



BIBLIO by AJMU

Août 2024

COSSE Cyril
VP recherche

Tenecteplase for Ischemic Stroke at 4.5 to 24 Hours without Thrombectomy

Yunyun Xiong, M.D., Ph.D., Bruce C.V. Campbell, M.B., B.S., Ph.D., Lee H. Schwamm, M.D., Xia Meng, M.D., Ph.D., Aoming Jin, Ph.D., Mark W. Parsons, M.B., B.S., Ph.D., Marc Fisher, M.D., Yong Jiang, Ph.D., Fengyuan Che, M.D., Lihua Wang, M.D., Ph.D., Li Zhou, M.D., Hongguo Dai, M.D., Xintong Liu, M.D., Yuesong Pan, Ph.D., Chunmiao Duan, M.D., Yuming Xu, M.D., Ph.D., Anding Xu, M.D., Ph.D., Lixia Zong, M.D., Ph.D., Zefeng Tan, M.D., Ph.D., Wanxing Ye, Ph.D., Hao Wang, M.D., Ziran Wang, M.D., Manjun Hao, M.D., Zhixin Cao, M.D., Liyuan Wang, M.D., Shuangzhe Wu, M.D., Hao Li, Ph.D., Zixiao Li, M.D., Ph.D., Xingquan Zhao, M.D., Ph.D., and Yongjun Wang, M.D., for the TRACE-III Investigators*

CONTEXTE

- ❖ Utilisation recommandée des agents thrombolytiques pour les patients éligibles dans les 4h30 après le début d'un AVC.
- ❖ Bénéfices cliniques en cas de parenchyme cérébral revascularisable en imagerie de perfusion.
- ❖ Non infériorité du TENECTEPLASE par rapport à l'ALTEPLASE.
- ❖ 67-75% des patients se présentent >4h30 après le début des symptômes.
- ❖ Absence de données sur l'administration de TENECTEPLASE chez les patients avec AVC par atteinte des gros vaisseaux, sans accès immédiat à une thrombectomie endovasculaire et dont les symptômes évoluent depuis > 4h30.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

- ❖ Objectif principal :
 - déterminer l'efficacité du TENECTEPLASE à 90 jours

- ❖ Objectifs secondaires :
 - décrire la dépendance fonctionnelle selon l'échelle de Rankin modifiée à 90 jours
 - décrire l'indépendance fonctionnelle selon l'échelle de Rankin modifiée à 90 jours
 - décrire le pronostic neurologique à 72h
 - décrire l'évolution du score NIHSS à J7
 - décrire le profil de sécurité du TENECTEPLASE

METHODOLOGIE DE L'ETUDE

- ❖ Essai clinique randomisé de phase III entre 01/2022 et 11/2023, en groupes parallèles (TENECTEPLASE vs soins standards)
- ❖ Multicentrique (58 centres en Chine)
- ❖ En ouvert avec évaluation en aveugle du critère de jugement principal par un comité d'adjudication
- ❖ Randomisation centralisée, selon ratio 1:1 avec permutation de blocs de 4 patients, stratifiée sur la localisation de l'occlusion vasculaire

POPULATION DE L'ETUDE

❖ Critères d'inclusion :

- ≥ 18 ans
- AVC ischémique dont AVC du réveil
- Symptômes depuis 4h30 – 24h
- Score de Rankin avant AVC 0 – 1
- Score NIHSS entre 6 et 25
- Occlusion de l'artère carotide interne intracérébrale ou des segments M1 ou M2 de l'ACM sur l'angiographie ou l'ARM
- Parenchyme revascularisable en imagerie de perfusion (volume ischémique < 70 mL)

❖ Critères de non inclusion :

- Possibilité de thrombectomie endovasculaire lors de la randomisation
- Contre-indications à l'utilisation des agents thrombolytiques

CRITERES DE JUGEMENT

- ❖ Critère de jugement principal :
 - absence d'incapacité à 90 jours : score de Rankin modifié de 0 ou 1
 - évaluation par un comité d'adjudication constitué de médecins de chaque centre
- ❖ Objectifs secondaires :
 - distribution des scores de Rankin à 90 jours
 - amélioration neurologique majeure à 72 heures du traitement : diminution du score NIHSS de ≥ 8 points par rapport à l'admission ou un score NIHSS ≤ 1
 - reperfusion à 24h après traitement : réduction $> 90\%$ du volume de la lésion cible
 - variation du score NIHSS à 7 jours
 - survenue d'événements secondaires dont hémorragie; décès

TRAITEMENTS A L'ETUDE

- ❖ TENECTEPLASE :

- bolus IVD 0,25 mg/kg (dose maximale : 25 mg)

- ❖ SOINS STANDARDS :

- traitement antiplaquettaire au choix du médecin référent

- ❖ Possibilité de recourir à une thrombectomie de « secours » si le patient se dégrade cliniquement et si la thrombectomie endovasculaire est accessible

Caractéristiques de la population

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Tenecteplase (N=264)	Standard Medical Treatment (N=252)
Median age (IQR) — yr	67 (58–75)	68 (59–76)
Male sex — no. (%)	183 (69.3)	167 (66.3)
Hypertension — no. (%)	177 (67.0)	180 (71.4)
Diabetes mellitus — no. (%)	69 (26.1)	71 (28.2)
Atrial fibrillation — no. (%)	49 (18.6)	48 (19.0)
Modified Rankin scale score before stroke — no. (%) [†]		
0	230 (87.1)	216 (85.7)
1	34 (12.9)	36 (14.3)
Median NIHSS score at randomization (IQR) [‡]	11 (7–15)	10 (7–14)
Category of onset of stroke — no. (%)		
Known onset time	143 (54.2)	149 (59.1)
Unwitnessed onset	20 (7.6)	19 (7.5)
Stroke on awakening	101 (38.3)	84 (33.3)
Median volume of irreversibly injured ischemic core at initial imaging (IQR) — ml [§]	16.4 (5.7–28.4)	14.9 (6.0–29.3)
Median volume of perfusion lesion at initial imaging (IQR) — ml [¶]	119.1 (79.8–177.2)	123.2 (74.6–180.1)

EFFICACITE DU TENECTEPLASE

- ❖ 33% patients sans incapacité fonctionnelle à 90 jours
- ❖ Bénéfice par rapport aux soins standards : 37%

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Tenecteplase (N = 264)	Standard Medical Treatment (N = 252)	Effect Size (95% CI)*
Primary outcome			
Score of 0 or 1 on the modified Rankin scale at 90 days — no. (%)†	87 (33.0)	61 (24.2)	1.37 (1.04 to 1.81)

BENEFICES SECONDAIRES DU TENECTEPLASE

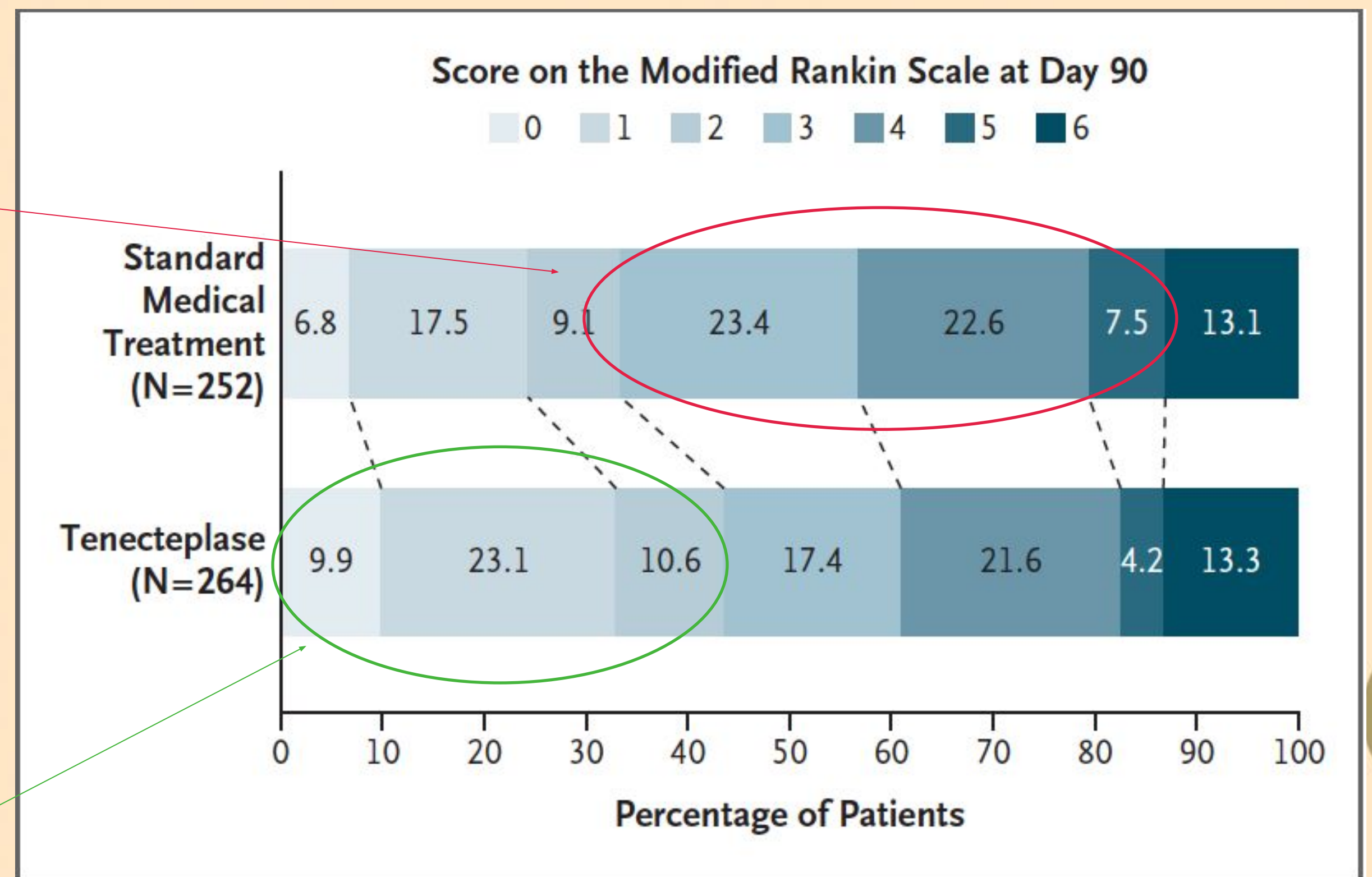
- ❖ 44% patients avec indépendance fonctionnelle à 90 jours
- ❖ Amélioration majeure neurologique à 72h : 16%
- ❖ Taux de reperfusion à 24h : 20%
- ❖ Amélioration du score NIHSS de 4 points à 7 jours

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Tenecteplase (N = 264)	Standard Medical Treatment (N = 252)	Effect Size (95% CI)*
Score of ≤ 2 on the modified Rankin scale, indicating functional independence, at 90 days — no. (%)	115 (43.6)	84 (33.3)	1.31 (1.05 to 1.63)
Major neurologic improvement at 72 hr — no./total no. (%)‡	40/250 (16.0)	15/249 (6.0)	2.66 (1.51 to 4.69)
Reperfusion at 24 hr — no./total no. (%)§	48/239 (20.1)	27/229 (11.8)	1.70 (1.10 to 2.64)
Change in the NIHSS score at 7 days	-4 (-6 to -1)	-2 (-5 to 0)	-1.47 (-2.30 to -0.64)

INCAPACITE FONCTIONNELLE AVEC LE TENECTEPLASE

❖ Diminution des incapacités totales;
des incapacités modérées



❖ Amélioration des incapacités légères

SECURITE DU TENECTEPLASE

❖ Majoration non significative des hémorragies intracrâniennes à 36h

❖ Pas de différence pour la mortalité à 90 jours; la survenue de saignements dans les 90 jours

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Tenecteplase (N = 264)	Standard Medical Treatment (N = 252)	Effect Size (95% CI)*
Safety outcomes			
Symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hr after randomization — no. (%)¶	8 (3.0)	2 (0.8)	3.82 (0.82 to 17.87)
Death within 90 days — no. (%)	35 (13.3)	33 (13.1)	1.01 (0.65 to 1.58)
Moderate or severe systemic bleeding within 90 days — no. (%)	5 (1.9)	2 (0.8)	2.36 (0.46 to 12.09)
Any adverse event — no. (%)	134 (50.8)	129 (51.2)	0.99 (0.84 to 1.17)
Any serious adverse event — no. (%)	53 (20.1)	43 (17.1)	1.18 (0.82 to 1.69)

INCAPACITE FONCTIONNELLE LEGERE EN SOUS POPULATION

❖ Bénéfice uniquement chez les hommes comparativement aux femmes

❖ Pas de différence pour l'âge; le score NIHSS; le délai depuis l'apparition des symptômes et le site d'occlusion vasculaire

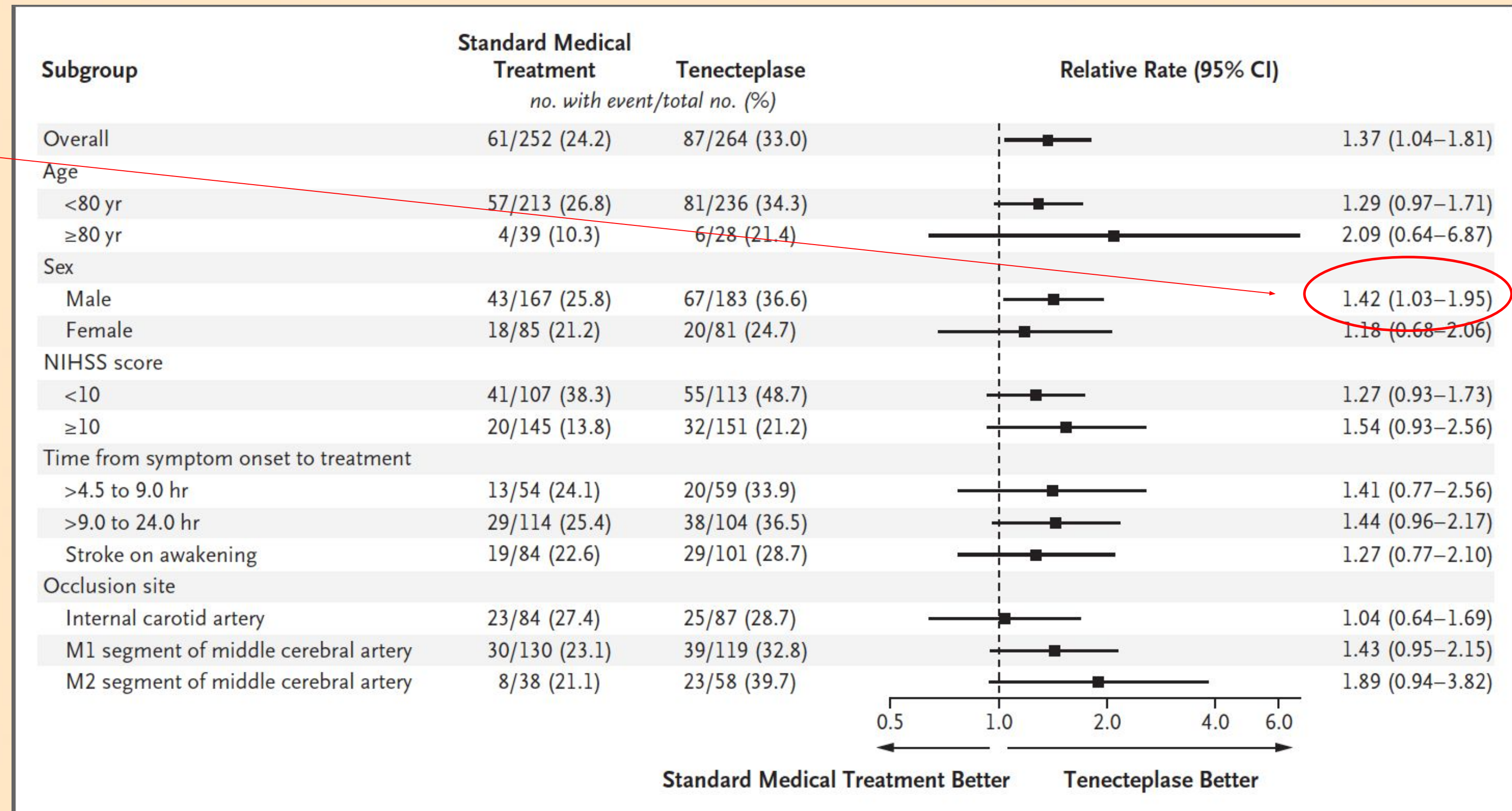


Figure 2. Relative Rate of a Modified Rankin Scale Score of 0 or 1 at 90 Days (Primary Outcome) in Prespecified Subgroups.

The time from symptom onset to treatment refers to the interval between the time that a patient was last known to be well (including after stroke on awakening and unwitnessed stroke) and the time of treatment with tenecteplase or standard medical treatment. Scores on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) range from 0 to 42, with higher scores indicating more severe neurologic deficits.

MESSAGES CLE

- ❖ Chez les patients avec AVC ischémique secondaire à une occlusion des gros vaisseaux (carotide interne; cérébrale moyenne) sans accès immédiat à une thrombectomie endovasculaire pour lesquels il existe du parenchyme cérébral revascularisable, **un bolus de TENECTEPLASE en IVD 0,25 mg/kg** administré entre 4h30 et 24h du début des symptômes permet de réduire l'incapacité fonctionnelle à 90 jours
- ❖ Majoration non significative du nombre d'hémorragies intracrâniennes à 36h
- ❖ Profil de sécurité du TENECTEPLASE similaire à celui des soins standards