



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

4 juillet 2012

**ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable**

**Flacon de 10 mg (CIP : 557 184-2)**

**Flacon de 20 mg (CIP : 558 529-3)**

**Flacon de 50 mg (CIP : 558 530-1)**

**Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE**

altéplase

code ATC : B01AD02 (antithrombotiques)

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

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle): 11 avril 1991

Date de l'extension d'indication: 27 février 2012

Motif de la demande : 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.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1 CONTEXTE

L'altéplase est un antithrombotique administré en perfusion. ACTILYSE est notamment indiqué dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë. Son utilisation ne pouvait se faire que de 0 à 3 h après l'apparition des symptômes d'AVC. En effet, il n'avait démontré son efficacité que dans cette fenêtre de temps. Cette fenêtre a été augmentée jusqu'à 4h30 dans la nouvelle AMM.

## 2 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 2.1. Principe actif

Altéplase

### 2.2. Indications

« 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.

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 termes de morbi-mortalité dans cette indication.

Traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans le délai des **4h30 (au lieu de 3h dans l'indication précédente)** suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques appropriées d'imagerie (par exemple, tomographie 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. »

### 2.3. 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 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. »

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2012)

B	: Sang et organes hématopoïétiques
B01	: Antithrombotiques
B01A	: Antithrombotiques
B01ADD	: Enzymes
B01AD01	: altéplase

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

Note : Etant donné qu'il n'y a pas de comparateur dans cette fenêtre thérapeutique, la comparaison ne peut se faire que versus placebo.

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les données cliniques suivantes qui ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'altéplase dans le traitement de l'AVC ischémique :

- une étude versus placebo (ECASS III) réalisée chez des patients avec un AVC ischémique et traités par altéplase dans un délai de 3h à 4h30 après les premiers symptômes de l'AVC,
- une étude observationnelle (SITS-ISTR) réalisée chez des patients avec un AVC ischémique, thrombolysés dans les 3 premières heures ou dans un délai entre 3h et 4h30,
- une analyse groupée effectuée à partir des données disponibles d'études de phase III réalisées avec altéplase. Elle avait pour but d'étudier la relation l'intervalle de temps entre le début des symptômes et la thrombolyse et l'efficacité du traitement.

Le laboratoire a également fourni des données de pharmacovigilance ainsi que les résultats de l'étude SITS-MOST qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'ACTILYSE chez des patients avec un AVC ischémique d'intensité légère à modérée, thrombolysés dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes. Cette étude ne concerne pas l'allongement du délai d'administration d'ACTILYSE dans le délai au delà de 3h après l'apparition des symptômes de l'AVC. Elle n'est donc pas présentée.

### 4.1. Efficacité

#### 4.1.1 Etude ECASS III <sup>1</sup>

##### Objectif

L'objectif d'ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study III) était de démontrer la supériorité de l'altéplase versus placebo en termes de récupération de l'autonomie à 3 mois chez des patients adultes avec un AVC ischémique et bénéficiant d'un traitement par altéplase entre 3 et 4 heures 30 suivant l'apparition des premiers symptômes d'infarctus cérébral.

Note : cette étude a été réalisée à la demande de l'EMA.

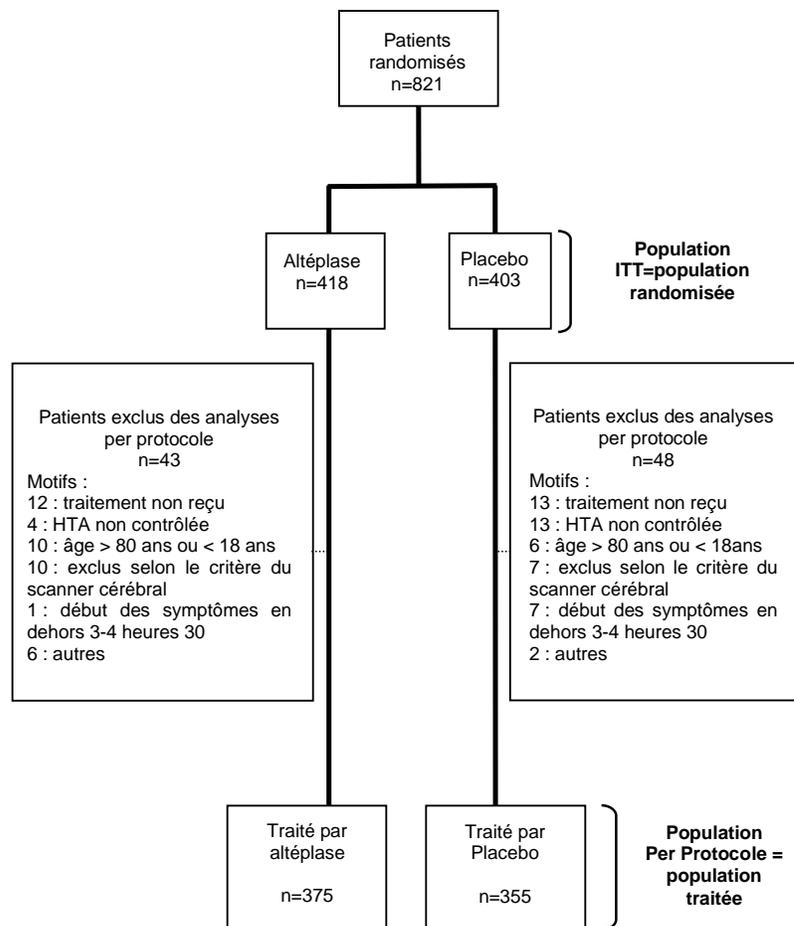
##### Méthodologie :

Il s'agit d'une étude prospective de phase III européenne (19 pays dont la France, avec 14 centres sur 130, et 104 patients randomisés en France soit 12,7% du total). Elle est randomisée (par bloc de 4, stratifié sur le centre) en 2 groupes parallèles (altéplase ou placebo) et en double aveugle.

---

<sup>1</sup> Hacke W et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. The New England Journal of Medicine 2008; 359(13):1317-1329

## Schéma de l'étude :



Les patients ont été examinés 1 heure puis 2 heures après la fin de la thrombolyse et à 24 heures, puis au 7<sup>ème</sup>, 30<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> jours post-thrombolyse.

## Critères de jugement :

Le critère principal de jugement est la proportion de patients avec une autonomie fonctionnelle complète à 3 mois, définie par un score de l'échelle de Rankin modifiée (mRS)<sup>2</sup> égal à 0 ou 1 (pas d'incapacité fonctionnelle résiduelle en dehors des symptômes) parmi les patients avec un AVC ischémique ayant bénéficié d'une thrombolyse entre 3 heures et 4 heures 30 après le début des symptômes de l'AVC.

Parmi les critères secondaires d'efficacité ont été évalués :

- Un critère composite d'autonomie qui évalue les différentes déficiences résiduelles d'un AVC et dénombre les patients avec un niveau de récupération fonctionnelle et neurologique post-thrombolyse maximale, avec un score mRS  $\leq 1$ , un indice de Barthel<sup>3</sup>  $\geq 95$ , un score NIHSS<sup>4</sup>  $\leq 1$ , et un score de Glasgow<sup>5</sup> de 1,

<sup>2</sup> L'échelle de Rankin modifiée est une échelle servant à évaluer le niveau d'autonomie, de 0 (patient asymptomatique, sans handicap) à 5 (handicap majeur), le décès étant coté mRS 6.

<sup>3</sup> Indice mesurant l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne allant de 0 (dépendance totale) à 100 (autonomie complète) dans les activités de la vie quotidienne

<sup>4</sup> National Institute of Health Stroke Score : échelle servant à évaluer l'état neurologique les patients ayant un AVC à la phase aiguë allant de 0 (état neurologique normal) à 42

<sup>5</sup> Échelle de gravité séquellaire, de handicap et de devenir fonctionnel allant de 1 (retour à la vie normale) à 4 (état végétatif chronique ou état pauci relationnel)

- La répartition des patients selon les sept niveaux du score de l'échelle de Rankin modifiée mRS à 3 mois,
- La proportion de patients avec une hémorragie intracrânienne selon l'investigateur et selon un comité de neurologues,
- La proportion de patients avec une hémorragie intracrânienne symptomatique (HICS),
- La mortalité à 3 mois.

Afin de détecter les hémorragies intracrâniennes, tous les patients ont eu un scanner cérébral ou une IRM 24 heures après la thrombolyse, puis au 7<sup>ème</sup> jour, au 30<sup>ème</sup> jour et en cas de suspicion clinique de HICS. Les imageries des scanners et des IRM ont été revus en aveugle par un comité de neurologues.

#### Taille de l'échantillon :

Un nombre de sujets nécessaire de 800 (400 dans le groupe altéplase et 400 dans le groupe placebo) a été calculé pour détecter un odds-ratio de 1,4 sur le critère principal avec une puissance de 90% et un risque alpha de 0,05.

Le nombre de patients inclus a été de 821 ; 418 dans le groupe altéplase et 403 dans le groupe placebo.

#### Critères d'inclusion et non-inclusion

Les patients devaient être adultes, âgés de moins de 80 ans, avec un diagnostic d'AVC ischémique ayant entraîné brutalement un déficit neurologique<sup>6</sup> persistant depuis 30 minutes sans amélioration. Après exclusion à l'aide d'un scanner cérébral (ou dans quelques cas à l'IRM) d'une hémorragie intracrânienne, les patients dont le début des symptômes survenait entre 3 heures et 4 heures 30 ont été thrombolysés.

N'ont pas été inclus les patients, dont le début des symptômes était inconnu, ou avec une contre-indication à la thrombolyse comme un état neurologique très altéré, une crise convulsive au début de l'AVC, un antécédent d'AVC au cours des 3 derniers mois, une prise de traitement anticoagulant oral ou par voie IV.

Les patients ne devaient pas avoir subi de chirurgie majeure ou de traumatisme sévère au cours des 3 derniers mois. Ces contre-indications sont identiques à celles du RCP excepté pour le délai d'administration.

#### Traitements

La thrombolyse a été réalisée en utilisant l'altéplase IV à la posologie de 0,9 mg/kg (sans dépasser la dose maximale de 90 mg) ou un placebo. Un bolus initial de 10 % de la dose totale était administré (dans les 2 premières minutes) puis 5 minutes après et, en l'absence de réaction allergique, le reste du traitement était administré en perfusion intraveineuse sur 60 minutes. Il s'agit de la posologie recommandée par l'AMM, excepté pour le délai d'administration du produit qui a eu lieu entre 3h et 4h30 au lieu de 0 à 3h.

Aucun autre traitement thrombolytique n'était autorisé (urokinase ou streptokinase). L'héparine intraveineuse n'était pas autorisée au cours des 24 premières heures.

#### Caractéristiques des patients

Les patients inclus (821) ont été randomisés dans l'un des 2 groupes de traitement dont 104 (12,7 %) en France.

Les taux de patients exclus du fait d'une violation de protocole étaient équilibrés entre les deux groupes : altéplase (10,3 %) et placebo (11,9 %) ; principalement en raison d'une absence de traitement (25 patients), d'hypertension artérielle non contrôlée (17 patients) et d'un âge >80 ans ou < 18 ans (16 patients).

<sup>6</sup> Aphasie, déficit moteur, troubles des fonctions supérieures ou de la vision

Les caractéristiques des patients thrombolysés étaient globalement équilibrées entre les 2 groupes. La proportion hommes/femmes était de 1,5. La moyenne d'âge était de 65 ans. Au moment de la survenue de l'AVC, 30 % des patients étaient fumeurs. La majorité des patients (86 %) étaient thrombolysés entre 3h30 et 4h30 après le début des symptômes. Les groupes étaient comparables à l'inclusion sauf pour le NIHSS médian (9 pour le groupe altéplase et 10 pour le groupe placebo) et pour les antécédents d'AVC (7,7% dans le groupe altéplase et 14,1% dans le groupe placebo).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT) :

	Altéplase (n = 418)	Placebo (n = 403)
Hommes	264 (63,2)	231 (57,3)
Age [ans] (n = 820) :	64,9 (± 12,2)	65,6 (± 11,0)
< 50	53 (12,7)	41 (10,2)
51-60	80 (19,1)	75 (18,6)
61-70	124 (29,7)	117 (29,0)
71-80	151 (36,1)	164 (40,7)
>80	10 (2,4)	5 (1,2)
Délai début des symptômes- thrombolysé (n = 794)		
[3 h-3,5 h[	40 (9,6)	42 (10,4)
[3,5 h-4 h[	191 (45,7)	193 (47,9)
[4 h-4,5 h[	174 (41,6)	148 (36,7)
> 4,5 h	1 (0,2)	5 (1,2)
NIHSS:	10,7 (± 5,6)	11,6 (± 6,0)
0-9	215 (51,44)	190 (47,15)
10-19	166 (39,71)	161 (39,95)
20- ≤ 25	37 (8,85)	52 (12,90)

Les données sont exprimées soit en nombre de patients (%), soit en moyenne (± écart type)  
Deux patients ont arrêté prématurément l'étude en raison du retrait de leur consentement.

### Résultats :

#### Critère principal :

L'altéplase a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de récupération complète de l'autonomie fonctionnelle à 3 mois. La proportion de patients ayant eu un AVC ischémique thrombolysés entre la 3<sup>ème</sup> heure et au plus tard 4 heures 30 après le début des symptômes et ayant récupéré une autonomie complète, a été de 52,4 % dans le bras altéplase et de 45,2 % dans le bras placebo (OR=1,34 [1,02-1,76], p = 0,038), soit un gain de la récupération complète de l'autonomie fonctionnelle à 3 mois de 7,2 %.

Tableau 2 : Proportion de patients avec une récupération complète de l'autonomie fonctionnelle (mRS<sub>≤1</sub>) à 3 mois :

Patients avec autonomie complète à 3 mois	Altéplase N (%)	Placebo N (%)	Différence p
Population ITT	219/418 (52,4)	182/403 (45,2)	(7,2) 0,038
Population PP	206/375 (54,9)	161/355 (45,4)	(9,6) 0,009

Les données sont exprimées en nombre de patients n/N (%)  
ITT : analyse des résultats en intention de traiter  
PP : analyse des résultats per protocole

### Critères secondaires :

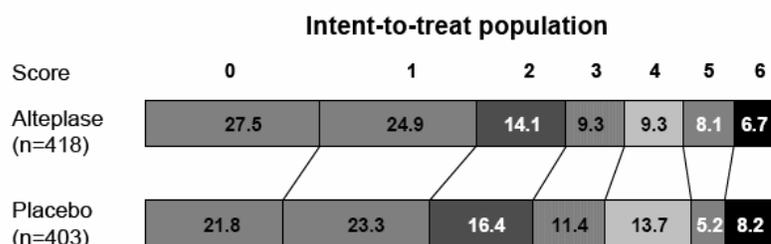
La récupération fonctionnelle et neurologique à 3 mois, selon la définition du critère composite d'autonomie (selon mRS, indice de Barthel, score NIHSS et de Glasgow) a été significativement plus importante chez les patients traités par altéplase (OR = 1,28 [1,00 - 1,65] ; p = 0,0481) que chez les patients recevant le placebo.

Tableau 3 : Eléments du critère composite :

	Altéplase N (%)	Placebo N(%)	OR [IC95 %]	p
mRS ≤ 1	219 (52,4)	182 (45,2)	1,34 [1,02 - 1,76]	0,038
Indice de Barthel ≥ 95	265 (63,4)	236 (58,6)	1,23 [0,93 - 1,62]	0,155
NIHSS ≤ 1	210 (50,2)	174 (43,2)	1,33 [1,01 - 1,75]	0,042
Glasgow = 1	213 (51,0)	183 (45,4)	1,25 [0,95 - 1,64]	0,111

Répartition des patients en fonction du score mRS à 3 mois :

Le pourcentage de patients avec une récupération fonctionnelle complète (avec un score mRS de 0 ou 1) a été plus élevé dans le groupe altéplase que dans le groupe placebo.



### Conclusion

L'étude ECASS III a montré un bénéfice clinique modeste de l'altéplase par rapport au placebo à la phase aiguë de l'AVC ischémique dans la fenêtre thérapeutique 3 à 4h 30, en termes de récupération complète de l'autonomie fonctionnelle (critère pertinent d'évaluation). A 3 mois, la proportion de patients avec une issue favorable de son AVC a été plus importante dans le bras altéplase administré 3h à 4 h30 après le début des symptômes d'infarctus cérébral que dans le groupe placebo : 52,4% ont eu une récupération complète de leur autonomie fonctionnelle versus 45,2 % dans le groupe placebo, soit un gain relatif de 7,2 % de patients supplémentaires. Il n'existe pas de données au delà de 3 mois.

#### 4.1.2 Analyse groupée<sup>7</sup>

##### Objectifs et méthodologie

Cette analyse a été effectuée à partir des données disponibles de 8 études de phase III réalisées avec altéplase (ECASS I, II, III, ATLANTIS A et B, NINDS et EPITHET). Elle avait pour but d'étudier la relation entre l'efficacité du traitement et l'intervalle de temps entre le début des symptômes et la thrombolyse.

L'ensemble des études cliniques, contrôlées versus placebo, évaluant l'altéplase dans le traitement de l'AVC en phase aiguë, ont été regroupées pour cette analyse à l'exception d'un essai sur 27 patients et d'un essai clinique d'imagerie en cours et non publié (36 patients recrutés/80 prévus) au moment de l'analyse groupée et ayant des critères d'évaluation différents.

##### Critères de jugement

Les critères de jugement de l'analyse groupée ont été la proportion de patients avec une autonomie fonctionnelle complète à 3 mois (mRS ≤ 1), la proportion de patients avec une hémorragie intracrânienne symptomatique à 3 mois et la mortalité à 3 mois.

Un neuroradiologue a revu tous les scanners cérébraux réalisés dans les 36 heures après la thrombolyse des patients avec une hémorragie intracrânienne symptomatique ou non, à l'exception de ceux de l'étude EPITHET qui avait son propre « comité d'adjudication ».

##### Critères d'inclusion et de non-inclusion dans les études de cette analyse

A l'exception de l'étude EPITHET, les 6 autres études n'ont inclus que les patients ayant un diagnostic clinique définissant l'heure de début de l'AVC et un scanner cérébral afin d'exclure une hémorragie intracrânienne. Dans l'étude EPITHET, seule une IRM était réalisée, les patients avec une heure inconnue d'apparition des symptômes n'étaient pas inclus.

Les principales différences des critères de non inclusion sont présentées dans le tableau 13.

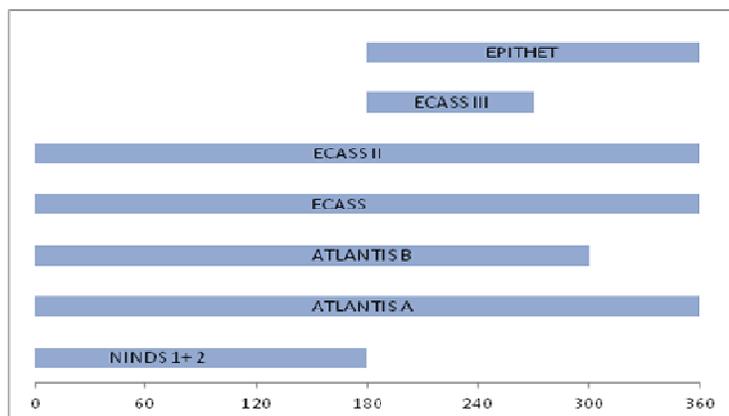
Tableau 13 : Critères de non-inclusion

Etude	Age	Sévérité de l'AVC	Symptômes
ECASS III	≤ 18 ans ou ≥ 80 ans	NIHSS > 25	Toute hémorragie intracrânienne aiguë Tout signe d'infarctus majeur > 33% du territoire de l'artère cérébrale moyenne
ECASS II et I	≤ 18 ans ou ≥ 80 ans	SSS (Scandinavian Stroke Score) > 50 Hémiplégie dense ou déviation forcée des yeux	
ATLANTIS A et B	≤ 18 ans ou ≥ 80 ans	NIHSS < 4 Hémiplégie dense ou déviation forcée des yeux	
NINDS	≤ 18 ans	Tout score NIHSS	Toute hémorragie intracrânienne aiguë
EPITHET	≤ 18 ans	NIHSS < 4 et mRS pré-AVC > 2	Toute hémorragie intracrânienne aiguë Tout signe d'infarctus majeur > 33% du territoire de l'artère cérébrale moyenne

<sup>7</sup> Lees K et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet 2010; 375: 1695-1703.

La fenêtre thérapeutique autorisée pour l'administration des produits diffère selon les études : elle varie de 0 à 6 heures après l'apparition des symptômes.

Fenêtre thérapeutique étudiée (temps en minutes)



### Traitements

La thrombolyse était réalisée avec l'altéplase à la posologie de 0,9 mg/kg (sans dépasser la dose maximale de 90 mg) excepté dans l'étude ECASS I où la dose a été de 1,1 mg/kg (sans dépasser la dose maximale de 100 mg). Dans l'ensemble des études, un bolus initial de 10 % de la dose totale était administré dans la 1<sup>ère</sup> minute) puis le reste du traitement était administré pendant 1h.

### Statistiques

L'analyse du score de l'échelle de Rankin modifiée ( $mRS \leq 1$ ), la mortalité et l'incidence des hémorragies intracrâniennes a été réalisée à l'aide de régressions logistiques multivariées avec un ajustement sur des variables pronostiques. La distribution du score de l'échelle de Rankin modifiée en fonction du délai d'administration d'altéplase a été analysée selon le test de Cochran Mantel Haenszel sans ajustement sur les variables pronostiques.

### Gestion des données manquantes

Chaque essai comportait une ou plusieurs données manquantes de patients lors de l'évaluation à 3 mois (de 11 à 83 patients selon les études). Si l'état vital du patient était inconnu ou si aucune donnée individuelle post-état initial avant 90 jours n'avait pas été renseignée, la plus mauvaise valeur du score de l'échelle de Rankin modifiée, de l'indice de Barthel, ou du score NIHSS était imputée.

### Caractéristiques des patients

Au total, les données de 3 670 patients ont été regroupées. Les caractéristiques des patients thrombolysés étaient équilibrées entre les 2 groupes et sont similaires à celles de la population de l'étude SITS-ISTR. L'âge médian était de 68 ans, 40% des patients étaient des femmes et le score NIHSS médian était de 11.

Tableau 14 : Caractéristiques des patients

	Altéplase (n = 1 850)	Placebo (n = 1 820)	Total (N=3 670)
Hommes (%)	1 109 (60)	1 090 (60)	2 199 (60)
Age moyen (± écart type)	66 (12)	66 (11)	66 (12)
Délai moyen symptômes- thrombolyse [min] (± écart type)	233 (72)	232 (73)	233 (72)
NIHSS			
Score médian [IC 95%]	11 [7-16]	11 [7-16]	11 [7-16]
0-90 min	15 [10-20]	15 [10-19]	15 [10-19]
91-180 min	11 [7-18]	13 [9-19]	13 [8-18]
181-270 min	10 [7-15]	11 [7-16]	10 [7-15]
271-360 min	10 [7-16]	10 [7-16]	10 [7-15]
Antécédent N(%)			
AVC	262 (14)	277 (15)	539 (15)
Hypertension artérielle	1 055 (57)	1 034 (57)	2 089 (57)
Fibrillation atriale	345 (19)	345 (19)	690 (19)

Les données sont exprimées soit en nombre de patients (%), soit en moyenne (± écart type) ou médiane [IC95%]

L'intervalle de temps médian entre l'apparition des symptômes et la thrombolyse a été de 240 minutes [180-284].

### Résultats

- Récupération fonctionnelle à 3 mois

Le bénéfice en termes de récupération de l'autonomie complète (mRS ≤ 1) est plus important entre 1 heure 30 et 3 heures : 41,9% dans le bras altéplase vs 28,9% dans le bras placebo (OR = 1,64 [1,12-2,40], p=0,011).

La récupération de l'autonomie complète (mRS ≤ 1) est également plus élevée avec l'altéplase entre 3 heures et 4 heures 30 :44,6 vs 37,7% dans le groupe placebo (OR=1,34 [1,06-1,68], p=0,013).

Tableau 15 : Récupération complète (mRS ≤ 1) à 3 mois

	Altéplase	Placebo	OR	p
0 – 1h30	67-161 (41,6%)	44/151 (29,1%)	2,55 [1,44-4,52]	0,001
1h30- 3h	127/303 (41,9%)	91/315 (28,9%)	1,64 [1,12-2,40]	0,011
3h – 4h30	361/809 (44,6%)	306/811 (37,7%)	1,34 [1,06-1,68]	0,013
4h30 – 6h	215/575 (37,4%)	193/542 (35,6%)	1,22 [0,92-1,61]	0,162

L'analyse de la relation entre l'efficacité du traitement et le délai entre l'apparition des symptômes et le traitement fibrinolytique montre que le bénéfice diminue avec le délai d'administration d'altéplase mais reste significatif jusqu'à 4 heures 30. Au-delà de 4h30, la différence entre l'altéplase et le placebo n'est plus significative.

### Conclusion :

L'analyse groupée de différentes études ayant évalué l'altéplase versus placebo montre une différence en faveur de l'altéplase en termes de récupération fonctionnelle à 3 mois lorsqu'il est administré dans un délai inférieur à 4h30 après l'apparition des symptômes. Au delà de ce délai aucune différence n'est observée.

Ces résultats sont à prendre avec prudence car les études ont évalué différents critères principaux, les posologies de l'altéplase n'étaient pas identiques dans toutes les études et les critères d'inclusion ont également différé selon les études. Compte tenu de la multiplicité des tests statistiques réalisés, il existe un risque de faux positifs en l'absence d'ajustement

du seuil de significativité. De plus on ne dispose pas d'analyse de sensibilité. Ce type d'analyse *post hoc* est donc de nature exploratoire.

## 4.2. Tolérance :

### 4.2.1 Etude ECASS III<sup>8</sup>

Les données de tolérance de cette étude versus placebo sont les suivants.

- Evénements indésirables :

La proportion de patients avec un événement indésirable (EI) a été similaire dans les 2 groupes : 78,2 % pour l'altéplase et 79,2 % pour le placebo.

Tableau 4 : Evénements indésirables :

	Altéplase N (%)	Placebo N (%)
Patients ayant eu au moins un EI	327 (78,2)	319 (79,2)
EI considérés comme reliés au traitement	100 (23,9)	28 (6,9)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	3 (0,7)	1 (0,2)
EI graves	105 (25,1)	99 (24,6)
Décès*	32 (7,7)	34 (8,4)

\* Décès avant le 90<sup>ème</sup> jour : altéplase (n = 28) et placebo (n = 31)

Les 5 événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées, constipation, fièvre, dépression et insomnie.

Tableau 5 : Type d'événements indésirables (incidence > 5 %) :

	Altéplase N (%)	Placebo N (%)
Patients ayant eu au moins un EI	327 (78 ,2)	319 (79 ,2)
Céphalée	61 (14 ,6)	71 (17 ,6)
Constipation	54 (12 ,9)	58 (14 ,4)
Fièvre	47 (11 ,2)	55 (13 ,6)
Dépression	43 (10 ,3)	40 (9 ,9)
Insomnie	37 (8 ,9)	27 (6 ,7)
Infections des voies urinaires	34 (8 ,1)	36 (8 ,9)
Hypertension	31 (7 ,4)	35 (8 ,7)
Vomissements	30 (7 ,2)	31 (7 ,7)
Hémorragie intracrânienne	30 (7 ,2)	13 (3 ,2)
Hypercholestérolémie	24 (5 ,7)	27 (6 ,7)
Hypokaliémie	20 (4 ,8)	26 (6 ,5)
Nausées	15 (3 ,6)	25 (6 ,2)
Agitation	21 (5 ,0)	23 (5 ,7)
Hypotension	15 (3 ,6)	23 (5 ,7)
Pneumonie	16 (3 ,8)	22 (5 ,5)
Fibrillation atriale	22 (5 ,3)	20 (5 ,0)

<sup>8</sup> Hacke W et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. The New England Journal of Medicine 2008; 359(13):1317-1329

- Evénements indésirables graves :

La proportion de patients ayant eu un événement indésirable grave (EIG) est similaire entre les 2 groupes (altéplase: 25,1 % vs placebo : 24,6 %).

Les EIG les plus fréquemment rapportées ont été les œdèmes cérébraux, les AVC et les pneumonies.

Tableau 6 : Evénements indésirables graves (incidence > 1 %)

	Altéplase N (%)	Placebo N (%)
Patients ayant eu au moins un EIG	105 (25,1)	99 (24,6)
Œdème cérébral	9 (2,2)	4 (1,0)
AVC	8 (1,9)	15 (3,7)
Pneumonie	6 (1,4)	9 (2,2)
Coma	6 (1,4)	6 (1,5)
Hémorragie cérébrale	6 (1,4)	3 (0,7)
Sténose carotidienne	6 (1,4)	2 (0,5)
Embolie pulmonaire	6 (1,4)	6 (1,5)
Transformation hémorragique de l'AVC	5 (1,2)	3 (0,7)
Thrombose veineuse profonde	5 (1,2)	2 (0,5)
Hémorragie intracrânienne	5 (1,2)	1 (0,2)
AVC ischémique	4 (1,0)	6 (1,5)
Insuffisance cardiaque	4 (1,0)	5 (1,2)
IDM	4 (1,0)	2 (0,5)

Quatre patients ont arrêté le traitement en raison d'un EI après avoir reçu le bolus initial : 1 patient ayant reçu le placebo et avec une hématomèse, et 3 patients thrombolysés par altéplase : 2 avec une gingivorrhagie et 1 du fait de l'aggravation subite de l'AVC sans rapport avec une hémorragie intracrânienne.

- Hémorragies intracrâniennes et œdèmes cérébraux :

Le nombre de patients ayant eu une hémorragie intracrânienne<sup>9</sup> selon l'investigateur est plus du double avec l'altéplase (16,5%) qu'avec le placebo (7,4%).

A l'imagerie cérébrale (scanner cérébral ou IRM cérébrale) selon le comité de neurologues, les hémorragies intracrâniennes étaient de 27 % dans le groupe altéplase et 17,6 % dans le groupe placebo.

Les pourcentages de patients avec une hémorragie intracrânienne symptomatique (HICS) selon la définition<sup>10</sup> dans cette étude, étaient de 2,4 % (10/418) dans le groupe altéplase versus 0,2 % (1/403) dans le groupe placebo.

Le nombre de patients ayant eu un œdème cérébral est similaire entre les deux groupes : 14 avec altéplase versus 11 sous placebo (3,3% versus 2,7%).

<sup>9</sup> Hémorragie intracrânienne ou hémorragie cérébrale ou transformation hémorragique de l'AVC ou infarctus cérébral hémorragique ou hématome intracrânien ou hémorragie sous-arachnoïdienne

<sup>10</sup> Saignement cérébral ou intracrânien en rapport avec une altération de l'état neurologique défini par l'augmentation, sur l'échelle NIHSS d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion

Tableau 7 : Hémorragies intracrâniennes et œdèmes cérébraux :

	Altéplase N (%)	Placebo N (%)
HIC selon l'investigateur	69 (16,5)	30 (7,4)
HIC à l'imagerie selon le comité de neurologues	113 (27,0)	71 (17,6)
HIC symptomatique (HICS)	10 (2,4)	1 (0,2)
Œdème cérébral	14 (3,3)	11 (2,7)

Commentaires :

Le nombre de HICS dépend de la définition adoptée dans l'étude. La définition de l'étude ECASS III est différente de celle des études précédentes réalisées avec ACTILYSE.

Définition d'hémorragie intracrânienne symptomatique :

- de l'étude ECASS II : hémorragie cérébrale associée à une détérioration neurologique (augmentation, sur l'échelle NIHSS, d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion ou par rapport au meilleur état neurologique des 7 premiers jours) ou conduisant au décès du patient, ou hémorragie cérébrale associée à une aggravation du NIHSS  $\geq$  4 points ;
- de l'étude SITS-MOST : hémorragie parenchymateuse de type 2 (infiltration sanguine occupant plus de 30 % du volume de l'infarctus) visualisée au scanner cérébral effectué entre 22 et 36 heures post-thrombolyse, associée à une détérioration neurologique (augmentation, sur l'échelle NIHSS, d'au moins 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion ou par rapport au meilleur [valeur NIHSS la plus basse] état neurologique des 24 premières heures) ou conduisant au décès du patient ;
- de l'étude NINDS : hémorragie cérébrale associée à une détérioration neurologique (NIHSS  $\geq$  1) ou conduisant au décès dans les 7 jours, ou hémorragie cérébrale non visualisée sur la première imagerie cérébrale associée à une détérioration neurologique.

Tableau 8 : Pourcentage d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques selon les différentes définitions adoptées dans les études

HICS	Altéplase (%)	Placebo (%)
définition ECASS III	2,4	0,2
définition ECASS II	5,3	2,2
définition SITS-MOST	1,9	0,2
définition NINDS	7,9	3,5

- Décès :

Au total, 66 patients (8 %) sont décédés. La mortalité à 7 jours et à 3 mois est similaire dans les 2 groupes.

Tableau 9 : Mortalité :

	Altéplase N (%)	Placebo N (%)
N	418	403
Mortalité sur 3 mois	32 (7,7)	34 (8,4)
Mortalité sur 7 jours	12 (2,9)	13 (3,2)

La répartition des causes de décès est similaire dans les deux groupes. Les décès ont été plus fréquemment rapportés dans les SOC « Affection du système nerveux », « affections cardiaques » et « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales ». Les 2 principales causes de décès sont les œdèmes cérébraux et les AVC.

### Conclusion

Environ un quart des patients traités par altéplase ou recevant le placebo ont eu un événement indésirable grave. La proportion de patients avec une hémorragie intracrânienne symptomatique (quelque soit la définition) a été plus importante dans le groupe altéplase que dans le groupe placebo. La mortalité a été de fréquence similaire entre le groupe altéplase (7,7%) et le groupe placebo (8,4% à 3 mois).

#### **4.2.2 Analyse groupée**

Parmi les critères de jugement de l'analyse groupée, les hémorragies intracrâniennes symptomatiques et la mortalité ont été évaluées.

##### - Hémorragies intracrânienne symptomatiques

L'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques est augmentée lorsque l'altéplase est administré plus de 3 heures après l'apparition des symptômes.

Tableau 16 : Hémorragies intracrâniennes symptomatiques

	Altéplase	Placebo	OR	p
0-1h30	57/161 (35,4%)	44/151 (29,1%)	1,38 [0,83-2,31]	0,216
1h30 – 3h	104/303 (34,3%)	104/315 (33,0%)	1,19 [0,82-1,79]	0,354
3h – 4h30	245/809 (30,3%)	175/811 (21,6%)	1,67 [1,31-2,03]	<0,0001
4h30 – 6h	196/576 (34,0%)	118/542 (21,8%)	2,00 [1,50-2,66]	<0,0001
0-6h	602/1850 (32,5%)	441/1820 (24,2%)	1,60 [1,37-1,87]	<0,0001

##### - Mortalité à 3 mois

Les résultats ne montrent pas de baisse de mortalité avec l'altéplase par rapport au placebo.

Tableau 17 : Mortalité

	Altéplase	Placebo	OR*	p
0-1h30	30/161 (18,6%)	31/151 (20,5%)	0,78 [0,41-1,48]	0,440
1h30 – 3h	51/303 (16,8%)	49/315 (15,6%)	1,13 [0,70-1,82]	0,608
3h – 4h30	89/809 (11,0%)	82/811 (10,1%)	1,22 [0,87-1,71]	0,251
4h30 – 6h	86/576 (15,0%)	55/542 (10,2%)	1,49 [1,00-2,21]	0,050
0-6h	257/1850 (13,9%)	217/1820 (11,9%)	1,19 [0,96-1,47]	0,108

\* OR : Odds ratio [IC 95%]

### Conclusion

Cette différence s'effectue au détriment d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques qui sont plus fréquentes dans le délai (3h-4h30) sous altéplase (30%) que sous placebo (22%).

La mortalité à 3 mois n'est pas modifiée quelque soit le délai d'administration d'ACTILYSE.

### 4.2.3 Etude SITS-ISTR<sup>11</sup>

#### Objectif :

Cette étude est issue du registre (Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register). Elle avait pour objectif d'évaluer en pratique courante la tolérance (critère principal) et l'efficacité d'ACTILYSE chez des patients avec un AVC ischémique thrombolysés entre 3 heures et 4 heures 30 après le début des symptômes par rapport à des patients ayant reçu ACTILYSE dans les 3 premières heures.

Cette étude a permis d'évaluer la tolérance d'ACTILYSE en conditions réelles d'utilisation.

#### Méthodologie :

Il s'agit d'une étude multicentrique observationnelle de phase IV ouverte. Elle a concerné 700 centres dans 36 pays (dont 25 pays en Europe et 11 centres en France). L'analyse a porté sur les patients inclus dans le registre entre le 25 décembre 2002 et le 15 novembre 2007.

#### Critères de jugement :

Les critères principaux sont les hémorragies intracrâniennes et la mortalité à 3 mois.

Les hémorragies intracrâniennes ont été évaluées selon différents critères :

- hémorragies intracrâniennes visibles à l'imagerie,
- la proportion de patients avec une HICS 36 heures après la thromolyse, selon les définitions des études SITS-MOST, NINDS et ECASS II (cf. supra).

L'efficacité a été évaluée selon les critères suivants :

- la proportion de patients ayant récupéré une indépendance fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne à 3 mois (mRS  $\leq$  2).
- la proportion de patients avec une récupération complète de l'autonomie fonctionnelle à 3 mois (mRS  $\leq$  1).

#### Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les sujets devaient être adultes et âgés de moins de 80 ans, avec un AVC ischémique thrombolysés au plus tard 4 heures 30 après le début des symptômes. Les patients avec une contre-indication à la thromolyse n'étaient pas inclus. Ces critères ont été définis par : NIHSS > 25, AVC < 3 mois, AVC au cours des 3 derniers mois + diabète + mRS  $\geq$  1, PAS > 185 ou PAD > 110 mmHg, glycémie < 2,7 ou > 22,2 mmol/L, prise de traitement anticoagulant oral ou IV.

#### Traitements

La thromolyse de l'AVC ischémique a été réalisée avec l'altéplase à la posologie de 0,9 mg/kg (sans dépasser la dose maximale de 90 mg) en une perfusion IV de 60 minutes, dont 10 % de la dose totale administrés en bolus initial. Il s'agit de la posologie de l'AMM.

#### Caractéristiques des patients

Au 15 novembre 2007, 12 529 patients ont été inclus : le groupe 3h - 4h30 était composé de 664 patients (5,3 %) et le groupe  $\leq$  3 h était composé de 11 865 patients (94,7 %).

Près de 60 % des patients du groupe 3h - 4h30 ont eu l'AVC thrombolysé entre 3h et 3h20 après le début des symptômes.

Comparativement au groupe  $\leq$  3 h, les patients du groupe 3h - 4h30 étaient sensiblement plus jeunes (65 vs 68 ans). Les patients du groupe 3h - 4h30 ont bénéficié du traitement par l'altéplase en médiane 55 minutes plus tard.

---

<sup>9</sup> Wahlgren N et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet 2008; 372: 1303–09

Les caractéristiques des patients inclus sont globalement similaires dans le groupe 3h et le groupe 4h30.

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion :

	Groupe 3-4,5 h	Groupe ≤ 3 h
N	664	11 865
Age [années]	65 [55 - 73]	68 [58 - 74]
Femmes	266/664 (40,1)	4 654/11 865 (39,2)
Autonomie complète (mRS 0 ou 1) avant l'AVC	590/641 (92,0)	10 765/11 545 (93,2)
NIHSS score	11 [7 ; 16]	12 [8 ; 17]
Signes d'infarctus à l'imagerie	195/656 (29,7)	2 367/11 769 (20,1)
Délai (début AVC-thrombolyse) médiane [min]	195 [187 - 210]	140 [115 - 165]

Les données sont exprimées soit en nombre de patients n par rapport aux N patients ayant l'information disponible (%), soit en médiane.

#### Résultats :

- Hémorragies intracrâniennes visibles à l'imagerie

Dans chacun des groupes, 96 % des patients (636/664 dans le groupe 3h - 4h30 et 11 366/11 865 dans le groupe ≤ 3h) ont eu une imagerie cérébrale dans les 22 à 36 heures post-thrombolyse.

La proportion de sujets avec une hémorragie visible à l'imagerie cérébrale dans les 22 à 36 heures post-thrombolyse n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes : 12% (76/636) dans le groupe 3h-4h30 et 15% (1 560/11 366) dans le groupe ≤ 3 h.

- Hémorragies intracrâniennes symptomatiques

L'incidence des patients avec une hémorragie intracrânienne symptomatique 36 heures après la thrombolyse n'est pas statistiquement différente entre le groupe 3h - 4h30 et le groupe ≤ 3 h, quelle que soit la définition de survenue des HICS utilisée (définition SITS-MOST, NINDS ou d'ECASS II).

Tableau 11 : HICS dans les 2 groupes :

	Groupe 3-4,5 h (n=664)	Groupe ≤ 3 h (n=11 865)	OR	p	ORa*	p
HICS (selon SITS-MOST)	14/649 (2,2) [1,23- 3,69]	183/11 681 (1,6) [1,36 - 1,82]	1,18 [0,89 - 1,55]	0,24	1,32 [1,00 -1,75]	0,052
HICS (selon NINDS)	52/647 (8,0) [6,12 -10,48]	846/11 646 (7,3) [6,80 - 7,75]	1,06 [0,91 - 1,22]	0,46	1,13 [0,97 -1,32]	0,11
HICS (selon ECASS)	34/636 (5,3) [3,79- 7,47]	553/11 505 (4,8) [4,43 - 5,22]	1,06 [0,89 - 1,26]	0,54	**	**

OR: odds ratio, ORa: odds ratio ajusté

Les données sont exprimées en nombre n de patients ayant une HICS par rapport aux N patients pour lesquels l'information est disponible (%) et [IC<sub>95</sub> %]. Les OR sont calculés en comparant le groupe 3-4h30 par rapport au groupe ≤ 3 h [IC<sub>95</sub> %].

\* Ajusté sur l'âge, le sexe, les antécédents du patients (hypertension, diabète, hyperlipidémie, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, AVC), l'autonomie avant l'AVC (mRS ≤ 1), le tabagisme, les traitements pris avant le début de l'AVC (aspirine, antihypertenseurs), les valeurs suivantes: NIHSS, PA, glycémie, poids, dose d'altéplase administrée, les signes d'AVC à l'imagerie.

\*\* ORa non calculés

- Mortalité à 3 mois

La mortalité à 3 mois est du même ordre dans les 2 groupes : 12,7% (70/551) dans le groupe 3h - 4h30 et 12,2% (1 263/10 368) dans le groupe ≤ 3 h (OR : 1,02 [0,90-1,17]).

- Indépendance fonctionnelle et autonomie complète à 3 mois

Trois mois après la thrombolyse, les proportions de patients avec une indépendance fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne (mRS ≤ 2) sont similaires dans les 2 groupes (58% dans le groupe 3h - 4h30 et 56,3% dans le groupe ≤ 3h), de même pour l'autonomie complète à 3 mois (40,5% dans le groupe 3h - 4h30 et 39,9% dans le groupe ≤ 3h).

Tableau 12 : Indépendance fonctionnelle et autonomie complète :

	Groupe 3h - 4h30	Groupe ≤ 3 h	OR	p	ORa*	p
Indépendance fonctionnelle à 3 mois (mRS ≤ 2)	314/541 (58,0) [53,8 - 62,2]	5 756/10 231 (56,3) [55,3 - 57,2]	1,04 [0,95 - 1,13]	0,42	0,93 [0,84 - 1,03]	0,18
Autonomie complète à 3 mois (mRS ≤ 1)	219/541 (40,5) [36,3 - 44,8]	4 084/10 231 (39,9) [39,0 - 40,1]	1,01 [0,93 - 1,10]	0,79	**	**

Les données sont exprimées en nombre n de patients ayant une HICS par rapport aux N patients pour lesquels l'information est disponible (%) et [IC<sub>95</sub>%].

\* Ajusté sur l'âge, le sexe, les antécédents du patients (hypertension, diabète, hyperlipidémie, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, AVC), l'autonomie avant l'AVC (mRS ≤ 1), le tabagisme, les traitements pris avant le début de l'AVC (aspirine, antihypertenseurs), les valeurs suivantes: NIHSS, PA, glycémie, poids, dose d'altéplase administrée, les signes d'AVC à l'imagerie.

\*\* OR non calculés

Conclusion :

Dans l'étude observationnelle SITS-ISTR, les données de tolérance de patients traités dans la fenêtre 0-3h ont été comparées avec celles de patients traités dans la fenêtre 3h-4h30 après le début des symptômes.

L'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (quelque soit la définition) n'est pas statistiquement différente entre la fenêtre 3h-4h30 et la fenêtre 0-3h. Les taux de mortalité à 3 mois ont été similaires dans les 2 groupes (de l'ordre de 12%). La mortalité observée en conditions réelles dans cette étude a été plus importante que celle évaluée dans l'étude ECASSIII (environ 7%).

Les résultats observés en pratique clinique chez les patients traités par ACTILYSE entre 3 heures et 4 heures 30 après le début des symptômes ont été similaires à ceux qui ont pu être observés chez les patients thrombolysés dans la fenêtre thérapeutique de 0-3 heures en termes d'efficacité. La récupération fonctionnelle à 3 mois a été du même ordre dans les deux groupes : 56-58% des patients ont eu une récupération de leur indépendance fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne (mRS ≤ 2) 3 mois après la thrombolyse, 40% ont eu une récupération complète de leur autonomie fonctionnelle (mRS ≤ 1).

Les résultats en termes de pourcentage de patients avec une récupération fonctionnelle complète ont été inférieurs dans cette étude observationnelle (40%) que dans l'étude ECASS III (54%).

#### 4.2.4 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 2 mai 2008 au 31 mai 2009 pendant laquelle un total de 830 cas (incluant un ou plusieurs effets indésirables) a été rapporté dans le monde (dans les trois indications).

Parmi ces cas, 818 cas (98,6 %) ont été confirmés par un professionnel de santé : 754 ont été considérés comme graves et 282 ont été fatals. Ces 818 cas correspondent à 1 314 effets indésirables principalement rapportés dans les SOC « affection du système nerveux » (439/1 314 ; 33,4 %) et « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (321/1 314 ; 24,4 %).

Les effets indésirables graves (1 202/1 314 soit 91,5 %) étaient rapportés principalement dans les SOC :

- « affection du système nerveux » (428/1 202 ; 33,6 %), principalement pour hémorragie cérébrale (131/428 ; 30,6 %), hémorragie intracrânienne (61/428 ; 14,3 %) et infarctus cérébral hémorragique (39/428 ; 9,1 %)
- « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (291/1 202 ; 24,2 %), principalement pour manque d'efficacité (138/291 ; 47,4 %) et décès (68/291 ; 23,4 %).

#### 4.3. Conclusion

Une étude (ECASS III) randomisée a comparé en double aveugle l'altéplase au placebo administré entre 3 et 4 heures 30 suivant les premiers symptômes chez 800 patients ayant un AVC ischémique persistant sans amélioration depuis 30 minutes. L'altéplase a été supérieur au placebo en termes de récupération complète de l'autonomie fonctionnelle (52,4% versus 45,2 %,  $p=0,038$ ). Il a augmenté l'incidence des hémorragies intracrâniennes (27,0 % vs 17,6 %,  $p = 0,0012$ ) sans modifier la mortalité (7,7 % vs 8,4 %).

Une analyse groupée des 7 études vs placebo a analysé la relation entre l'efficacité et le délai d'administration d'altéplase chez 3 670 patients. Elle a montré que le bénéfice n'était plus favorable au-delà de 4h30.

Une étude observationnelle (SITS-ISTR) a comparé les données observées selon deux fenêtres d'administration d'altéplase (0 - 3h vs 3h - 4h30). Dans la fenêtre 3h - 4h30 par rapport à 0 - 3h, le pourcentage de patients avec une récupération fonctionnelle complète a été similaire (40%) mais inférieur à celui de l'étude ECASS III. L'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques n'est pas statistiquement différente (2,2% à 8 % selon les types d'hémorragie vs 1,6% à 7,3%). La mortalité à 3 mois n'a pas été modifiée (environ 12%) mais elle était plus élevée que celle observée dans l'étude ECAS III.

## 5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. Service médical rendu

L'AVC engage rapidement 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 d'administration inférieur à 4h30, respect des contre-indications).  
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.  
Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.  
Cette spécialité est un médicament de première intention.

#### Intérêt de santé publique :

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques pris en charge dans un délai de 3h à 4h30 après le début des symptômes, constituent un fardeau de santé publique modéré, bien que le fardeau global des accidents vasculaires cérébraux soit majeur.

La prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aiguë, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans une priorité de santé publique (Plan AVC 2010-2014 : augmenter le taux de thrombolyse).

Au vu des données disponibles (un essai clinique européen versus placebo : gain de 7% en termes de handicap fonctionnel avec augmentation des hémorragies intracrâniennes symptomatiques, sans bénéfice démontré sur la mortalité ; une étude observationnelle de grande ampleur : 2.2% d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques dans le groupe 3h-4h30 ; et une méta-analyse de 8 essais), il est attendu de cette spécialité un impact sur la morbidité et la qualité de vie qui est considéré comme faible à modéré.

Il est donc possible de présumer qu'ACTILYSE sera en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié.

De plus, il est attendu un impact sur le système de santé.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique pour ACTILYSE dans cette extension d'indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par ACTILYSE est important dans la nouvelle indication.

### 5.2. Amélioration du service médical rendu

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.

### 5.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>12,13,14</sup>

La prise en charge de l'AVC ischémique est une urgence diagnostique et thérapeutique. La prise en charge précoce de l'AVC (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) a fait l'objet en mai 2009 de recommandations de bonne pratique par la HAS<sup>15</sup> et d'une circulaire récente de la DGS<sup>16</sup> afin d'améliorer l'accès des patients éligibles au traitement dans le cadre des nouvelles modalités d'organisation des filières de prise en charge des urgences neuro-vasculaires (incluant notamment la télémédecine) prévues par le plan d'actions national AVC 2010-2014. L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire.

L'altéplase avait 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

### 5.4. Population cible

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 1,6 à 2,4/1 000 personnes tous âges confondus : soit approximativement 130 000 nouveaux AVC par an<sup>11</sup> dont 85 % sont d'origine ischémique, soit 110 500 patients par an présentant un infarctus cérébral. Environ 1 % des patients bénéficient d'une thrombolyse<sup>17,18</sup>.

Le plan AVC se fixe pour objectif d'augmenter le nombre de patients thrombolysés à environ 15%, soit un nombre estimé de 16 575 patients éligibles à la thrombolyse, ce qui représente la population cible d'ACTILYSE dans le traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë.

Dans le registre SITS, lorsque l'altéplase a été administré entre 3h et 4h30, cette fenêtre thérapeutique a permis d'augmenter de 20 % le nombre de patients ayant AVC ischémique et traités par ACTILYSE.

La population cible supplémentaire d'ACTILYSE dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë dans la fenêtre thérapeutique 3 à 4 heures 30, peut alors être estimée à environ **3 300** patients (entre 1 346 à 4 862 patients).

---

<sup>12</sup> 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

<sup>13</sup> 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;40:2945-2948.

<sup>14</sup> Waedlaw JM et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke : an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2364-72.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Circulaire N°DGS/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).

<sup>17</sup> Bardet J. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Septembre 2007

<sup>18</sup> Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux » 2010-2014. Ministère de la santé et des sports. Avril 2010

## 5.5. 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 l'extension d'indication et posologies de l'AMM.

### Demande de données complémentaires

L'alteplase 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 aigue, hémorragies intra-craniennes) et les modalités de prise en charge (délai , co-prescriptions) à la phase aigue
- 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.