

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Ténecteplase

METALYSE 5 000 UI
(25 mg),

poudre pour solution injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024

- Thrombolyse de l'AVC ischémique aigu
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM : « METALYSE 5 000 UI (25 mg de ténecteplase) est un traitement thrombolytique indiqué chez les adultes en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu, dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne ».

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

METALYSE (ténecteplase) est un traitement thrombolytique de 1^{ère} intention chez l'adulte présentant un accident vasculaire cérébral ischémique aigu, indiqué dans les 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes de l'AVC. Il représente une alternative à l'altéplase (ACTILYSE), seul thrombolytique actuellement autorisé dans cette indication.

Il n'est à ce jour pas démontré que le ténecteplase apporte un bénéfice sur la morbi-mortalité des patients par rapport à l'altéplase. Les données cliniques dont on dispose sont globalement en faveur d'une efficacité non-inférieure du ténecteplase par rapport à l'altéplase en matière de récupération fonctionnelle complète à 3 mois, sans augmentation du risque hémorragique notamment d'hémorragies intracrâniennes.

Ces deux thrombolytiques se distinguent principalement par leurs modalités d'administration : bolus IV pour le ténecteplase *versus* bolus IV suivi d'une perfusion d'1 heure pour l'altéplase. Bien que cette administration simplifiée soit un avantage qui pourrait théoriquement permettre une légère réduction des délais de prise en charge et/ou faciliter le transport inter-hospitalier si celui-ci est nécessaire pour une thrombectomie, cela n'est pas démontré à ce jour notamment dans l'étude pivot AcT. Cette facilité d'administration a été reprise dans les recommandations européennes de l'ESO publiées en 2023 ainsi que dans les préconisations de la SFNV publiées en 2022, toutes deux favorables à l'utilisation du ténecteplase. Elle présente toutefois l'inconvénient, contrairement à l'altéplase, de ne pas permettre l'interruption du traitement si l'on s'aperçoit qu'il existait une contre-indication à la thrombolyse, dans un contexte où le RCP du ténecteplase identifie

26 situations contre-indiquant son utilisation (contre-indications similaires à l'altéplase).

A noter que la place du ténecteplase, et plus globalement de la thrombolyse IV, dans la prise en charge de l'AVC ischémique défini comme « mineur » sur la base du score NIHSS reste à clarifier eu égard :

- aux recommandations de l'ESO de 2021¹ relatives à la place de la thrombolyse dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu, qui définissent l'AVC ischémique mineur par un score NIHSS < 5, et qui recommandent une thrombolyse IV par altéplase (recommandation forte) chez les patients pris en charge dans un délai < 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes uniquement en cas d'AVC invalidant. Celles-ci suggèrent de ne pas réaliser de thrombolyse en cas d'AVC mineur non invalidant (recommandation faible), sauf s'il s'agit d'une occlusion avérée des gros vaisseaux (consensus d'experts non basé sur les preuves) ;
- aux recommandations de l'ESO² de 2022 relatives à la prévention secondaire par bithérapie antiplaquettaire après un AVC ischémique mineur ou un accident ischémique transitoire à haut risque, qui définissent quant à elles l'AVC ischémique mineur par un score NIHSS ≤ 3, et qui recommandent la mise en place d'une bithérapie antiplaquettaire (recommandation forte) dans les 24 heures suivant l'événement. Dans un contexte où l'utilisation d'un antiagrégant plaquettaire doit être évitée dans les 24 heures suivant l'utilisation d'un thrombolytique en raison de l'augmentation du risque hémorragique (cf. RCP du ténecteplase et de l'altéplase), l'articulation entre cette stratégie et la thrombolyse IV n'est néanmoins pas précisée à ce jour dans les recommandations ;
- aux résultats de l'étude randomisée TEMPO-2³ publiés en mai 2024, qui suggèrent l'absence de bénéfice d'une thrombolyse par ténecteplase versus des soins standards sans thrombolyse sur la récupération fonctionnelle des patients présentant un AVC ischémique mineur défini par un score NIHSS < 5, invalidant ou non, et pris en charge dans les 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes (analyse en sous-groupe).

La Commission souligne l'importance du respect strict des précautions d'emploi et des contre-indications mentionnées au RCP de METALYSE (ténecteplase), notamment sa contre-indication chez les patients avec un AVC ischémique aigu sans déficit neurologique invalidant.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport à ACTILYSE (altéplase). Compte tenu :

¹ Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. mars 2021;6(1):I-LXII.

² Dawson J, Merwick Á, Webb A, Dennis M, Ferrari J, Fonseca AC; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. Eur Stroke J. 2021 Jun;6(2):CLXXXVII-CXCI.

³ Coutts SB, Ankolekar S, Appireddy R, et al., on behalf of the TEMPO-2 Investigators. Tenecteplase Versus Standard of Care for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion (TEMPO-2) : A Randomized, Open Label, Phase 3 Superiority Trial.

- des résultats d'efficacité disponibles, reposant essentiellement sur l'étude pivot de phase 3 AcT, en faveur de la non-infériorité du ténecteplase par rapport à l'altéplase en termes de récupération fonctionnelle complète à 3 mois (critère cliniquement pertinent pour le patient) chez des patients avec un AVC ischémique aigu invalidant pris en charge dans les 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes,
- de la qualité non optimale de la démonstration de non-infériorité dans l'étude AcT, en raison d'une marge de non-infériorité prédéfinie de façon inappropriée,
- des données de tolérance issues de l'étude AcT et de l'étude EXTEND-IA, qui suggèrent un profil hémorragique similaire à celui de l'altéplase, sans bénéfice observé notamment en matière d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques,
- de l'absence d'amélioration démontrée sur le parcours de soin et/ou de vie des patients en lien avec les modalités d'administration simplifiées par rapport à l'altéplase, avec notamment des délais médians de prise en charge comparables avec l'altéplase et le ténecteplase dans l'étude pivot AcT (dont le délai entre l'arrivée à l'hôpital et la réalisation de l'angiographie, et le délai entre l'angiographie et la ponction artérielle chez les patients subissant une thrombectomie),
- de l'absence de donnée d'efficacité à long terme,

la Commission considère que METALYSE 5 000 UI (ténecteplase), poudre pour solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à l'altéplase (ACTILYSE) dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu de l'adulte pris en charge dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne.

Population cible	La population cible est estimée à 96 000 patients par an au maximum. A noter toutefois qu'environ 15% des patients bénéficient d'une thrombolyse, soit 14 400 patients, selon la prise en charge actuelle.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	14
3.	Synthèse des données	14
3.1	Données disponibles	14
3.2	Synthèse des données d'efficacité	15
3.3	Qualité de vie	27
3.4	Données utilisation	27
3.5	Profil de tolérance	28
3.6	Modification du parcours de soins	30
3.7	Programme d'études	30
4.	Discussion	31
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	33
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	33
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	34
5.3	Service Médical Rendu	34
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5	Population cible	36
5.6	Demande de données	36
5.7	Autres recommandations de la Commission	36
6.	Annexes	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « METALYSE est un traitement thrombolytique indiqué chez les adultes en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu, dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Ténecteplase (code B01AD11) METALYSE 5 000 unités (25 mg), poudre pour solution injectable – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 995 6 7)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date d'AMM (procédure centralisée) pour la présentation METALYSE 5 000 UI (25 mg) dans l'indication faisant l'objet de l'examen : 12 janvier 2024 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la santé publique.
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par METALYSE (ténecteplase) doit être instauré le plus tôt possible, au plus tard 4 heures 30 après le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques d'imagerie adaptées. L'effet du traitement étant temps-dépendant, l'instauration précoce du traitement augmente les chances d'évolution favorable. La dose de METALYSE (ténecteplase) est à ajuster en fonction du poids corporel et ne peut excéder 5 000 unités (25 mg de ténecteplase) en une dose unique dans l'indication d'AVC ischémique aigu. Chez les patients pesant 50 kg ou moins, le rapport bénéfice/risque du traitement par le ténecteplase doit être soigneusement évalué car les données disponibles sont limitées. Le volume nécessaire à l'administration de la dose totale correcte peut être calculé au moyen du tableau figurant au RCP. Les doses recommandées dans ce tableau selon des fourchettes de poids correspondent à une posologie d'environ 0,25 mg/kg (maximum 0,29 mg/kg pour les patients se trouvant à la limite basse de la fourchette de poids). La solution reconstituée doit être administrée immédiatement par voie intraveineuse (IV). La dose requise doit être administrée sous forme d'un bolus IV unique, en 5 à 10 secondes environ. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Le ténecteplase est un antithrombotique administré en bolus IV. Il s'agit d'un activateur fibrino-spécifique du plasminogène produit par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (dérivé du t-PA natif par des modifications sur trois sites de la structure de la protéine).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

- **Etats-Unis** : à ce jour, il n'y a pas eu de soumission pour une demande d'AMM dans l'indication de l'AVC ischémique aux Etats-Unis.
- **Prise en charge dans l'Union européenne et au Royaume-Uni** : METALYSE 5 000 UI (25 mg de ténecteplase) dispose d'une AMM centralisée dans le traitement de l'AVC ischémique depuis le 12/01/2024.

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (février 2024)	Population de l'AMM
Autriche	Oui (mars 2024)	-
Suède	Oui (avril 2024)	-
Pays-Bas	Oui (avril 2024)	-
Finlande	Oui (avril 2024)	-
Danemark	Oui (avril 2024)	-
Norvège	Oui (avril 2024)	-
Royaume-Uni	Oui (août 2024)	-

Autres indications de l'AMM

La spécialité METALYSE (ténecteplase) est autorisée depuis le 23 février 2001, uniquement pour les présentations dosées à 8 000 UI (40 mg) et 10 000 UI (50 mg), dans le **traitement thrombolitique en cas de suspicion d'infarctus du myocarde** (cf. RCP pour le libellé précis de l'indication) ».

La présentation de 25 mg de ténecteplase est exclusivement réservée au traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë.

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 9 octobre 2024.
 - Date d'adoption : 23 octobre 2024.
- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie fréquente, grave, à l'origine de nombreuses hospitalisations, handicaps et décès. Il peut survenir à tout âge, plus souvent avec l'avancée en âge.

Un AVC survient lorsque la circulation sanguine vers le cerveau ou dans le cerveau est interrompue par l'obstruction ou la rupture d'un vaisseau sanguin, entraînant une lésion cérébrale.

On distingue deux grands types d'AVC⁴ :

- Les AVC ischémiques (ou infarctus cérébraux), qui représentent environ 80% des AVC, consécutifs à l'obstruction d'une artère cérébrale par un caillot (ou embol) ;
- Les AVC hémorragiques, qui représentent 15% des AVC, dus à une rupture d'un vaisseau sanguin cérébral.

⁴ [Accident vasculaire cérébral \(AVC\) – Santé publique France \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/)

Il existe plusieurs origines de l'AVC, 25% des AVC ischémiques sont dus à une arythmie cardiaque (fibrillation atriale), 25% à l'athérosclérose (rupture d'une plaque d'athérome), 25% à une maladie des petites artères cérébrales et 25% à d'autres causes parmi lesquelles la dissection des artères carotidiennes et vertébrales (une lésion dans la paroi des artères qui provoque une infiltration du sang et un gonflement du volume de la paroi). Cette dernière étant la première cause d'AVC ischémique chez les adultes jeunes. Plus rarement, dans environ 1% des cas, l'AVC ischémique a une origine veineuse et non artérielle, on parle de thrombose veineuse cérébrale.

La plupart des AVC de l'adulte sont associés à des facteurs de risque évitables, souvent associés aux modes de vie. Les facteurs de risques de l'AVC, identifiés dans le cadre de la prévention par le ministère des solidarités et de la santé, sont :

- Les habitudes de vie : tabagisme, manque d'activité physique, alimentation déséquilibrée, usage nocif de l'alcool ;
- Les facteurs cliniques : hypertension artérielle, obésité abdominale, dyslipidémies, diabète, certaines affections cardiaques, stress et dépression ;
- Des facteurs non modifiables : âge, sexe masculin, facteurs héréditaires, antécédents de maladie cardio-neurovasculaire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Un accident ischémique cérébral se manifeste par l'apparition soudaine d'un déficit neurologique focal. Cette soudaineté est une condition essentielle au diagnostic ; l'installation du déficit neurologique pendant le sommeil est possible.

Les signes cliniques de l'AVC ischémique s'organisent en syndromes neurovasculaires correspondant aux différents territoires artériels cérébraux. Les plus fréquents sont les suivants :

- Une faiblesse ou un engourdissement soudain uni/bilatéral de la face, du bras ou de la jambe ;
- Une diminution ou d'une perte de vision uni ou bilatérale ;
- Une difficulté de langage ou de la compréhension ;
- Un mal de tête sévère, soudain et inhabituel, sans cause apparente ;
- Une perte de l'équilibre, d'une instabilité de la marche ou de chutes inexplicables, en particulier en association avec l'un des symptômes précédents.

Si les signes cliniques régressent rapidement, il s'agit d'un Accident Ischémique Transitoire (AIT). Un infarctus cérébral est parfois précédé d'un AIT.

L'AVC est un problème majeur de santé publique de par sa fréquence et le risque de handicap, l'accident pouvant toucher des grandes fonctions neurologiques, telles que la motricité (hémiplégie), la sensibilité (anesthésie, douleurs), le langage (aphasie), la vision, l'attention. Ainsi les AVC constituent une cause majeure de handicap moteur non traumatique et un facteur de risque important de dépendance.

L'AVC représente la première cause de handicap moteur non traumatique de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et l'une des premières causes de décès de l'adulte (1ère cause chez les femmes). Environ 30% des patients décèdent dans l'année suivant l'AVC et près de 70% déclarent avoir des séquelles de leur AVC⁴.

Épidémiologie

Selon le Ministère de la Santé et de l'Accès aux soins⁵, environ 120 000 personnes sont hospitalisées par an pour AVC en France.

⁵ [L'accident vasculaire cérébral - Ministère de la santé et de l'accès aux soins](#). Mis à jour le 10/09/2024.

Le risque d'AVC augmente fortement avec l'avancée en âge mais l'AVC peut survenir à tout âge. En 2019, l'âge moyen était de 78 ans chez les femmes hospitalisées, 71 ans chez les hommes⁴. En 2019, 30% des hommes, 16% des femmes hospitalisé-e-s pour AVC, avaient moins de 65 ans. Entre 500 et 1000 enfants sont atteints chaque année.

Les taux d'hospitalisation tous âges confondus sont en baisse, mais ils sont en hausse pour l'AVC ischémique chez les moins de 65 ans (+ 17% chez les femmes, + 20 % chez les hommes entre 2008 et 2019), notamment chez les moins de 45 ans (10 000 à 15 000 personnes touchées par an).

Les taux standardisés de mortalité par maladie cérébro-vasculaire ont poursuivi leur baisse, près de 50% entre 2000 et 2019 grâce aux avancées des traitements et de l'organisation des soins. Mais le nombre de décès et d'hospitalisations reste élevé avec le vieillissement de la population.

Plus de 500 000 personnes vivent avec des séquelles d'AVC⁶ et plus de 800 000 personnes en ont été atteintes selon les données de la CNAM.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de l'AVC ischémique est une urgence diagnostique et thérapeutique. Une prise en charge médicale spécialisée en urgence et la plus précoce possible vise à diminuer la mortalité, éviter les complications et limiter les séquelles.

La prise en charge de l'AVC repose sur une filière de soins : de l'alerte, à la prise en charge spécialisée jusqu'à la rééducation / réadaptation et retour à domicile. L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire.

Selon les recommandations HAS sur l'AVC de 2010⁷ :

- En phase préhospitalière, il est recommandé d'utiliser l'échelle FAST (Face Arm Speech Time), ou son équivalent en français, comme outil diagnostique pour les paramédicaux et les premiers secours qui devront être formés à cet effet (accord professionnel). Tout médecin urgentiste doit savoir utiliser l'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) et évaluer la sévérité de l'AVC (accord professionnel).
- En phase hospitalière initiale, tout patient ayant un AVC doit être proposé à une unité neurovasculaire (UNV). L'IRM est l'examen le plus performant pour montrer précocement des signes d'ischémie récente, et elle visualise l'hémorragie intracrânienne. En cas d'impossibilité d'accéder en urgence à l'IRM, il convient de réaliser un scanner cérébral. L'exploration des artères intracrâniennes est effectuée par angio-IRM cérébrale, angioscanner ou Doppler transcrânien (accord professionnel).

En cas d'AVC ischémique, le traitement standard repose sur la reperfusion du cerveau par une thrombolyse IV (TIV) et/ou une thrombectomie mécanique (TM) :

- En l'absence de contre-indications, la TIV par altéplase 0,9 mg/kg (10 % en bolus suivi des 90 % restant en perfusion sur 1 heure) est recommandée jusqu'à 4 h 30 après le début des symptômes. Elle doit être effectuée le plus tôt possible. Cependant, ce traitement peut être responsable d'hémorragies. Des décisions de thrombolyse par voie intra-artérielle (IA) peuvent être prises au cas par cas (hors AMM).

⁶ De Peretti C. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne : apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution, 2008-2009. BEH n°1/2012.

⁷ 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

- Chez les patients ayant une occlusion artérielle proximale de la circulation antérieure (notamment terminaison de l'artère carotide interne et/ou cérébrale moyenne), une TM est indiquée.
- Les patients qui ne peuvent pas recevoir de TIV (prise d'anticoagulant ou autre contre-indication) restent éligibles à la TM et doivent la recevoir.
- Comme pour la TIV, le bénéfice de la TM dépend fortement du délai par rapport au début des symptômes.

Pour rappel, conformément au RCP d'ACTILYSE (altéplase), son utilisation est contre-indiquée chez les patients ayant « un déficit neurologique mineur ». S'agissant de METALYSE (ténecteplase), le RCP mentionne une contre-indication en cas « d'AVC ischémique aigu sans déficit neurologique invalidant ».

Les recommandations de l'European Stroke Organisation (ESO) de 2021¹ sur la thrombolyse dans l'AVC ischémique précisent la place de la thrombolyse en cas d'AVC mineur, en distinguant d'une part les infarctus mineurs invalidants des infarctus mineurs non invalidants et d'autre part la présence ou non d'une occlusion artérielle :

- « Pour les patients présentant un AVC ischémique aigu mineur⁸ et invalidant d'une durée <4,5 heures, nous recommandons une thrombolyse intraveineuse à l'altéplase » (qualité de la preuve : modérée / force de la recommandation : forte) ;
- « Pour les patients présentant un AVC ischémique mineur non invalidant d'une durée inférieure à 4,5 heures, nous suggérons de ne pas effectuer de thrombolyse intraveineuse. » (qualité des preuves : modérée / force de la recommandation : faible) ;
- « Pour les patients souffrant d'un AVC ischémique mineur non invalidant d'une durée inférieure à 4,5 heures et présentant une occlusion avérée des gros vaisseaux, les données sont insuffisantes pour formuler une recommandation fondée sur des données probantes ». Six des 8 membres du groupe d'experts suggèrent une thrombolyse IV avec l'altéplase (qualité des preuves : très faible).

La place de la thrombolyse par ténecteplase et de la TM dans la prise en charge de l'AVC selon les recommandations de bonnes pratiques est présentée ci-après. A noter que le ténecteplase a été intégré à différentes recommandations avant l'octroi de son AMM dans l'indication AVC.

2.2.1 Recommandations sur la place du ténecteplase dans la prise charge de l'AVC ischémique

Recommandations européennes accélérées de l'ESO sur la place du ténecteplase dans l'AVC ischémique aigu, publiées en 2023⁹

Les principales positions de l'ESO sont présentées ci-après.

1. Recommandation forte (niveau de preuve modéré) : pour les patients souffrant d'un AVC ischémique aigu d'une durée < 4,5 heures qui sont éligibles à une thrombolyse IV, le ténecteplase 0,25 mg/kg peut être utilisé comme alternative sûre et efficace à l'altéplase 0,9 mg/kg.
2. Consensus d'expert : le groupe d'expert suggère de préférer le ténecteplase 0,25 mg/kg à l'altéplase 0,9 mg/kg pour les patients souffrant d'un AVC ischémique aigu d'une durée <4,5

⁸ Défini classiquement par un score NIHSS < 5 selon ces mêmes recommandations.

⁹ Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, Fromm A, Körv J, Roaldsen MB, Katsanos AH, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on teneceplase for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2023;8:8–54.

heures, à la lumière des données de sécurité et d'efficacité et parce que le ténecteplase peut être administré en un bolus unique plutôt qu'une perfusion d'une heure.

3. Recommandation faible (niveau de preuve faible) : pour les patients souffrant d'un AVC ischémique aigu d'une durée < 4,5 heures ayant bénéficié d'une prise en charge préhospitalière par une unité mobile de traitement de l'AVC et qui sont éligibles à une thrombolyse IV, il est suggéré le ténecteplase 0,25 mg/kg plutôt que l'altéplase 0,90 mg/kg afin d'augmenter le taux de reperfusion précoce et de raccourcir le délai entre l'imagerie et le début du traitement.
4. Recommandation forte (niveau de preuve modéré) : pour les patients souffrant d'un AVC ischémique aigu avec occlusion d'un gros vaisseau d'une durée < 4,5 heures et éligibles à une thrombolyse IV, il est recommandé le ténecteplase 0,25 mg/kg plutôt que l'altéplase 0,9 mg/kg. La thrombolyse IV ne doit pas retarder la thrombectomie mécanique.
5. Consensus d'expert : pour les patients souffrant d'un AVC ischémique aigu avec occlusion d'un gros vaisseau, d'une durée < 4,5 heures, éligibles à une thrombolyse IV :
 - et admis directement dans un centre capable de pratiquer la thrombectomie, le groupe suggère une thrombolyse IV avec 0,25 mg/kg ou 0,40 mg/kg de ténecteplase plutôt que de ne pas effectuer de thrombolyse IV.
 - et admis dans un centre ne disposant pas d'une capacité de thrombectomie mécanique, le groupe suggère une thrombolyse IV avec du ténecteplase 0,25mg/kg suivie d'un transfert rapide vers un centre de thrombectomie.

Note : ces recommandations ont notamment pris en compte les données issues des études AcT et EXTEAND-IA TNK, et s'appuient sur les résultats d'une méta-analyse réalisée par le groupe de travail de l'ESO.

Préconisations de la Société Française NeuroVasculaire (SFNV) sur l'utilisation de la ténecteplase à la phase aiguë de l'infarctus cérébral publiées en 2022¹⁰

Les préconisations de la SFNV sont présentées ci-après.

1. Il est raisonnable d'utiliser le ténecteplase 0,25 mg/kg chez les patients présentant un infarctus cérébral de moins de 4,5 heures et pour lesquels une thrombectomie mécanique est envisagée. (Qualité d'évidence : faible. Force de la préconisation : modérée). Par rapport à l'altéplase qui nécessite l'administration par seringue électrique sur 1 heure, la rapidité d'administration du ténecteplase pourrait par ailleurs faciliter le transfert des patients pris en charge dans les filières « drip and ship ».
2. Il existe des données dans la littérature en faveur d'un taux de recanalisation artérielle précoce plus élevé après administration du ténecteplase qu'après traitement par l'altéplase. Ainsi, le ténecteplase 0,25 mg/kg peut être utilisé en alternative à l'altéplase 0,9 mg/kg chez les patients présentant un infarctus cérébral de moins de 4,5 heures en lien avec une occlusion artérielle cérébrale de moyen ou petit calibre non accessible à la thrombectomie mécanique. (Qualité d'évidence : faible. Force de la préconisation : faible).
3. Il existe des données dans la littérature suggérant la non infériorité du ténecteplase par rapport à l'altéplase dans le traitement de la phase aiguë de l'infarctus cérébral en général. Ainsi, le ténecteplase 0,25 mg/kg pourrait être considéré comme une alternative à l'altéplase 0,9 mg/kg dans le traitement de la phase aiguë des infarctus cérébraux sans occlusion artérielle visible. (Qualité d'évidence : limitée. Force de la préconisation : faible).
4. Ces préconisations ne devraient en aucun cas freiner l'éventuelle participation des centres dans une étude randomisée qui comparerait le ténecteplase à l'altéplase.

¹⁰ Tenecteplase in acute ischemic stroke: Review of the literature and expert consensus from the French Neurovascular Society.

Note : ces préconisations reposent sur les données de la littérature disponibles au 30/10/2021 et prennent notamment en compte les résultats de l'étude EXTEND-IA TNK, mais pas ceux de l'étude AcT (résultats non publiés à cette date).

2.2.2 Recommandations sur la place de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge de l'AVC ischémique

La thrombectomie mécanique (TM) consiste à recanaliser, à l'aide d'un dispositif mécanique de retrait de caillot introduit par voie endovasculaire sous contrôle radioscopique, une artère cérébrale occluse à la phase aiguë d'un AVC ischémique. Il s'agit d'un geste de neuroradiologie interventionnelle réalisé dans les centres agréés¹¹.

En 2015, l'organisation de la prise en charge en urgence des infarctus cérébraux par occlusion proximale des artères cérébrales a changé avec la publication de six essais randomisés contrôlés multicentriques. Ces résultats ont conduit la HAS en 2016 à considérer que la TM présente un intérêt dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique aigu en rapport avec une occlusion d'un gros tronc artériel (OGTA) visible à l'imagerie dans un délai de six heures après le début des symptômes, soit d'emblée en association avec la thrombolyse IV, soit en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seule en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

Rapport thrombectomie de la HAS (2016)¹²

Les conclusions du rapport d'évaluation de la thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire de novembre 2016¹³ sont les suivantes : « Considérant l'ensemble des données disponibles et notamment le bénéfice sur la morbidité, l'impact fonctionnel (autonomie et dépendance) et la qualité de vie à 90 jours, la HAS considère que la technique de thrombectomie mécanique présente un intérêt dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique aigu, en rapport avec une occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, soit d'emblée en association avec la thrombolyse IV, soit en technique de recours : après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. Elle préconise de plus la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par cette technique, pour suivre la diffusion de la technique et disposer de données d'utilisation en pratique courante ».

¹¹ Agrément par les SIOS selon des décrets relatifs aux conditions d'implantation et de fonctionnement (2007-366/367) par des praticiens justifiant aux conditions de l'arrêté du 15 mars 2010.

¹² Haute Autorité de Santé. Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/rapport_thrombectomie.pdf

¹³ Haute Autorité de Santé - Évaluation de thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

Recommandations de la Société Française de Neuroradiologie (SFNR) sur la place de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë^{14,15} :

La généralisation de la TM a profondément modifié et complexifié les habitudes de travail des filières. Plusieurs stratégies de prise en charge sont possibles :

- Stratégie « drip and ship » : le médecin régulateur peut proposer l'UNV de proximité pour la réalisation d'une thrombolyse intraveineuse (TIV), mais s'il y a indication à une TM après réalisation d'un examen d'imagerie cérébrale et vasculaire, un transport secondaire médicalisé vers l'UNV de recours¹⁶ avec neuroradiologie interventionnelle (NRI) doit être organisé ;
- Stratégie « mothership » : sur la base de l'examen physique et de l'interrogatoire, le patient est adressé directement à une UNV avec NRI pour que puisse être réalisée une TM en 1ère intention.

La stratégie « drip and ship » permet d'accéder à la TIV plus rapidement mais retarde l'accès à la TM, à l'inverse la stratégie « mothership » permet d'accéder à la TM plus rapidement, de diminuer le recours aux transferts secondaires mais a pour inconvénient de transporter inutilement certains patients n'ayant pas d'indication à une TM et de retarder la TIV si elle indiquée **La difficulté est qu'à ce jour, il n'y a aucun signe ou score clinique ou tout autre moyen pour identifier facilement les patients avec une occlusion proximale éligible à une TM, seule l'imagerie permet de confirmer ce diagnostic.**

Recommandations générales :

- La TM est recommandée à la phase aiguë dans le traitement de l'AVC jusqu'à 6 heures après le début des symptômes chez les patients qui présentent une occlusion proximale des artères cérébrales (OPAC) (carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire). (Grade A, Niveau 1a)
- La TM est réalisée en complément de la thrombolyse intraveineuse (TIV) lorsqu'elle est indiquée (4h30) ou d'emblée en cas de contre-indications à la TIV. (Grade A, Niveau 1a)
- La décision de réaliser une TM ne doit pas retarder la réalisation de la TIV. De même, la réalisation de la TIV ne doit pas retarder la TM (Grade A, Niveau 1a).
- La TM doit être réalisée le plus rapidement possible dès que son indication a été posée. (Grade A, Niveau 1a)
- La décision d'entreprendre une thrombectomie mécanique doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins : 1°) un neurologue et/ou un médecin compétent en pathologie neurovasculaire ; 2° un neuroradiologue interventionnel qualifié. (Grade C, Niveau 5). Elle doit être réalisée dans un établissement disposant d'un centre de neuroradiologie interventionnelle autorisé dans le cadre du SIOS (Schéma Interrégional d'Organisation des Soins) en cours et d'une UNV. (Grade C, Niveau 5)

¹⁴ [Recommandations de la Société Française de Neuroradiologie. Consensus sur la place de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë. Consulté le 15/09/2024.](#)

Elles correspondent à l'adaptation française des recommandations émises lors de la conférence de consensus des ESO, ESMINT, ESNR (Stockholm novembre 2014), à la suite des publications et présentations des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-prime et THRACE.

¹⁵ Société Française de Neuroradiologie. [Charte des conditions de réalisation de la thrombectomie mécanique en France](#). Consulté le 15/09/2024.

¹⁶ Il existe 2 types d'unités neurovasculaires (UNV), les UNV de proximité et les UNV de recours adossées à un centre de neuroradiologie interventionnelle (NRI) où doit être réalisée la TM conformément aux [recommandations de l'HAS](#)

Sélection des patients et optimisation de la sélection des patients en par imagerie et téléradiologie :

- L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention avant d'envisager la phase thérapeutique par thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a)
- Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les trois heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux. (Grade B, Niveau 2a)
- Les techniques d'imagerie pour déterminer la zone d'ischémie et de pénombre sont recommandées pour mieux sélectionner les patients et évaluer le bénéfice de la thrombectomie mécanique. (Grade B, Niveau 1b). Devant une ischémie étendue, l'équipe multidisciplinaire peut contre-indiquer la thrombectomie mécanique. (Grade B, Niveau 2a). L'âge élevé (> 80 ans) n'est pas à lui seul une contre-indication à la thrombectomie mécanique. (Grade A, Niveau 1a)
- Dans le contexte de la sélection des patients pouvant bénéficier d'une TM, l'imagerie diagnostique initiale doit éliminer une hémorragie intracrânienne, éliminer un infarctus trop étendu, montrer l'existence et le siège de l'occlusion artérielle voire estimer la pénombre ischémique. Pour cela, la production des données d'imagerie par IRM et angio-IRM ou tomodensitométrie (TDM) et angio-TDM répond à l'exécution de protocoles d'acquisition et de reconstruction précis. La sélection de la modalité doit permettre de répondre aux objectifs de l'imagerie le plus rapidement possible.

2.2.3 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des CCP se fait dans le périmètre de l'AMM.

➔ Traitements médicamenteux

Seul ACTILYSE (altéplase) est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
ACTILYSE (altéplase) Boehringer Ingel- heim France	« Traitement fibrinolytique de l'acci- dent vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë dans le délai de 4h30 suivant l'apparition des symptômes »	02/07/2003 (inscription dans le délai de 3h) 04/07/2012 (extension du délai jusqu'à 4h30)	Important (ISP oui)	ASMR III dans la prise en charge

Ce traitement est pris en charge en France, uniquement chez l'adulte. En effet bien que le libellé d'AMM d'ACTILYSE (altéplase) ne mentionne pas de limites d'âge, à la date de l'examen par la Commission le RCP mentionnait que son usage ne pouvait être envisagé que chez les patients âgés de 18 ans et plus, eu égard aux données cliniques disponibles. Une extension d'utilisation a depuis été octroyée par l'ANSM chez les adolescents âgés de 16 ans ou plus, en date du 4 mai 2018, indication non évaluée par la Commission (remboursement non sollicité par le laboratoire)¹⁷.

¹⁷ [Lettre aux professionnels de santé. Actilyse® poudre et solvant pour solution injectable et perfusion \(Altéplase 10 mg, 20 mg et 50 mg\) dans l'Accident Vasculaire Cérébral Ischémique à la phase aiguë: Extension d'utilisation chez l'adolescent \(âgé de 16 ans ou plus\). Septembre 2018. ANSM.](#)

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

La thrombectomie mécanique n'est pas considérée comme un CCP car elle est uniquement recommandée soit d'emblée en association avec la thrombolyse IV, soit en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seule en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par l'altéplase (ACTILYSE). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques permettant d'améliorer la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de METALYSE 5 000 UI (ténecteplase) dans l'AVC ischémique aigu repose essentiellement sur :

- **Une étude clinique de phase 3 randomisée, comparative versus altéplase, pragmatique, liée à deux registres (étude AcT – NCT03889249)¹⁸, considérée comme l'étude pivot du dossier d'AMM.** Il s'agit d'une étude en ouvert selon le schéma PROBE (critère de jugement évalué en aveugle), multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de ténecteplase par voie IV par rapport à altéplase par voie IV en termes de récupération complète de l'autonomie fonctionnelle entre 90 et 120 jours après l'inclusion, réalisée chez 1600 patients adultes présentant un AVC ischémique aigu éligibles à une thrombolyse IV.
- **L'étude de phase 2 EXTEND-IA-TNK (NCT02388061)^{19,20}, randomisée, comparative versus altéplase**, en ouvert selon le schéma PROBE (critère de jugement évalué en aveugle), multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de ténecteplase par voie IV par rapport à altéplase par voie IV en termes de reperfusion, réalisée chez 204 patients présentant un AVC ischémique et devant subir une thrombectomie endovasculaire.

Le laboratoire a également fourni d'autres études à l'appui de sa demande d'inscription :

- **Une revue de la littérature (Tsvigoulis, 2023²¹),** dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de récupération fonctionnelle et la tolérance en termes d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques du ténecteplase en comparaison à l'altéplase, dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu dans un délai de 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes ;

¹⁸ Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. The Lancet. Jul. 2022;400(10347):161-9.

¹⁹ Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Yan B, et al. Tenecteplase versus alteplase before endovascular thrombectomy (EXTEND-IA TNK): A multicenter, randomized, controlled study. Int J Stroke. avr 2018;13(3):328-34.

²⁰ Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. N Engl J Med. 26 avr 2018;378(17):1573-82.

²¹ Tsvigoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. Lancet Neurol. mai 2023;22(5):418-29.

- **Les données issues de 4 études observationnelles** ayant comparé le ténecteplase (0,25 mg/kg) à l'altéplase (0,90 mg/kg) dans un délai de 4 heures 30, études également versées au dossier d'AMM.
- **L'étude de phase II EXTEND-IA-TNK Partie 2 (NCT03340493)²²**, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était de préciser la dose optimale de ténecteplase (comparaison de la posologie de 0,25 mg/kg retenue par l'AMM versus 0,40 mg/kg). S'agissant d'une étude de recherche de la dose optimale, celle-ci ne sera pas détaillée dans l'avis. A noter que dans cette étude, la dose de 0,40 mg/kg a été associée à un risque hémorragique plus élevé sans bénéfice sur la reperfusion en comparaison à la dose plus faible de 0,25 mg/kg retenue par l'AMM.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude AcT

3.2.1.1 Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude **de phase 3 pragmatique, comparative, randomisée, ouvert selon la méthodologie PROBE²³**, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du ténecteplase à la posologie de 0,25 mg/kg par rapport à l'altéplase à la posologie de 0,90 mg/kg en termes de récupération complète de l'autonomie fonctionnelle entre 90 et 120 jours après l'inclusion, chez des patients adultes ayant reçu un diagnostic d'AVC ischémique aigu entraînant un déficit neurologique invalidant (absence d'imagerie avancée) et pouvant bénéficier d'une thrombolyse IV.

Les critères d'inclusion incluaient également ²⁴ :

- Patients se présentant dans les 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes ;
- Patients éligibles à la thrombectomie endovasculaire en plus de la thrombolyse IV.

Les critères de non-inclusion étaient représentés par les contre-indications standard à la thrombolyse IV, telles qu'elles figurent dans les recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC (CSBPR), et incluaient :

- Patients présentant toute source d'hémorragie active ou toute condition susceptible d'augmenter le risque d'hémorragie majeure après l'administration d'altéplase ;
- Antécédents : d'hémorragie intracrânienne, d'AVC ou traumatisme crânien ou spinal grave au cours des trois derniers mois ou de chirurgie lourde au cours des 14 jours précédents ;
- Signes cliniques suivants : symptômes évocateurs d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, symptômes d'AVC attribuables à une autre affection neurologique aiguë non ischémique ;
- Patient sous anticoagulant oral non-anti-vitamine K d'action directe (AOD) ;
- Résultats d'imagerie suivants : signes d'un infarctus étendu ;

²² Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al.; EXTEND-IA TNK Part 2 investigators. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1257-1265.

²³ « PROBE » (Prospective, Randomized, Open trial with Blinded adjudication of Events) : schéma qui consiste à réaliser un essai clinique comparatif en ouvert, mais dans lequel la mesure du critère principal d'efficacité est réalisée par un comité en aveugle du traitement reçu. Cette approche expose à un biais de suivi et ne permet pas d'exclure totalement la possibilité d'un biais de mesure et d'une possible surestimation de l'efficacité

²⁴ Les critères d'inclusion étaient pragmatiques et fondés sur les recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC (CSBPR 2018, [P23-04929]).

- Résultats biologiques suivants : glycémie <2,7 mmol/L ou >22,2 mmol/L ; temps de thrombo-plastine partielle activée élevé ; rapport international normalisé >1,7, numération plaquettaire <100 000/mm³.

Cette étude a été conduite exclusivement au Canada (22 centres AVC). Les centres participants à l'étude devaient également être impliqués dans l'un des deux registres canadiens sur les AVC aigus QuiCR (Quality Improvement and Clinical Research)²⁵ ou OPTIMISE (Optimizing Patient Treatment in Major Ischemic Stroke)²⁶, registres incluant les patients traités par thrombolyse IV et/ou thrombectomie mécanique.

L'étude a débuté le 10/12/19 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 21/04/2023 (date d'extraction des données).

3.2.1.2 Traitements reçus

Un total de 1 600 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- **Groupe ténecteplase** : une dose unique de ténecteplase à la posologie de 0,25 mg/kg en bolus IV (posologie AMM). La dose maximale était de 25 mg.
- **Groupe altéplase** : une dose d'altéplase à la posologie de 0,90 mg/kg (posologie AMM). L'administration est réalisée par un bolus IV de 10% de la dose (0,09 mg/kg) puis en perfusion de 60 minutes des 90% de la dose restante (0,81 mg/kg). La dose maximale était de 90 mg.

Les soins post-traitement et l'imagerie de suivi étaient ensuite réalisés conformément aux recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC (CSBPR).

La durée de suivi dans l'étude était de 90 à 120 jours.

La randomisation n'a pas été stratifiée.

3.2.1.3 Population de l'étude

Au total, 1 600 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 816 dans le groupe ténecteplase et 784 dans le groupe altéplase.
- Parmi eux, 23 (1,4%) ont retiré leur consentement. Ainsi, la population ITT était composée de 1577 patients : 806 dans le groupe ténecteplase et 771 dans le groupe altéplase.
- Parmi eux, 26 (1,6%) n'ont pas été inclus dans la population PP. Ainsi, la population PP était composée de 1574 patients : 786 dans le groupe ténecteplase et 751 dans le groupe altéplase.
- La population de tolérance était constituée des 1563 patients ayant reçu le traitement.

A J90, 10 (0,6%) patients ont été perdus de vue.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients en termes d'âge et de sexe étaient comparables entre les deux groupes de traitement (Tableau 2).

²⁵ QuiCR (Quality Improvement and Clinical Research) référentiel de données de tous les patients ayant subi un AVC ischémique et ayant reçu une thrombolyse et/ou une thrombectomie endovasculaire en Alberta (province du Canada).

²⁶ OPTIMISE (Optimizing Patient Treatment in Major Ischemic Stroke), registre national soutenu par le Canadian Stroke Consortium pour soutenir la mise en œuvre et le contrôle de la qualité de la thérapie endovasculaire et de la thrombolyse intraveineuse chez les patients ayant subi un AVC ischémique aigu.

Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude AcT – Population ITT

	Groupe ténecteplase (N = 806)	Groupe altéplase (N = 771)
Age, ans		
Médiane (min-max)	74 (63-83)	73 (62-83)
Sexe, n (%)		
Homme	424 (52,6)	398 (51,6)
Femme	382 (47,4)	373 (48,4)

➔ Principales caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion et modalités de prise en charge

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le Tableau 3.

Le score NIHSS médian à l'inclusion était de 9 dans le groupe ténecteplase et de 10 dans le groupe altéplase (min : 6 – max : 17). Environ 16% des patients inclus avaient un score NIHSS <5 à l'inclusion (n=131 dans le groupe ténecteplase et n=121 dans le groupe altéplase).

Le délai médian post début des symptômes à la randomisation était d'environ 2 heures, avec un quart des sujets inclus plus de 3 heures après le début des symptômes.

Il s'agissait d'un AVC lié à l'occlusion d'un gros vaisseau pour 24,5% des patients du groupe ténecteplase et 25,2% dans le groupe altéplase.

Aucune occlusion n'était visible à l'angioscanner pour près d'un tiers des patients dans chaque groupe.

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion – Population ITT

	Groupe ténecteplase (N = 806)	Groupe altéplase (N = 771)
Score NIHSS à l'inclusion ^a		
Médiane (interquartile)	9 (6–16)	10 (6–17)
<8	325/804 (40,4)	294/766 (38,4)
8-15	248/804 (30,9)	256/766 (33,4)
> 15	231/804 (28,7)	216/766 (28,2)
Site d'occlusion (angioscanner) ^b		
Artère carotide interne intracrânienne	69/801 (8,6)	66/757 (8,7)
Segment M1 de l'artère cérébrale moyenne	118/801 (14,7)	119/757 (15,7)
Segment M2 de l'artère cérébrale moyenne	174/801 (21,7)	141/757 (18,6)
Autre occlusion distale (artère cérébrale moyenne, artère cérébral antérieure, artère cérébrale postérieure)	130/801 (16,2)	138/757 (18,2)
Système artériel vertébro-basilaire	26/801 (3,3)	38/757 (5,0)
Artère carotide interne cervicale	17/801 (2,1)	9/757 (1,2)
Aucune occlusion visible	267/801 (33,3)	246/757 (32,5)
Présence d'une occlusion de gros vaisseaux (angioscanner) ^b	196/801 (24,5)	193/757 (25,5)
Type de centre		
Centre d'AVC primaire	56/806 (6,9)	43/771 (5,6)
Centre d'AVC complet	750/806 (93,1)	728/771 (94,4)

Registre source

QuiCR	346/806 (42,9)	342/771 (44,4)
OPTIMISE	460/806 (57,1)	429/771 (55,6)

Temps médian en minutes (intervalle interquartile)

Début des symptômes de l'AVC jusqu'à l'arrivée à l'hôpital (n=1562)	82 (54-140)	84 (55-138)
Début des symptômes de l'AVC jusqu'à la randomisation (n=1571)	121 (85-178.5)	123 (88-179)
De l'arrivée à l'hôpital à la réalisation de la TDM (n=1527)	15 (12-21)	16 (12-21)
Début des symptômes de l'AVC jusqu'au traitement (début de la thrombolyse intraveineuse) (n=1563)	128 (93-185)	131 (95-188)
De l'arrivée à l'hôpital jusqu'au traitement (début de la thrombolyse intraveineuse) (n=1522)	36 (27-47.5)	36 (29-50)
De la TDM jusqu'à la ponction artérielle chez les patients subissant une thrombectomie endovasculaire (n=505)	59,5 (43-87)	58 (41-85)
De la ponction artérielle à la reperfusion réussie chez les patients ayant subi une thrombectomie endovasculaire (n=446)	31 (19-47)	27 (17-45)
Temps entre l'admission hospitalière et la ponction artérielle chez les patients subissant une thrombectomie endovasculaire (n=503)	76 (57-104)	75 (56-104)

NIHSS: Echelle d'AVC du National Institute of Health; QuiCR-Quality Improvement and Clinical Research Registry; OPTIMISE - Optimizing Patient Treatment in Major Ischaemic Stroke with endovascular thrombectomy Registry

^a 8 patients n'avaient pas de score NIHSS disponible à l'inclusion

^b 19 patients n'avaient pas bénéficié d'un angioscanner à l'inclusion. Les caractéristiques de ces patients n'étaient pas différentes de celles des patients ayant bénéficié d'une angiographie. Si les patients présentaient plus d'un site d'occlusion, l'occlusion la plus proximale est mentionnée.

3.2.1.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **pourcentage de sujets présentant une récupération complète de l'autonomie fonctionnelle entre 90 et 120 jours après l'inclusion, définie par un score de 0 ou 1 sur l'échelle de Rankin modifiée mRS (absence d'incapacité)²⁷.**

La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% était supérieure à la marge de non-infériorité fixée à 5% (α unilatéral de 0,025)²⁸. Cette borne de non-infériorité permettrait de conserver au minimum 50% de l'efficacité de l'altéplase versus placebo observée²⁹.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires. Ils incluaient notamment :

- Le pourcentage de patients ayant subi une thrombectomie ;
- Le pourcentage de patients avec une reperfusion substantielle mesurée lors de la 1^{ère} évaluation angiographique (score mTICI de 2b/3 soit une restauration du flux sanguin dans > 50% du

²⁷ L'échelle de Rankin modifiée permet l'évaluation neurologique fonctionnelle après un AVC, le score varie de 0 à 6, 0 indiquant l'absence de tout symptôme, 1 l'absence d'incapacité en dehors de symptômes avec activités et autonomie conservées et 6 le décès.

²⁸ Un minimum de 1 600 patients devait être inclus dans l'étude pour démontrer la non-infériorité avec une marge de non-infériorité unilatérale de 5% (α unilatéral de 0,025) et une puissance de 90%. Cela a été déterminé sur la base des hypothèses suivantes :

- 35% des patients du groupe altéplase et 38% des patients du groupe ténecteplase ont un score sur l'échelle de Rankin modifiée de 0-1 à 90 jours ;
- Un taux maximal d'abandon ou de perdu de vue de 5%.

²⁹ Emberson J, et al, Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2014;384:1929-1935.

territoire artériel affecté) chez les patients pour qui une thrombectomie mécanique a été réalisée.

A noter que les données suivantes étaient collectées via les registres :

- Certaines caractéristiques des patients à l'inclusion ;
- La destination du patient à la sortie (domicile, sortie précoce assistée, établissement de réadaptation, soins de longue durée, décès) ;
- Le délai entre l'arrivée à l'hôpital et l'injection du traitement ;
- Le délai entre l'arrivée et la sortie de l'hôpital ;
- Le pourcentage de patients ayant recours à la thrombectomie endovasculaire ;
- Pour les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie endovasculaire :
 - Le délai entre l'arrivée à l'hôpital et la ponction artérielle
 - Le délai entre l'angiographie et la ponction artérielle
 - Le degré de reperfusion évalué par le score mTICI³⁰ lors de l'angiographie effectuée avant thrombectomie

3.2.1.5 Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse principale était non ajustée et réalisée sur la population ITT³¹.

La durée médiane de suivi pour le critère de jugement principal était de 97 jours (91 à 111 jours).

La non-infériorité du ténecteplase a été démontrée par rapport à l'altéplase en termes de récupération complète de l'autonomie fonctionnelle définie par un score mRS ≤ 1 (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (-2,6%) supérieure à la marge de non-infériorité de - 5% prédéfinie) (Tableau 4).

Tableau 4. Critère de jugement principal - Population ITT (analyse principale non ajustée)

	Groupe ténecteplase (N = 806)	Groupe altéplase (N = 771)	Différence (non ajustée) [IC95%]
Score mRS 0 ou 1 entre J90 et J120	36,9% (296/802)	34,8% (266/765)	2,1% [-2,6 ; 6,9]

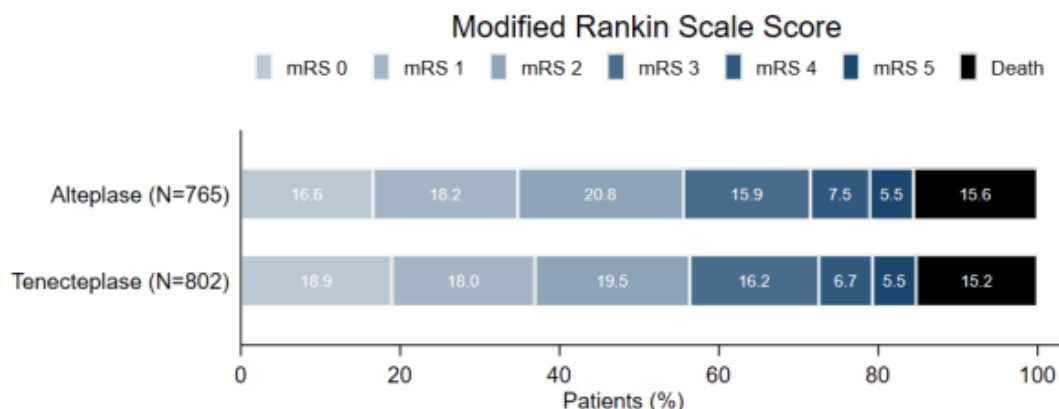
Conformément au protocole, la non-infériorité ayant été démontrée, la supériorité a été testée mais n'a pas été démontrée (p=NS).

A la date de l'analyse, le score mRS médian était de 3 dans chacun des groupes. A titre informatif, la distribution du score mRS est présentée dans le diagramme ci-après.

³⁰ Le score mTICI, pour *modified Thrombolysis In Cerebral Infarction*, est un score radiologique évaluant la reperfusion angiographique, il reflète le succès de la reperfusion suite à une thrombectomie endovasculaire. Le score est compris entre 0 (absence de reperfusion) et 3 (reperfusion complète) (51) .

³¹ Ensemble des patients randomisés dans l'étude, n'ayant pas retiré leur consentement.

Figure 1. Distribution du score mRS à J90 (population ITT)



Les analyses secondaires du critère de jugement principal ont conforté les résultats de l'analyse principale :

- Analyse non ajustée sur la population PP³² : différence des proportions de malades avec score mRS ≤ 1 entre les groupes estimée à 2,5% (IC95% [-2,3 ; 7,3]) ;
- Analyse ajustée au moyen d'un modèle de régression logistique à effets mixtes tenant compte de l'âge, du sexe, de la gravité initiale de l'AVC (mesurée à l'aide de l'échelle d'AVC du National Institute of Health : NIHSS³³), du temps entre l'apparition des symptômes de l'AVC et le traitement, et du registre source (QuiCR ou OPTIMISE) en tant que variables à effets fixes, et du centre en tant que variable à effets aléatoires : RR = 1,1 (IC95% [1,0 ; 1,2]) ;

Analyses en sous-groupes pré-spécifiés (exploratoires)

Les résultats des analyses dans les sous-groupes pré-spécifiés³⁴ sont globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale. On peut néanmoins regretter l'absence de tests d'interaction bien que prévus au protocole, notamment au regard des résultats qui suggèrent une interaction quantitative dans certains sous-groupes (occlusion de gros vaisseaux : non/oui ; délai entre l'apparition des symptômes et le traitement : ≤180/>180 min).

³² Population per protocol (PP) définie comme l'ensemble des patients randomisés dans l'étude, n'ayant pas retiré leur consentement, et excluant les patients recevant une thrombolyse plus de 4 heures 30 après le début des symptômes et tout changement de traitement (les patients inclus dans les 4 heures 30 mais qui ont reçu une thrombolyse quelques minutes après le seuil de 4 heures 30 (<15 min au maximum) n'ont pas été considérés comme ayant dévié du protocole en raison de la nature pragmatique de l'essai).

³³ La *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) est une échelle d'évaluation des déficiences de 15 items dont le but est d'évaluer les conséquences neurologiques et le degré de récupération d'un patient ayant subi un AVC. Le score total est compris entre 0 et 42, les valeurs plus hautes reflétant des dommages cérébraux plus sévères.

³⁴ Des analyses en sous-groupes pré spécifiées ont été réalisées, sur les populations ITT et PP, en fonction de :

- L'âge (<80 ans ; ≥ 80 ans) ;
- La sévérité de l'AVC évalué par le score NIHSS (<8 ; 8-15 ; >15) ;
- Le délai entre l'apparition des symptômes et le traitement (≤180 ; >180 min) ;
- L'occlusion de gros vaisseaux tels que l'artère carotide interne, l'artère cérébrale moyenne (segments M1 ou M2 ipsilatéraux) (non ; oui) ;
- Le type de centre (centre d'AVC complet ; centre d'AVC primaire) ;
- Le registre source (OPTIMISE ; QuiCR).

3.2.1.6 Résultats sur les critères de jugement secondaire exploratoires (sans gestion du risque alpha)

A titre informatif (critères exploratoires) :

- Patients ayant subi une thrombectomie : 32,0% (n=258/806) dans le groupe ténecteplase et 32,2% (n=248/771) dans le groupe altéplase.
- Parmi les patients ayant subi une thrombectomie (données manquantes pour 2 patients dans chaque groupe), une reperfusion substantielle mesurée lors de la 1ère évaluation angiographique (score mTICI de 2b/3 soit une restauration du flux sanguin dans > 50% du territoire artériel affecté) a été rapportée chez 10,3% (n=26/256) des patients du groupe ténecteplase et 10,6% (n=26/246) des patients du groupe altéplase.

3.2.1.7 Ré-analyses des données d'efficacité

Le laboratoire a établi un accord spécifique d'accès et d'échange de données avec les promoteurs de l'essai AcT afin de vérifier la pertinence des données et des résultats et de générer des analyses supplémentaires. **Une ré-analyse des données a donc été réalisée à titre exploratoire, postérieurement à la publication des résultats basée sur le rapport d'étude initial. L'objectif principal de ces nouvelles analyses étant de vérifier la reproductibilité des analyses et résultats publiés.**

Pour les nouvelles analyses, deux populations supplémentaires ont notamment été définies afin de répondre aux recommandations en vigueur³⁵ sur la conduite des études de non-infériorité : population ITT modifiée (mITT ; n=1 563) et population PP modifiée (mPPS : n= 1537), après exclusion des 14 patients qui n'ont pas reçu le traitement alloué. La population mITT a ensuite été utilisée pour l'analyse principale de l'efficacité et la population mPPS pour une analyse de sensibilité.

Parmi les principaux points mentionnés dans l'EPAR :

- Les résultats d'efficacité des nouvelles analyses ont été très similaires à ceux des analyses initiales ;
- **Pour l'analyse du critère de jugement principal, la borne de non-infériorité a été recalculée du fait que la méthode utilisée initialement pour la déterminer présentait 2 limites :**
 - **Son calcul dérive des résultats d'une méta-analyse³⁶ dans le sous-groupe de patients pour lesquels le délai de traitement depuis l'apparition des symptômes, facteur pronostique important, était ≤ 3 heures³⁷** (population différente de celle incluse dans l'étude l'AcT : 36 % des patients dans la méta-analyse historique contre 73 % dans l'étude AcT).
 - L'estimation ponctuelle des résultats a été utilisée, plutôt que la limite inférieure de l'IC à 95 %.

D'après l'EPAR, la borne de non-infériorité appropriée devrait se situer entre -2% (dérivée des résultats de la méta-analyse historique quel que soit le délai de prise en charge) et -3% (borne absolue la plus stricte parmi tous les essais cliniques randomisés publiés comparant le ténecteplase à l'altéplase dans l'AVC ischémique), et la valeur réelle dépendrait de la contribution des fenêtres temporelles 0-3 heures et 3-4,5 heures. Compte tenu de l'impact important de ce facteur pronostique, il semblait raisonnable d'ajuster la fenêtre temporelle dans la méta-analyse historique : la marge de non-infériorité ajustée à la population était alors de -2,6 %.

³⁵ ICH E9 Statistical principles for clinical trial.

³⁶ Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929–1935.

³⁷ Dans cette méta-analyse, le bénéfice apporté par l'altéplase apparaissait plus faible chez les patients pris en charge entre 3 et 4,5h après l'apparition de symptômes.

Les différentes analyses ont donc été interprétées dans le contexte des marges de non-infériorité suivantes :

1. La marge de non-infériorité prédéfinie dans le protocole était de -5,0 % et les analyses définies par le protocole ont été interprétées dans le contexte de cette marge.
2. La marge de non-infériorité post-hoc et ajustée à la population de -2,6 % a été utilisée pour l'interprétation des analyses non définies par le protocole du critère d'évaluation principal (réanalyse des résultats).

Au total (cf. forest plot en annexe 1) :

- Pour toutes les analyses, l'estimation ponctuelle de la différence de risque était en faveur du ténecteplase par rapport à l'altéplase.
- Toutes les analyses sur les populations mITT, PP et mPP avaient une limite inférieure de l'IC à 95 % comprise entre -2,59 % et -2,04 %. Pour la population mPP, l'analyse ajustée avec imputation multiple a montré une différence de +2,53% en faveur du ténecteplase (IC95% : -2,03 à 7,08).
- Les analyses sur la population ITT, ajustées pour les facteurs pronostiques importants, avaient une limite inférieure de l'IC à 95 % comprise entre -2,08 % et -2,26 %, cette dernière incluant l'imputation multiple pour les valeurs manquantes. Cette analyse incluait les patients qui n'ont pas reçu le médicament à l'étude.
- Les analyses sur l'ITT, non ajustées pour les facteurs pronostiques importants, avaient une limite inférieure d'IC à 95% de -2,61% à -2,65%, cette dernière incluant l'imputation multiple pour les valeurs manquantes. Cette analyse incluait les patients qui n'ont pas reçu le médicament à l'étude.

3.2.2 Etude de phase 2 EXTEND-IA-TNK

3.2.2.1 Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une **étude de phase 2 comparative versus altéplase, randomisée, en ouvert selon le schéma PROBE (critère de jugement en aveugle), multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'une thrombolyse IV par ténecteplase versus altéplase en termes de reperfusion artérielle avant la réalisation d'une thrombectomie endovasculaire**, chez des patients adultes présentant un AVC ischémique touchant un gros vaisseau.

Les autres critères d'inclusion incluaient :

- Eligible à la thrombolyse IV dans les 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes ;
- La thrombectomie endovasculaire peut être effectuée (ponction à l'aïne) dans les 6 heures suivant l'apparition de l'AVC ;
- **Occlusion artérielle de gros vaisseaux (artères cérébrales proximales)** : artère intracrânienne, basilaire, 1er ou 2ème segment de l'artère cérébrale moyenne (M1 ou M2).

Les critères de non-inclusion étaient représentés par les contre-indications standard à la thrombolyse intraveineuse, telles qu'elles figurent dans le CSBPR, et incluaient :

- Hémorragie intracrânienne (HIC) identifiée par angiographie par TDM ou angio-IRM ;
- Amélioration rapide des symptômes (à la discrétion de l'investigateur) ;
- Un score mRS pré-AVC ≥ 4 (indiquant une incapacité antérieure majeure) ;
- Hypodensité dans plus de 1/3 du territoire de l'artère cérébrale moyenne ou proportion équivalente du territoire de l'artère basilaire sur la TDM sans contraste.

Cette étude a été conduite exclusivement en Australie (12 centres) et en Nouvelle-Zélande (1 centre).

L'étude a débuté le 23/03/2015 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 19/10/2017 (date d'extraction des données).

3.2.2.2 Traitements reçus

Un total de 202 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- **Groupe ténecteplase** : une dose unique de ténecteplase à la posologie de 0,25 mg/kg en bolus IV (posologie AMM). La dose maximale était de 25 mg.
- **Groupe altéplase** : une dose d'altéplase à la posologie de 0,90 mg/kg (posologie AMM). L'administration est réalisée par un bolus IV de 10% de la dose (0,09 mg/kg) puis en perfusion de 60 minutes des 90% de la dose restante (0,81 mg/kg). La dose maximale était de 90 mg.

Les patients étaient stratifiés sur le site d'occlusion du vaisseau : (1) occlusion de l'artère intracrânienne, (2) artère basilaire, (3) segment M1 (proximal) de l'artère cérébrale moyenne (ACM-M1) et (4) segment M2 de l'artère cérébrale moyenne (ACM-M2).

La durée de suivi dans l'étude était de 90 à 120 jours.

3.2.2.3 Population de l'étude

Au total, 202 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 101 dans le groupe ténecteplase et 101 dans le groupe altéplase ;
- Tous ont reçu le traitement alloué et à J90 aucun n'avait été perdu de vue.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion n'étaient pas totalement comparables entre les deux groupes de traitement, avec dans le groupe altéplase des patients légèrement plus âgés (âge moyen 70,4 ans versus 71,9 ans) et davantage de femmes, ainsi que certaines différences sur la présence de comorbidités (Tableau 5).

Tableau 5. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude EXTEND-IA-TNK – Population ITT

	Groupe ténecteplase (N = 101)	Groupe altéplase (N = 101)
Age, ans		
Moyenne (écart-type)	70,4 (15,1)	71,9 (13,7)
Sexe, n (%)		
Homme	58 (57)	52 (51)
Femme	43 (43)	49 (49)
Comorbidités à l'inclusion, n (%)		
Fibrillation atriale	27 (27)	40 (40)
Antécédents d'hypertension	64 (63)	63 (62)
Antécédents de diabète	10 (10)	18 (18)
Tabagisme	18 (18)	11 (11)

→ Principales caractéristiques de la maladie

Les patients étaient comparables en termes de score NIHSS à l'inclusion (score médian de 17) et de site d'occlusion dans les deux groupes de traitement (cf. Tableau 6).

On peut néanmoins noter un déséquilibre entre les groupes en ce qui concerne la cause de l'AVC, ainsi que sur les délais de prise en charge, globalement plus longs dans le groupe altéplase.

Tableau 6. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude EXTEND-IA-TNK – Population ITT

	Groupe ténecteplase (N = 101)	Groupe altéplase (N = 101)
Score NIHSS à l'inclusion		
Médiane (intervalle interquartile)	17 (12–22)	17 (12–22)
Cause de l'AVC, n (%)		
Occlusion cardio-embolique	46 (46)	54 (53)
Occlusion de gros vaisseaux	21 (21)	18 (18)
Autres et indéterminés	34 (34)	29 (29)
Temps entre le début des symptômes (min)		
Et l'arrivée à l'hôpital, médiane (intervalle interquartile)	60 (44-89)	72 (53-104)
Et la thrombolyse IV, médiane (intervalle interquartile)	125 (102-156)	134 (104-176)
Temps entre la thrombolyse IV (min)		
Et la ponction artérielle, médiane (intervalle interquartile)	43 (25-57)	42 (30-63)
Et l'angiographie initiale, médiane (intervalle interquartile)	54 (34-67)	56 (40-77)
Site d'occlusion (angiographie), n (%)		
Artère carotide interne	24 (24)	24 (24)
Artère basilaire	3 (3)	3 (3)
Segment M1 de l'artère cérébrale moyenne	59 (58)	60 (59)
Segment M2 de l'artère cérébrale moyenne	15 (15)	14 (14)

3.2.2.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une reperfusion substantielle mesurée par une évaluation angiographique, définie par un score mTICI de 2b/3 (restauration du flux sanguin dans > 50% du territoire artériel affecté) ou l'absence de thrombus récupérable lors de l'angiographie initiale.

A noter qu'initialement la taille de l'échantillon avait été déterminée avec l'hypothèse que la population de l'étude clinique reflétait la prévalence dans la population réelle à savoir artère intracrânienne : 25%, segment M1 de l'artère intracérébrale moyenne : 60%, segment M2 de l'artère cérébrale moyenne : 10%, artère basilaire : 5%. Une taille d'échantillon totale estimée à 64 patients (32 patients dans chacun des bras de traitement et de contrôle) avait une puissance de 80% pour détecter une différence significative de 35% dans la reperfusion angiographique pondérée par les strates (mTICI 2b/3) lors de l'angiographie initiale (50% dans le bras ténecteplase contre 15 % dans le bras altéplase) à un seuil de signification statistique bilatéral de 0,05. **Néanmoins, au regard de nouvelles données cliniques publiées et considérant que les avantages pratiques du ténecteplase justifiaient un changement de pratique si la non-infériorité était démontrée, l'analyse du critère de jugement principal a été modifiée dans une approche de non-infériorité.** Dans une méta-analyse regroupant les études

EXTEND-IA, SWIFT PRIME et ESCAPE, la proportion de patients ayant obtenu une reperfusion angiographique avec l'altéplase était de 7,5 % (IC95% [4,6 ; 1,5]). **Sur la base de ces données, la limite de non-infériorité pour EXTEND-IA TNK a été définie à 2,3% (permettant de préserver au moins 50% de l'estimation la plus prudente de l'efficacité de reperfusion de l'altéplase de 4,6%). Si la non-infériorité était établie, la supériorité du ténecteplase était testée à l'aide d'une régression logistique binaire, avec ajustement sur le site d'occlusion.**

A noter que le critère principal était adjudiqué de façon centralisée par un comité en aveugle du traitement reçu.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement étaient considérés comme exploratoires. Parmi eux figuraient notamment :

- le pourcentage de patients présentant une réponse clinique favorable défini par une réduction supérieure ou égale à 8 points sur l'échelle NIHSS ou atteignant un score de 0 ou 1 à 3 jours ;
- le pourcentage de patients avec un score mRS de 0 ou 1 ou aucun changement de score mRS 3 mois après l'AVC ;
- le pourcentage de patients avec un score de 0 à 2 ou aucun changement de score sur l'échelle de Rankin modifiée 3 mois après l'AVC.

3.2.2.5 Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse principale de non-infériorité était non ajustée et réalisée sur la population ITT³⁸.

La non-infériorité puis la supériorité³⁹ du ténecteplase ont été démontrées par rapport à l'altéplase en termes de pourcentage de patients présentant une reperfusion substantielle (évaluation angiographique initiale) définie par une reperfusion de plus de 50 % du territoire concerné ou une absence de thrombus récupérable lors de l'angiographie initiale (Tableau 7) : 22% dans le groupe ténecteplase versus 10% dans le groupe altéplase, soit une différence absolue de +12% (IC95%, 2 à 21).

Tableau 7. Pourcentage de patients avec une reperfusion substantielle (évaluation angiographique initiale) (critère de jugement principal de l'étude EXTEND-IA-TNK) - Population ITT

	Groupe ténecteplase (N = 101)	Groupe altéplase (N = 101)
% de patients avec une reperfusion substantielle (évaluation angiographique)	22% (22)	10% (10)
Analyse principale : différence absolue (non ajustée) - IC95%	12% [2 ; 21], p=0,002 de non-infériorité	
Rapport d'incidence ajustée* - IC95%	2,2% [1,1 ; 4,4], p=0,03 de supériorité	
Odd Ratio ajusté* - IC95%	2,6% [1,1 ; 5,9], p=0,02 de supériorité	

* L'analyse a été ajustée en fonction des strates d'occlusion du site du vaisseau.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une reperfusion lors de l'évaluation angiographique initiale, 20 des 22 patients du groupe ténecteplase et 6 des 10 patients du groupe altéplase présentaient une occlusion initiale de l'artère cérébrale moyenne.

Aucune thrombectomie n'a été pratiquée chez les patients ayant atteint le critère principal de reperfusion lors de l'évaluation angiographique initiale, à l'exception d'un patient du groupe ténecteplase qui présentait une reperfusion substantielle avec un thrombus résiduel.

³⁸ Ensemble des patients randomisés dans l'étude.

³⁹ Pour la non-infériorité : borne inférieure de l'IC à 95% supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -2,3 points de pourcentage ; pour la supériorité : bornes inférieures des IC du rapport d'incidence ajustée et de l'odd-ratio ajusté supérieures à 1.

3.2.2.6 Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (sans gestion du risque alpha)

L'évaluation neurologique fonctionnelle au travers du score mRS a été analysée au travers de critères secondaires dont les résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire. Pour information :

- Patients avec un score sur mRS de 0 à 1 ou aucun changement à J90 : 51% (n=52) dans le groupe ténecteplase et 43% (n=43) dans le groupe altéplase.
- Score median sur l'échelle de Rankin modifiée à 90 jours (analyse ajustée sur le score NIHSS et l'âge à l'inclusion) : 2 (0-3) versus 3 (1-4) soit un OR ajusté pour une diminution ≥ 1 point sur le score mRS selon l'analyse ordinale : 1,7 (IC95%: 1,0–2,8).

3.2.3 Autres données

Le laboratoire a présenté les résultats d'une revue de la littérature (Tsivgoulis et al, 2023), présentant notamment une analyse poolée d'essais randomisés, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de récupération fonctionnelle et la tolérance en termes d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques du ténecteplase en comparaison à l'altéplase, dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu.

Les études incluses dans cette analyse sont issues d'une recherche dans la littérature réalisée entre le 1er janvier 2017 et le 24 juillet 2022. Au total 9 publications d'essais cliniques randomisés (TNK-S2B, ATTEST, Australian TNK (ou TAAIS), EXTEND-IA TNK, TRACE, TASTE-A et AcT) évaluant l'efficacité et la tolérance de ténecteplase ont été identifiées (doses entre 0,10 mg/kg et 0,40 mg/kg) versus altéplase (0,90 mg/kg).

Cette analyse conclut à une récupération fonctionnelle non-inférieure (proportion de patients présentant une récupération fonctionnelle définie par un score sur l'échelle de Rankin modifiée de 0 ou 1) chez les patients ayant présenté un AVC ischémique aigu, entre le ténecteplase 0,25 mg/kg et l'altéplase 0,90 mg/kg (traitement thrombolytique de référence), avec une différence de risque de 3,7% (IC95% [-0,03 ; 7,7]) en faveur du ténecteplase 0,25 mg/kg même via la marge de non-infériorité stricte de 1,3% (Figure 2).

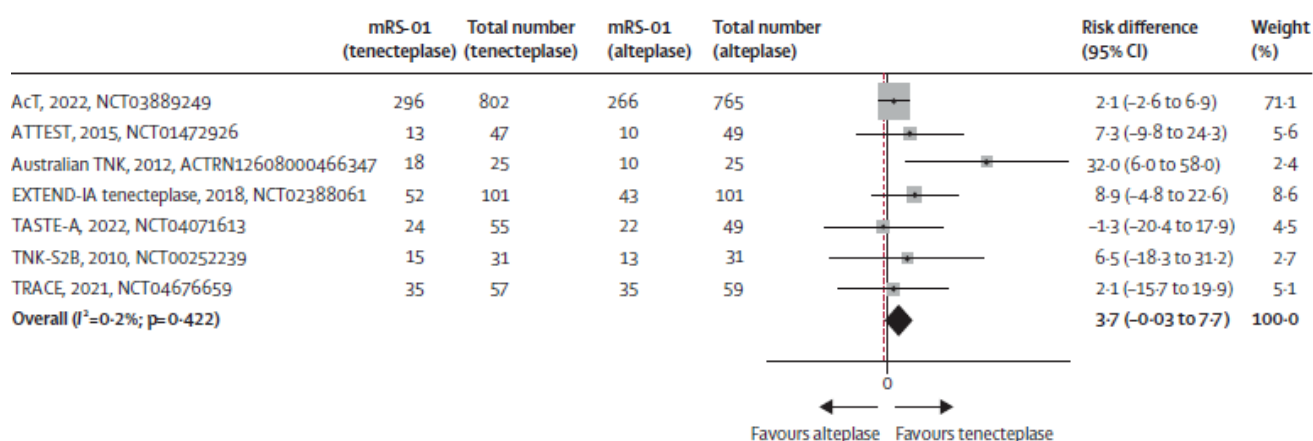


Figure 2. Résultats de la méta-analyse de Tsivgoulis et al. comparant ténecteplase 0,25 mg/kg et altéplase 0,90 mg/kg, chez les patients présentant un AVC ischémique aigu, en termes de récupération fonctionnelle

Source : Tsivgoulis et al 2023 – figure 3A

Enfin, en termes de risque hémorragique, l'analyse concluait à une estimation de 1,6% (IC95% [0,4 ; 3,3]), avec une hétérogénéité modérée entre les essais (I²=32%) selon Higgins (2003)⁴⁰, sans présenter d'estimation de la différence avec l'altéplase.

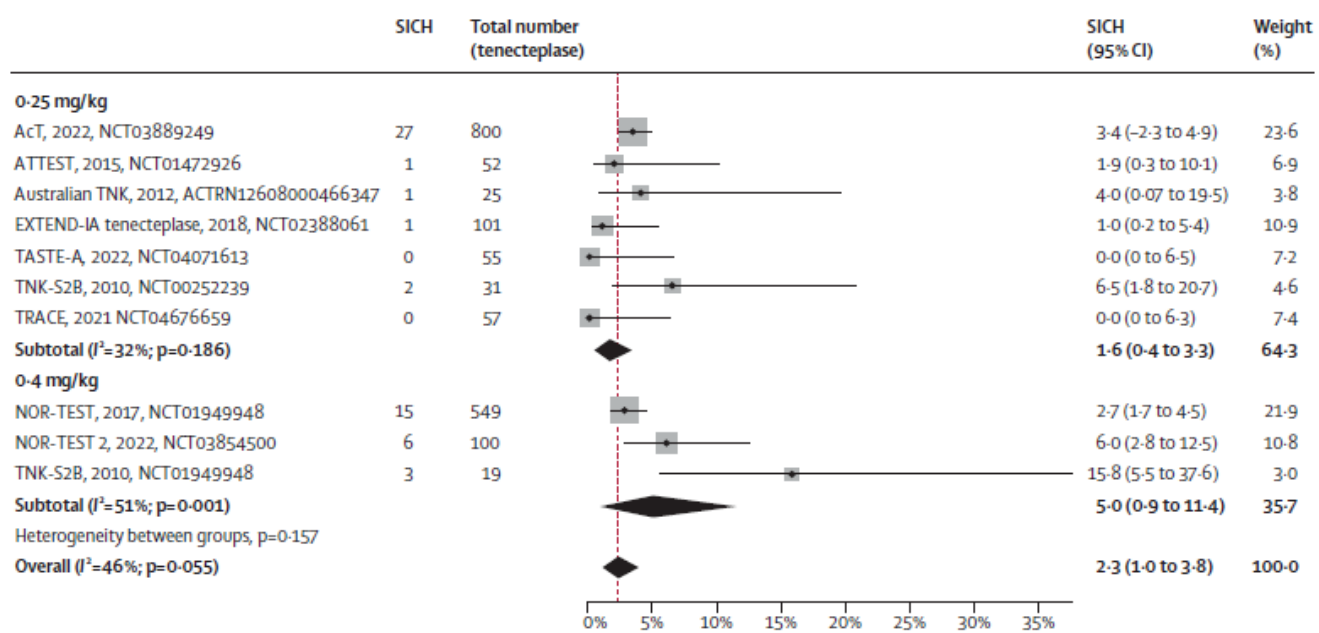


Figure 3. Résultats de la méta-analyse de Tsivgoulis et al. en termes de tolérance (proportion de patients présentant une hémorragie intracrânienne symptomatique) pour ténecteplase 0,25 mg/kg et ténecteplase 0,40 mg/kg
Source : Tsivgoulis et al 2023 – figure 3B

3.3 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à titre exploratoire dans l'étude AcT via le score générique EQ-VAS, permettant l'auto-évaluation de l'état de santé du patient sur une échelle visuelle analogique verticale. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et du schéma en ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.4 Données utilisation

Une utilisation hors AMM du ténecteplase dans les AVC ischémique aigus est rapporté depuis plusieurs années. Le laboratoire a ainsi présenté les résultats de 4 études non interventionnelles^{41,42,43,44}, ne sélectionnant que celles ayant comparé le ténecteplase (0,25 mg/kg) à l'altéplase (0,9 mg/kg) chez des patients présentant un AVC ischémique aigu avec ou sans occlusion d'un gros vaisseau traités

⁴⁰ I² inférieur à 0,25 = hétérogénéité faible ; I² compris entre 0,25 et 0,5 = hétérogénéité modérée ; I² supérieur à 0,5 = hétérogénéité importante.
⁴¹ Tsivgoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, Faouzi B, Mavridis D, Dixit AK, et al. Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Ann Neurol. sept 2022;92(3):349-57.
⁴² Warach SJ, Dula AN, Milling TJ, Miller S, Allen L, Zuck ND, et al. Prospective Observational Cohort Study of Tenecteplase Versus Alteplase in Routine Clinical Practice. Stroke. déc 2022;53(12):3583-93.
⁴³ Gerschenfeld G, Liegey JS, Laborne FX, Yger M, Lyon V, Checkouri T, et al. Treatment times, functional outcome, and hemorrhage rates after switching to tenecteplase for stroke thrombolysis: Insights from the TETRIS registry. Eur Stroke J. déc 2022;7(4):358-64.
⁴⁴ Zhong CS, Beharry J, Salazar D, Smith K, Withington S, Campbell BCV, et al. Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Stroke. mars 2021;52(3):1087-90.

dans les 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes, portant sur au moins 100 patients traités par le ténecteplase, et ayant rapporté des estimations ajustées ou appariées sur le score de propension. L'une de ces études était une étude rétrospective française⁴³ (795 patients inclus dans 2 centres).

Ces études ont été considérées comme des données support de l'AMM, et suggèrent toutes une efficacité en matière de récupération fonctionnelle et un risque hémorragique non-inférieurs avec le ténecteplase en comparaison à l'altéplase. Néanmoins leur portée reste limitée du fait des limites méthodologiques importantes inhérentes à ce type d'études et dans un contexte où l'on dispose d'études comparatives randomisées.

3.5 Profil de tolérance

3.5.1 Données issues des études cliniques

3.5.1.1 Etude de phase III AcT

Dans l'étude AcT, la tolérance était évaluée par les critères secondaires suivants (analyses exploratoires) :

- La mortalité toutes causes à 90 jours ;
- Les hémorragies intracérébrales symptomatiques survenant dans les 24 heures suivant l'administration du traitement thrombolytique, définie comme une hémorragie intracrânienne liée temporellement et directement responsable de l'aggravation de l'état neurologique du patient et qui, de l'avis de l'investigateur, constitue le facteur le plus important de l'aggravation neurologique.

Dans l'étude AcT, le risque hémorragique est apparu similaire à celui de l'altéplase.

Les données ne suggèrent pas de risque plus élevé d'hémorragie cérébrale symptomatique à 24 heures, d'hémorragie intracrânienne identifiée à l'imagerie⁴⁵, ou d'hématome parenchymateux de type 2 (c.-à-d. hématome occupant ≥ 30 % du territoire ischémié avec effet de masse visible) identifié à l'imagerie étaient similaires avec le ténecteplase en comparaison à l'altéplase.

De même, la mortalité toutes causes à 90 jours est apparue similaire dans les deux groupes de traitement, ainsi que les cas d'angioœdème bucco-lingual et de saignement périphérique nécessitant une transfusion sanguine (cas rares).

Les principaux résultats de tolérance sont résumés dans le Tableau 8 ci-dessous. Les analyses en sous-groupes ne sont pas présentées dans le rapport d'étude.

Tableau 8. Résultats sur les critères de tolérance - Population de tolérance

	Groupe ténecteplase	Groupe altéplase	Différence entre les deux groupes (non ajustée) - IC95%
Décès dans les 90 jours suivant l'inclusion (n=1 554)	122/796 (15,3%)	117/758 (15,4%)	-0,1 [-3,7 ; +3,5]
Hémorragie intracérébrale symptomatique dans les 24h post traitement	27/800 (3,4%)	24/763 (3,2%)	+0,2 [-1,5 ; +2,0]
Hémorragie intracrânienne identifiée à l'imagerie	154/800 (19,3%)	157/763 (20,6%)	-1,3 [-5,3 à +2,6]
Saignement extracrânien nécessitant une transfusion sanguine	6/800 (0,8 %)	6/763 (0,8 %)	0,0 [-0,9 à 0,8]

⁴⁵ L'évaluateur étant soumis à l'aveugle concernant les symptômes du patient et son groupe de traitement.

Ré-analyse des données de tolérance

Dans le contexte des nouvelles analyses post-hoc réalisées par le laboratoire (cf. paragraphe 3.2.1.7) et d'après l'EPAR :

- Tous les résultats importants relatifs à la sécurité présentés dans la publication initiale du Lancet 2022 ont été confirmés. Dans la base corrigée, un patient de moins du groupe altéplase a présenté un EI grave de type angioœdème. L'incidence des angioœdèmes, qui est un événement potentiellement fatal mentionné dans le RCP de l'altéplase, est apparue similaire dans les deux groupes : 1,1% (n=9/800) dans le groupe ténecteplase et 1,0% (n=8/763) dans le groupe altéplase.
- Compte tenu du faible nombre d'hémorragies intracrâniennes (HIC) sévères, il est difficile d'évaluer avec précision toute relation avec les facteurs pronostiques importants. Le seul groupe présentant un taux de décès plus élevé dans le cas du ténecteplase est celui des patients les plus graves avec un NIHSS >25 (contre-indication pour altéplase et ténecteplase).
- Le laboratoire a effectué des analyses exploratoires des HIC symptomatiques selon la définition SITS-MOST :
 - Selon la définition SITS-MOST retenue dans l'étude IST-3, une HIC symptomatique est survenue chez 2,9 % des patients du groupe ténecteplase versus 2,7 % des patients du groupe altéplase : la différence de risque (IC à 95 %) était de 0,24 % (-1,39 % ; 1,88 %).
 - En utilisant les critères SITS-MOST tels que définis dans les études contrôlées randomisées par le demandeur (critères BI-RCTs-SITS-MOST), une HIC est survenue chez 2,4 % des patients du groupe ténecteplase contre 1,8 % des patients du groupe : la différence de risque (IC à 95 %) était de 0,54 % (-0,88 % ; 1,96 %).
 - Dans la population retenue par l'AMM, le taux d'HIC fatales était de 1,9 % dans le groupe ténecteplase versus 1,8 % dans le groupe altéplase.

3.5.1.2 Etude EXTEND-IA-TNK

Globalement, le ténecteplase 0,25 mg/kg a présenté un profil de sécurité similaire à celui de l'altéplase 0,9 mg/kg.

Les principaux critères de jugement de tolérance évalués dans l'étude étaient les suivants :

- Hémorragies intracérébrales symptomatiques survenant dans les 36 heures suivant l'administration du traitement thrombolytique : 1 hémorragie est survenue chez 1 % des patients dans les deux groupes.
- Décès toutes causes dans les 3 mois suivant l'AVC : 10 patients (10 %) sont décédés dans le groupe ténecteplase, contre 18 (18 %) dans le groupe altéplase. La plupart des décès étaient liés à une progression de l'AVC majeur (9/10 dans le groupe ténecteplase et 14/18 dans le groupe altéplase).

3.5.1.3 Tolérance générale dans les études cliniques

Le laboratoire a présenté les données de tolérance résumées de 12 études cliniques, conduites à l'initiative d'investigateurs, ayant évalué le ténecteplase chez 2 244 patients présentant un AVC ischémique aigu dont 1 184 patients traités à la posologie validée par l'AMM de 0,25 mg/kg.

Parmi ces études, 5 fournissent des données sur le risque hémorragique et la mortalité associés au ténecteplase 0,25 mg/kg en comparaison à l'altéplase 0,9 mg/kg, dont les études AcT et EXTEND-IA TNK dont les principaux résultats sont déjà présentés ci-dessus.

3.5.2 Données issues du RCP

Les hémorragies sont les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'utilisation du ténecteplase. Il peut s'agir d'hémorragies superficielles situées au point d'injection, ou d'hémorragies internes pouvant toucher n'importe quelle région ou cavité corporelle. Des cas de décès et de handicap permanent ont été rapportés chez des patients ayant présenté des épisodes hémorragiques.

L'hémorragie cérébrale constitue le principal effet indésirable du traitement de l'AVC ischémique aigu (jusqu'à 19 % des patients, sans augmentation de la morbidité ni de la mortalité globales). L'utilisation de METALYSE (ténecteplase) peut majorer le risque d'hémorragie intracrânienne chez les patients présentant un AVC ischémique aigu.

[...] La reperfusion de la zone de l'ischémie peut entraîner un œdème cérébral dans la zone de l'infarctus.

[...] L'angioœdème est la réaction d'hypersensibilité la plus fréquemment rapportée avec METALYSE (ténecteplase). Le risque peut être majoré dans l'indication d'AVC ischémique aigu et/ou en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

3.5.3 Données issues du plan de gestion des risques

METALYSE 5 000 UI (ténecteplase) fait l'objet d'une dérogation concernant le plan de gestion des risques.

3.6 Modification du parcours de soins

Le ténecteplase (METALYSE) et l'altéplase (ACTILYSE) se distinguent par leurs modalités d'administration, simplifiées avec le ténecteplase :

- Une dose unique en bolus IV de 5 à 10 secondes pour le ténecteplase,
- Une administration en deux temps pour l'altéplase : 10% de la dose totale administrée comme bolus IV initial, suivi immédiatement par une perfusion IV sur 60 minutes de la dose totale restante).

3.7 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude ORIGINAL N= 1490 Chine	Etude de phase III, multicentrique, prospective, randomisée, en ouvert, critère de jugement en aveugle (PROBE) Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ténecteplase 0.25 mg/kg versus altéplase chez des patients présentant un AVC ischémique aigu dans les 4 heures 30 suivant le début des symptômes	Mai 2024 (European Stroke conference)

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Au total, **en comparaison à ACTILYSE (altéplase) 0,9 mg/kg, METALYSE (ténecteplase) 0,25 mg/kg a démontré** chez des patients présentant un AVC ischémique aigu éligibles à une thrombolyse IV et traités dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où ils avaient été vus en bonne santé :

- **Sa non-infériorité en termes de récupération de l'autonomie fonctionnelle complète à 3 mois (score mRS de 0 ou 1)**, dans une étude de phase 3 (AcT, considérée comme l'étude pivot), pragmatique, randomisée, en ouvert (évaluation en aveugle des critères de jugement), basée sur des registres, menée chez 1 600 patients, en association ou non à une thrombectomie endovasculaire. Ainsi, 36,9 % des patients du groupe ténecteplase et 34,8 % des patients du groupe altéplase présentaient une récupération complète de l'autonomie fonctionnelle après 90 à 120 jours (différence de risque non ajustée : 2,1% ; IC95 % [-2,6 ; 6,9]). La tolérance de METALYSE (ténecteplase) est apparue globalement similaire à celle de l'altéplase. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique à 24 heures (3,4% sous ténecteplase versus 3,2% sous altéplase). A J90, les taux d'hémorragie intracrânienne identifiée à l'imagerie ont également été similaires dans les 2 groupes, de même que les taux de mortalité (15,3% versus 15,4%).
- **Sa supériorité en termes d'obtention d'une reperfusion substantielle à l'angiographie initiale**, dans une étude de phase 2 (EXTEND-IA TNK), randomisée, en ouvert (évaluation en aveugle des critères de jugement), menée chez 202 patients ayant une occlusion artérielle proximale devant recevoir une thrombectomie endovasculaire. Une reperfusion substantielle (critère de jugement principal) a ainsi été observée chez 22% des patients traités par ténecteplase contre 10% des patients traités par altéplase : différence d'incidence de 12 % (IC95% [2 – 21]). La proportion de patients avec un score mRS de 0 ou 1 à J90 (critère secondaire exploratoire) était de 51 % dans le groupe ténecteplase et de 43 % dans le groupe altéplase (rapport d'incidence ajusté : 1,2 ; IC95% : [0,9 ; 1,6]). Le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique est apparu similaire dans les deux groupes (1%). Dix patients (10 %) sont décédés dans le groupe ténecteplase, contre 18 (18 %) dans le groupe altéplase (différence non significative dans l'analyse de régression logistique prédéfinie).

Globalement, les résultats sur la récupération fonctionnelle à 3 mois et sur la tolérance en comparaison à l'altéplase observés dans l'étude AcT sont confortés par ceux de l'étude EXTEND-IA TNK, et par ceux de l'analyse poolée et des études observationnelles présentés par le laboratoire.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Concernant l'étude pivot de phase 3 AcT :
 - La borne de non-infériorité prédéfinie était de 5%. Néanmoins, la méthode de calcul ne peut être jugée comme appropriée (marge dérivée d'une méta-analyse historique avec une distribution différente sur le délai écoulé depuis le début des symptômes (facteur pronostique important), et basée sur la seule valeur ponctuelle de la différence plutôt que sur la borne inférieure de son intervalle de confiance). D'après l'EPAR, la borne de non-infériorité appropriée devrait se situer entre -2% (dérivée des résultats de la méta-analyse historique prenant en compte un délai de prise en charge jusqu'à 4,5 heures) et -3% (borne absolue la plus stricte parmi tous les essais cliniques randomisés publiés comparant le ténecteplase à l'altéplase dans l'AVC ischémique), avec une valeur réelle dépendante de la contribution des fenêtres temporelles 0-3 heures et 3-4,5 heures. En pondérant pour tenir compte de la distribution des malades selon le délai écoulé depuis les symptômes, la marge de non-infériorité serait de 2,6%. Cette approche semble raisonnable, bien qu'il s'agisse d'un choix post-hoc. Dans les analyses exploratoires post-hoc basées sur les populations mITT, PP et mPP, la

limite inférieure de l'IC à 95 % était comprise entre -2,59 % et -2,04 %, et donc en faveur de la démonstration de la non-infériorité au regard de la borne recalculée de -2,6%.

- On peut s'interroger sur les autres sources de biais, qui ont pu impacter les résultats observés : randomisation dynamique (sur le centre) conduisant à un déséquilibre des effectifs entre les 2 bras de randomisation), biais de confusion (déséquilibre du score NIHSS par exemple, avec une valeur médiane plus faible dans le groupe ténecteplase), biais de mesure (le critère principal étant mesuré par entretien téléphonique, à une date variable de 3 ou 4 mois, sans détail de la date effective d'évaluation), biais d'attrition (avec exclusions des sujets non mesurés dans l'estimation de la différence).
 - L'étude ayant été conduite exclusivement au Canada, on doit supposer enfin un système de soins et de prise en charge de ces malades similaire à celui de la France. Selon le CHMP, les critères de sélection des patients éligibles à une thrombolyse IV ainsi que leur prise en charge dans l'étude étaient essentiellement similaires à ceux définis dans les principales lignes directrices européennes, permettant de généraliser ces résultats à la population européenne.
- Concernant l'étude EXTEND-IA TNK :
- Les patients de l'étude EXTEND IA étaient majoritairement (75%) pris en charge selon le paradigme « mothership » ayant pour conséquence un délai court < 1 heure entre le début de la thrombolyse et l'artériographie (en médiane 56 min) et par conséquent une dose incomplète d'altéplase pour au moins 50 % des patients au moment de l'évaluation du critère principal (angiographie avant thrombectomie). Ainsi, cette étude suggère une reperfusion plus précoce avec le ténecteplase, mais ne permet pas de conclure sur une éventuelle supériorité après administration de la dose complète d'altéplase.
 - On peut noter un déséquilibre entre les groupes en ce qui concerne l'âge (patients plus âgés dans le groupe altéplase), la proportion de femmes (plus élevée dans le groupe altéplase), la cause de l'AVC ainsi que le délai entre le début des symptômes jusqu'à l'arrivée à l'hôpital et jusqu'à la thrombolyse IV (plus longs dans le groupe altéplase). Ces déséquilibres ont pu avoir favorisé le groupe ténecteplase, sans que cet impact puisse être quantifié. A noter néanmoins que les analyses en sous-groupes selon ces différents critères restent en faveur du ténecteplase sur le critère principal.
- Les données disponibles chez les patients avec un poids < 50 kg, population exposée à une dose par kg plus élevée et donc à une augmentation du risque hémorragique en comparaison aux poids supérieurs, sont à ce jour limitées (n=55/1577, soit moins de 4% des patients inclus). En effet, alors que dans la fourchette de 50 à 100 kg la dose/poids corporel recommandée par le RCP varie de 0,25 à 0,30 mg/kg, en dessous de 50 kg celle-ci varie de 0,30 à 0,38 mg/kg.
- L'évaluation de l'efficacité du ténecteplase a été conduite à court terme, avec des analyses principales réalisées à 3 mois dans les 2 études,
- Bien que l'administration du ténecteplase soit simplifiée par rapport à l'altéplase, il n'est à ce jour pas démontré que cet avantage se traduise par un bénéfice sur la morbi-mortalité des patients ou par une amélioration substantielle du parcours de soins du patient.
- L'analyse poolée présentée par le laboratoire qui conduit à estimer une efficacité du ténecteplase 0,25 mg/kg en termes de récupération fonctionnelle à 3 mois non inférieure à celle de l'altéplase est de faible qualité méthodologique ce qui la distingue d'une méta-analyse bien conduite. En effet, les hypothèses sous-jacentes permettant de valider ses conclusions ne peuvent être considérées comme totalement vérifiées : absence de biais de sélection et de reporting, qualité des essais inclus (non clairement évaluée), homogénéité des populations incluses en termes de profil et de prise en charge (certaines études incluses ont évalué le ténecteplase administré par voie intra-artérielle (hors AMM) ou permettaient la réalisation de la thrombolyse

jusqu'à 6h après le début des symptômes (hors AMM), et l'une d'elle a évalué une autre spécialité à base de ténecteplase qui n'a pas démontré qu'il était biosimilaire à METALYSE), critères de jugement mesurés de façon similaire (qui semble mise en défaut notamment pour le risque hémorragique). Les méta-analyses prises en compte par l'EMA dans son rapport d'évaluation (Burgos et al. publiée en 2019⁴⁶ et Alamowitch et al. publiée en 2023⁴⁷) conduisent globalement à la même conclusion avec une borne de la non-infériorité variant entre 1,3 et 6,5%, en notant que la conclusion était vérifiée avec la marge la plus stricte dans l'analyse poolée présentée par le laboratoire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré versus l'altéplase (ACTILYSE). Un impact supplémentaire par rapport à l'altéplase sur l'organisation des soins et le parcours de soin et/ou de vie des patients, notamment en lien avec ses modalités d'administration simplifiées, n'est également pas démontré à ce jour.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

METALYSE (ténecteplase) est un traitement thrombolytique de 1ère intention chez l'adulte présentant un accident vasculaire cérébral ischémique aigu, indiqué dans les 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes de l'AVC. Il représente une alternative à l'altéplase (ACTILYSE), seul thrombolytique actuellement autorisé dans cette indication.

Il n'est à ce jour pas démontré que le ténecteplase apporte un bénéfice sur la morbi-mortalité des patients par rapport à l'altéplase. Les données cliniques dont on dispose sont globalement en faveur d'une efficacité non-inférieure du ténecteplase par rapport à l'altéplase en matière de récupération fonctionnelle complète à 3 mois, sans augmentation du risque hémorragique notamment d'hémorragies intracrâniennes.

Ces deux thrombolytiques se distinguent principalement par leurs modalités d'administration : bolus IV pour le ténecteplase *versus* bolus IV suivi d'une perfusion d'1 heure pour l'altéplase. Cette facilité d'administration a été reprise dans les recommandations européennes de l'ESO publiées en 2023 ainsi que dans les préconisations de la SFNV publiées en 2022, toutes deux favorables à l'utilisation du ténecteplase. Bien que cette administration simplifiée soit un avantage qui pourrait théoriquement permettre une légère réduction des délais de prise en charge et/ou faciliter le transport inter-hospitalier si celui-ci est nécessaire pour une thrombectomie, cela n'est pas démontré à ce jour notamment dans l'étude pivot AcT. Elle présente toutefois l'inconvénient, contrairement à l'altéplase, de ne pas permettre l'interruption du traitement si l'on s'aperçoit qu'il existait une contre-indication à la thrombolyse, dans un contexte où le RCP du ténecteplase identifie 26 situations contre-indiquant son utilisation (contre-indications similaires à l'altéplase).

⁴⁶ Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke*. août 2019;50(8):2156-62.

⁴⁷ Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. mars 2023;8(1):8-54.

A noter que la place du ténecteplase, et plus globalement de la thrombolyse IV, dans la prise en charge de l'AVC ischémique défini comme « mineur » sur la base du score NIHSS reste à clarifier eu égard :

- aux recommandations de l'ESO de 2021² relatives à la place de la thrombolyse dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu, qui définissent l'AVC ischémique mineur par un score NIHSS < 5, et qui recommandent une thrombolyse IV par altéplase (recommandation forte) chez les patients pris en charge dans un délai < 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes uniquement en cas d'AVC invalidant. Celles-ci suggèrent de ne pas réaliser de thrombolyse en cas d'AVC mineur non invalidant (recommandation faible), sauf s'il s'agit d'une occlusion avérée des gros vaisseaux (consensus d'experts non basé sur les preuves) ;
- aux recommandations de l'ESO de 2022² relatives à la prévention secondaire par bithérapie antiplaquettaire après un AVC ischémique mineur ou un accident ischémique transitoire à haut risque, qui définissent quant à elles l'AVC ischémique mineur par un score NIHSS ≤ 3, et qui recommandent la mise en place d'une bithérapie antiplaquettaire (recommandation forte) dans les 24 heures suivant l'événement. Dans un contexte où l'utilisation d'un antiagrégant plaquettaire doit être évitée dans les 24 heures suivant l'utilisation d'un thrombolytique en raison de l'augmentation du risque hémorragique (cf. RCP du ténecteplase et de l'altéplase), l'articulation entre cette stratégie et la thrombolyse IV n'est néanmoins pas précisée à ce jour dans les recommandations ;
- aux résultats de l'étude randomisée TEMPO-2³ publiés en mai 2024, qui suggèrent l'absence de bénéfice d'une thrombolyse par ténecteplase versus des soins standards sans thrombolyse sur la récupération fonctionnelle des patients présentant un AVC ischémique mineur défini par un score NIHSS < 5, invalidant ou non, et pris en charge dans les 4,5 heures⁴⁸ suivant l'apparition des symptômes (analyse en sous-groupe).

La Commission souligne l'importance du respect strict des précautions d'emploi et des contre-indications mentionnées au RCP de METALYSE (ténecteplase), notamment sa contre-indication chez les patients avec un AVC ischémique aigu sans déficit neurologique invalidant.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est celui cité dans le paragraphe 2.2 (altéplase).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'AVC engage rapidement le pronostic vital et expose à un handicap majeur.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

⁴⁸ Données chez les patients pris en charge dans les 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes issues d'une analyse en sous-groupe incluant environ 50% des patients inclus, en notant que l'absence de bénéfice a également été retrouvée dans l'analyse portant sur la population totale de l'étude.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence élevée,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de l'absence de réponse au besoin partiellement couvert identifié compte tenu :
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport à l'altéplase,
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré à ce jour par rapport à l'altéplase sur le parcours de soin et/ou de vie des patients, notamment en lien avec ses modalités d'administration simplifiées,

METALYSE 5 000 UI (ténecteplase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METALYSE 5 000 UI (ténecteplase), poudre pour solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de METALYSE 5 000 UI (ténecteplase), poudre pour solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité disponibles, reposant essentiellement sur l'étude pivot de phase 3 AcT, en faveur de la non-infériorité du ténecteplase par rapport à l'altéplase en termes de récupération fonctionnelle complète à 3 mois (critère cliniquement pertinent pour le patient) chez des patients avec un AVC ischémique aigu invalidant pris en charge dans les 4,5 heures suivant l'apparition des symptômes,
- de la qualité non optimale de la démonstration de non-infériorité dans l'étude AcT, en raison d'une marge de non-infériorité prédéfinie de façon inappropriée,
- des données de tolérance issues de l'étude AcT et de l'étude EXTEND-IA, qui suggèrent un profil hémorragique similaire à celui de l'altéplase, sans bénéfice observé notamment en matière d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques,
- de l'absence d'amélioration démontrée sur le parcours de soin et/ou de vie des patients en lien avec les modalités d'administration simplifiées par rapport à l'altéplase, avec notamment des délais médians de prise en charge comparables avec l'altéplase et le ténecteplase dans l'étude pivot AcT (dont le délai entre l'arrivée à l'hôpital et la réalisation de l'angiographie, et le délai entre l'angiographie et la ponction artérielle chez les patients subissant une thrombectomie),
- de l'absence de donnée d'efficacité à long terme,

la Commission considère que METALYSE 5 000 UI (ténecteplase), poudre pour solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'altéplase (ACTILYSE) dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu de l'adulte pris en charge dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne.

5.5 Population cible

Selon le Ministère de la Santé et de l'Accès aux soins⁵, environ 120 000 personnes sont hospitalisées chaque année pour AVC. On estime à environ 80% la part des AVC d'origine ischémique, soit environ 96 000 AVC ischémiques par an.

Parmi ces patients, la part de ceux non éligibles à une thrombolyse pour des raisons autres que celles liées au délai de prise en charge depuis la survenue des symptômes ne peut être estimée.

Ainsi, la population cible de METALYSE 5 000 UI (ténecteplase), représentée par les patients présentant un AVC ischémique éligibles à une thrombolyse (délai de 4 heures 30 après le début des symptômes) serait au maximum de 96 000 patients par an.

A noter qu'en 2017 seuls 15% des patients présentant un AVC ischémique ont bénéficié d'une thrombolyse⁴⁹.

La population cible est estimée à 96 000 patients par an au maximum. A noter toutefois qu'environ 15% des patients bénéficient d'une thrombolyse, soit 14 400 patients, selon la prise en charge actuelle.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

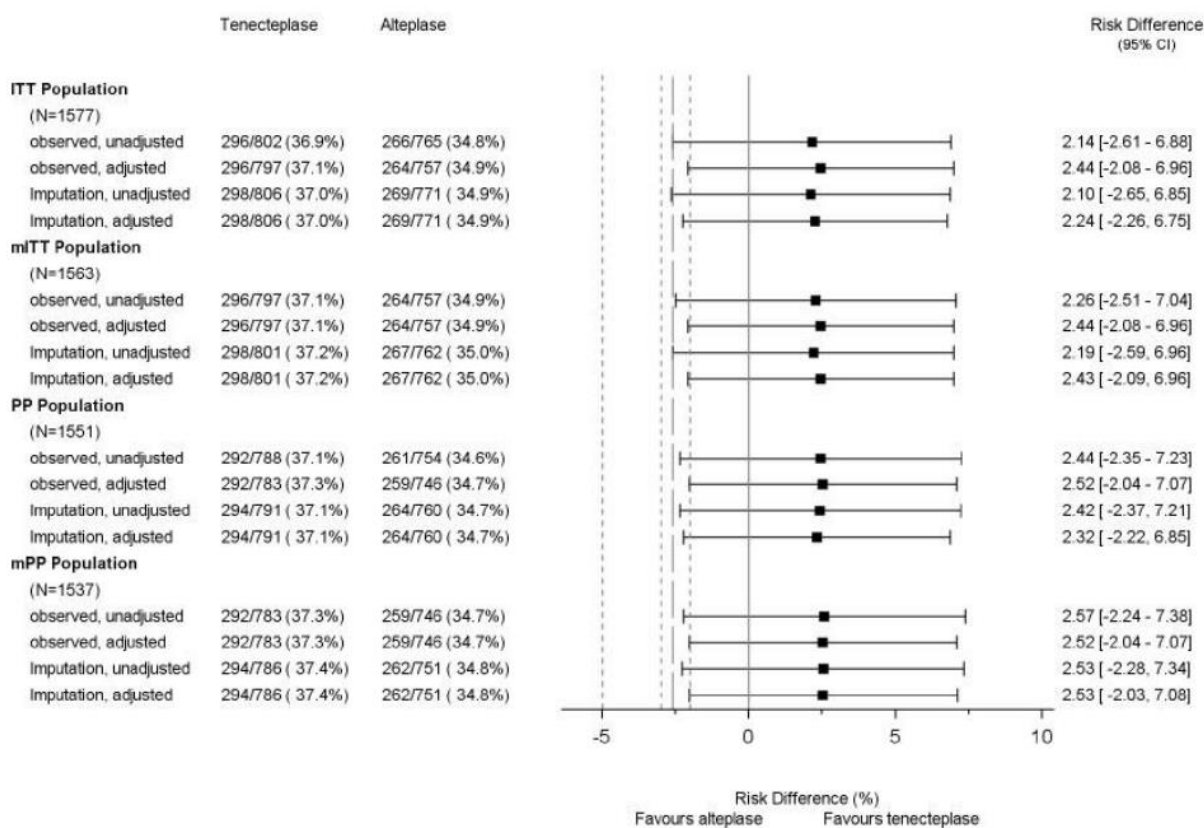
➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴⁹ DREES. En France, les AVC sont plus fréquents, plus graves et moins souvent pris en charge en unité spécialisée pour les personnes les plus modestes [Internet]. 2022. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-02/er1219_1.pdf

6. Annexes

Annexe 1 - Etude AcT : forest Plot de la différence de risque du score mRS 0-1 au jour 90-120 selon différentes approches et populations (Source : EPAR)



Reference lines cross at -5%, -3%, -2.6%, -2.0% and 0%