients : à leur sortie, les patients ont fait l'objet de deux contacts téléphoniques, à 6 mois et 12 mois.

A 6 mois, 55% (n=667/1 214) des patients ont été évaluables. A un an, 52 % (n=632/1 214) des patients ont été évaluables : 496 sujets non thrombolysés et 136 sujets thrombolysés. Parmi ces 632 sujets, la récupération fonctionnelle à un an est connue pour 583 patients (Cf. Figure 1).

Figure 1 : Données disponibles sur la récupération fonctionnelle à 1 an.



Parmi les patients thrombolysés (n=266), 136 ont été contactés à un an (M12) ou étaient identifiés comme décédés avant M12. Parmi ces 136 patients, le statut fonctionnel était manquant pour 12 patients. Il existe donc 124 (soit 136-12) patients pour lesquels le statut fonctionnel est connu à un an.

06.2 Résultats

Caractéristiques des patients

Les patients thrombolysés et non thrombolysés ne peuvent pas être considérés comme comparables. En particulier, ils diffèrent par leur circuit, leur délai de prise en charge et la gravité de l'AVC :

- Caractéristiques sociodémographiques et cliniques :

Au total, 51 % des patients thrombolysés (45 % des non thrombolysés) étaient des femmes.

L'âge moyen parmi les patients thrombolysés était de 70,3 ans (69,9 ans chez les non thrombolysés).

- Circuit du patient et délai de prise en charge:

Pour 5 % des patients thrombolysés (16 % des non thrombolysés), la date de début des symptômes n'est pas évaluable. L'appel aux urgences a été fréquent parmi les patients thrombolysés (89 % versus 50 % des non thrombolysés). Le centre 15 est le premier intervenant identifié pour 50 % des patients thrombolysés (27 % des non thrombolysés), le généraliste l'étant pour 13 % d'entre eux (29 % des non thrombolysés).

Le premier lieu de prise en charge des patients thrombolysés a été le plus souvent les urgences (76 % versus 88 % des non thrombolysés), une USINV (11 % versus 4 %) et un service de radiologie (10 % vs 3 %).

Pour les patients pour lesquels l'information est disponible, le délai moyen entre l'AVC et l'imagerie a été de 2h23 pour les thrombolysés alors que ce délai est bien plus long pour les sujets non thrombolysés (17h42). Parmi les patients non thrombolysés, « un hors délai » a été noté dans 60 % des cas comme motif de non thrombolysé, les autres cas correspondant essentiellement à des contre-indications au traitement.

L'IRM a été l'imagerie employée pour 72 % des patients thrombolysés (41 % des non thrombolysés). Parmi les patients thrombolysés pour lesquels l'information est disponible, le délai moyen entre la dernière imagerie et le début de la thrombolysé a été de 43 minutes.

Pour les sujets thrombolysés, le délai de prise en charge (OTT) a été compris dans l'intervalle 0-3h pour 51 % des patients, 3h-4h30 pour 34 % des patients, supérieur à 4h30 pour 5 % des patients, non évaluable pour 5 % des patients, inconnu (donnée manquante) pour les 5 % restants (Cf. tableau 1). Ainsi, 85 % des patients thrombolysés ont un délai entre la dernière imagerie et le début de la thrombolysé inférieur à 4h30. Ainsi, selon cette étude, Actilyse a été utilisé conformément au délai de l'AMM (<4h30) dans 85% des cas.

Ce délai est de 3h03 en moyenne (2h58 en médiane) chez les patients thrombolysés pour lesquels les heures de début de symptômes et de la thrombolysé sont connues.

L'OTT est manquant ou non évaluable pour 43 % des non thrombolysés contre 10 % des thrombolysés (Tableau 1), ceci en raison à la fois d'un plus fort taux de délais non évaluables (16 % versus 5 %) et d'un plus fort taux de valeurs manquantes (28 % versus 5 %).

Tableau 1 : Délai de prise en charge (OTT) chez les sujets thrombolysés ou non

OTT	Sans Actilyse	Avec Actilyse
Effectifs	948	266
Effectifs observés	948 (100 %)	266 (100 %)
Non évaluable	149 (16 %)	14 (5 %)
Jusqu'à 3h	82 (9 %)	135 (51 %)
3h-4h30	103 (11 %)	91 (34 %)
Plus de 4h30	351 (37 %)	13 (5 %)
Manquant	263 (28 %)	13 (5 %)

- Sévérité de l'AVC (Cf. Tableau 2):

Le score de Rankin lors de l'admission est manquant pour 19% des sujets thrombolysés. Le score NIHSS a donc été choisie par le laboratoire pour évaluer la sévérité de l'AVC à l'admission. Celui-ci a été en moyenne de 11 chez les patients thrombolysés (5 chez les non thrombolysés). Les sujets thrombolysés étaient donc dans un état plus grave que les sujets non thrombolysés lors de leur prise en charge.

Les AVC des patients non thrombolysés ont été le plus souvent mineurs (score NIHSS de 0 à 3) :60 % des AAVC non thrombolysés versus 13 % des des AVC thrombolysés).

Les AVC des patients thrombolysés ont été le plus souvent sévères (score NIHSS>10): 46 % des AVC des patients thrombolysés versus 13 % chez les non thrombolysés).

Tableau 2 : Score NIHSS a l'admission

NIHSS	Sans Actilyse	Avec Actilyse
Effectifs de référence	948	266
Moyenne	4,81	10,54
IC 95 %	(4,41 – 5,22)	(9,72 – 11,37)
Médiane	3,00	9,50
Mineur (NIHSS 0-3)	506 (60 %)	32 (13 %)
Modéré (NIHSS 4-10)	227 (27 %)	101 (41 %)
Sévère (NIHSS 11-35)	115 (13 %)	115 (46 %)

Les patients thrombolysés et non thrombolysés n'étant pas comparables, une comparaison directe, même ajustée sur les caractéristiques des patients, serait critiquable. Les résultats de cette étude observationnelle sont donc à prendre avec prudence et sont présentés uniquement pour le critère principal et qu'à titre informatif.

Critère de jugement principal

Le taux de récupération fonctionnelle complète (score de l'échelle de Rankin modifiée simplifiée égal à 0 ou 1) observée à 1 an a été de :

- 42 % pour les patients thrombolysés (n=52/124).
- 50% (n=230/459) pour les patients non thrombolysés.

Critères de jugement secondaires

Séjour en UNV pour les patients thrombolysés :

À la sortie de l'UNV, 43 % des patients ont été en récupération fonctionnelle complète.

La durée moyenne de séjour en USI ou UNV a été de 12 jours.

Une hémorragie intracrânienne symptomatique a été observée chez 7 % des patients bénéficiant d'une thrombolyse.

Suivi à un an pour les patients thrombolysés :

68 % des patients résidaient en structure non médicalisée.

44 % des patients ont déclaré n'avoir besoin d'aucune aide spécifique.

48 % des patients ont déclaré ne pas avoir été réhospitalisés pour une affection aiguë.

06.3 Résumé & discussion

Cette étude descriptive n'a répondu que partiellement à la demande de la Commission de la transparence dans son avis du 5 juillet 2012.

Les données manquantes sont nombreuses et les résultats à 1 an portent sur des effectifs faibles : la récupération fonctionnelle n'est disponible que chez 124/266 sujets thrombolysés et 459/948 sujets non thrombolysés

Les populations de patients thrombolysés et non thrombolysés ne peuvent être considérés comme comparables. Contre-indications mises à part (elles n'étaient explorées qu'en cas de non thrombolyse), les principales différences portent sur la sévérité de l'AVC (score NIHSS) à l'admission et le délai de prise en charge.

En résumé, le pourcentage de récupération fonctionnelle complète à un an chez les patients thrombolysés est de 42% et de 50% chez les sujets non thrombolysés.

On ne dispose pas de la moyenne des différences de score (smRSq) entre l'admission et à 1 an. Ce score ne reflète donc pas l'évolution clinique des patients.

Chez les patients thrombolysés, ces pourcentages de récupération fonctionnelle complète à la sortie de l'UNV et à 6 mois ont été respectivement de 43 % et 44 %.

Le taux de récupération fonctionnelle complète observée à un an a été de 42% en cas de thrombolyse dans les 3 premières heures après le début des symptômes (N=27/64) et de 46% chez les patients thrombolysés entre 3h et 4h30 (N=18/39).

Pour rappel dans l'essai ECASS III ayant évalué l'effet l'altéplase par rapport au placebo à la phase aiguë de l'AVC ischémique dans la fenêtre thérapeutique 3 à 4h 30, le taux de récupération fonctionnelle complète à 3 mois a été de 52 % parmi les patients thrombolysés entre 3 à 4h30 et 45,2 % dans le groupe placebo.

En conclusion, en raison des incertitudes citées ci-dessus, ces résultats de cette étude observationnelle ne doivent être considérés qu'à titre indicatif et interpréter qu'avec une extrême prudence.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La prise en charge de l'AVC ischémique est une urgence diagnostique et thérapeutique. La prise en charge précoce de l'AVC (alerte, phase pré-hospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) a fait l'objet en mai 2009 de recommandations de bonne pratique par la HAS⁴ et d'une circulaire de la DGS⁵ afin d'améliorer l'accès des patients éligibles au traitement dans le cadre des modalités d'organisation des filières de prise en charge des urgences neuro-vasculaires (incluant notamment la télémedecine). L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire.

L'altéplase a démontré son efficacité dans le traitement très précoce jusqu'à 4h30 après la survenue des symptômes de l'AVC. Le traitement doit être administré dans un délai maximal de 4h30 après l'apparition des symptômes d'AVC. Plus l'administration d'altéplase est précoce, plus la probabilité d'une efficacité clinique est élevée. Au-delà de 4h30, l'altéplase n'a pas démontré de bénéfice clinique et ne doit donc pas être administré. Les patients doivent satisfaire à des critères stricts, en particulier l'exclusion d'une hémorragie intracrânienne.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 5 juillet 2012.

¹ Ringleb et al. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. 2008

² Zoppo G et al. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke with Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2009;40:2945-48.

³ Waedlaw JM et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke : an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2364-72.

⁴ Haute Autorité de Santé (HAS). Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) – Recommandations de bonne pratique. Mai 2009.

⁵ Circulaire N°DGOS/R4/R3/PF3/2012/106 du 6 mars 2012 relative à l'organisation des filières régionales de prise en charge des patients victimes d'accident vasculaire cérébral (AVC).