

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## METALYSE (TENECTEPLASE)

*Metalyse é indicado em adultos para o tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVCI isquêmico agudo) nas 4,5 horas desde o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem e após exclusão de hemorragia intracraniana.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

07/07/2025

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 30/06/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** *Tenecteplase*

**Nome do medicamento:** *Metalyse*

**Apresentação:** *5000 U.I., pó para solução injetável, nº registo 5878277.*

**Titular da AIM:** Boehringer Ingelheim International GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** *Metalyse é indicado em adultos para o tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral isquémico agudo (AVCI isquémico agudo) nas 4,5 horas desde o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem e após exclusão de hemorragia intracraniana.*

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:** O medicamento Metalyse (tenecteplase) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Metalyse é indicado em adultos para o tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral isquémico agudo (AVCI isquémico agudo) nas 4,5 horas desde o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem e após exclusão de hemorragia intracraniana.

Considerou-se que não existe valor terapêutico adicional de tenecteplase face ao comparador alteplase, contudo recomenda-se o seu financiamento de acordo com a legislação em vigor.

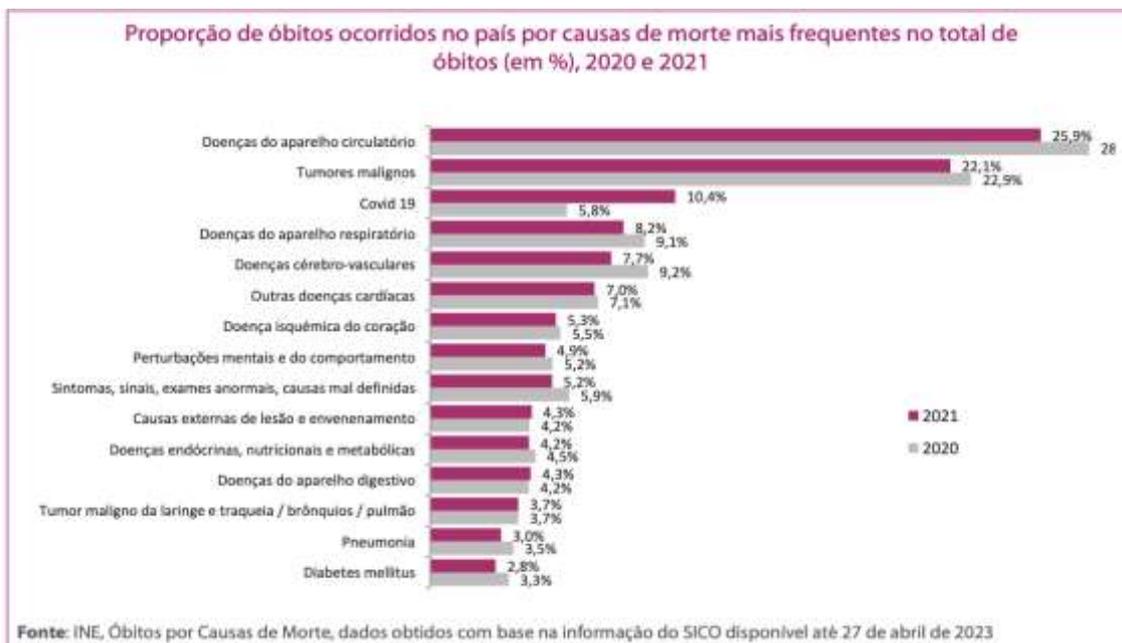
**RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:** O medicamento Metalyse (tenecteplase) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual. No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o acidente vascular cerebral (AVC) refere-se ao desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios focais e/ou globais da função cerebral, com sintomas, de origem vascular, de duração igual ou superior a 24 horas, que provocam alterações nos planos cognitivo e sensório-motor, de acordo com a área e a extensão da lesão, as quais podem ser irreversíveis e levar mesmo à morte. O AVC pode ser de origem isquémica ou hemorrágica. O AVC isquémico ocorre quando um vaso sanguíneo que irriga o cérebro fica obstruído devido a um trombo ou êmbolo. Este é o tipo de AVC mais comum, ocorrendo em 80 a 85% dos casos. O AVC hemorrágico ocorre quando um vaso sanguíneo sofre uma rutura causando uma hemorragia no espaço subaracnoídeo ou, mais frequentemente, no parênquima cerebral. O AVC hemorrágico é responsável por cerca de 15% de todos os AVC.

As doenças cardiovasculares (DCV), nas quais se inclui o AVC, continuam a ser a principal causa de morte no mundo, com um impacto considerável e crescente na saúde pública. De acordo com o Global Burden of Disease, as doenças que mais mortes causaram no ano de 2019 foram o acidente vascular cerebral e a doença arterial coronária (DAC), em primeiro e segundo lugar, respetivamente. Apesar das taxas de incidência e mortalidade por DCV estarem a diminuir em muitos países da Europa, a DCV continua a ser a causa mais comum de morte na Região Europeia da OMS. As mortes por DCV em pessoas com menos de 70 anos de idade são particularmente preocupantes, sendo que na Europa causam mais de 60 milhões de anos potenciais de vida perdidos anualmente. Em Portugal, apesar da diminuição verificada nas últimas décadas, as DCV continuam a ser a principal causa de morte, tendo representado 25,9% das mortes em 2021.



**Figura 1. Proporção de óbitos ocorridos no país por causas de morte mais frequentes no total de óbitos (em %), 2020 e 2021 (Fonte: INE)**

No grupo das causas motivadas por doenças do aparelho circulatório ocorreram 9.613 óbitos devido a doenças cerebrovasculares (9.593 de residentes no país e 20 de não residentes) e 6.683 por doença isquémica do coração (6.622 de residentes no país e 61 de não residentes), contrariamente ao que se verifica nos outros países europeus, em que a maior percentagem de mortes por DCV corresponde à cardiopatia isquémica.

Conforme dados publicado no portal da Direção-Geral de Saúde, a evolução das admissões por acidente vascular cerebral isquémico nos hospitais públicos portugueses continua em rota ascendente e a evolução dos indicadores de mortalidade por doenças cerebrovasculares mantém-se preocupante:

**Tabela 1. Evolução das admissões por AVC isquémico e hemorrágico nos hospitais públicos**

**Evolução das admissões por Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico e hemorrágico nos hospitais públicos**

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
AVC (isquémico e hemorrágico)	26062	26992	26744	26955	27023	27840	28565	28789
AVC isquémico	20940	21964	21753	22116	22117	23020	23620	23953
AVC hemorrágico	5758	5842	5908	5841	5992	5799	6023	6117

Fonte: DGS com base em dados da ACSS

**Tabela 2. Evolução dos indicadores de mortalidade por doenças cerebrovasculares**

#### Evolução dos indicadores de mortalidade por doenças cerebrovasculares

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Número de óbitos (todas as idades)	13867	12690	13020	11752	11296	11271	11213	10799	10728	10507	11011
Número de óbitos (<70 anos)	1 420	1 342	1 349	1 257	1 220	1 153	1 144	1 076	1 156	1 081	1 129
Taxa de mortalidade padronizada <70 anos	13,2	12,3	12,2	11,3	10,9	10,1	10,0	9,3	9,9	9,2	9,5

Fonte: DGS com base em dados do INE

Número de doentes estimados:

Em Portugal, o número de doentes com AVC isquémico tratados precocemente com terapêuticas de reperfusão tem aumentado ao longo dos anos. Em 2017, de 20.505 doentes internados por AVC isquémico, há registo de 1.617 terem efetuado tratamento com medicamentos trombolíticos e de 1.297 terem sido submetidos a tromboectomia endovascular. Em 2019, de 20.887 internados por AVC isquémico, esses tratamentos foram, respetivamente, 2.467 e 2.057. De acordo com a Direção Geral da Saúde (DGS), os números estão em linha com os objetivos europeus para tratamento de AVC até final desta década: em 2019 foram, assim, tratados com medicamentos trombolíticos 12% dos doentes com AVC isquémico e 10% com tromboectomia endovascular, o que está alinhado com os objetivos do Plano de Ação para o AVC na Europa até 2030 (objetivo de alcançar pelo menos 15% e 5%, relativamente a estes indicadores de tratamento), com que a DGS se comprometeu a colaborar. Sendo que em 2019 as admissões por AVC isquémico agudo nos hospitais públicos foi no total de 23.953, conforme publicação da DGS com base em dados da ACSS, admite-se que o número de doentes a tratar com tenecteplase possa ascender a 3750.

Nota: De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

Trata-se de uma terapêutica de fase aguda, de administração única, nos doentes com AVC isquémico agudo nas 4,5 horas prévias.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Tenecteplase é um ativador recombinante do plasminogénio específico da fibrina que deriva do t-PA natural através de modificações em três locais da estrutura da proteína. É produzido em linhas celulares do ovário do hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante. Liga-se ao componente fibrina do trombo (coágulo sanguíneo) e converte seletivamente o plasminogénio ligado ao trombo em plasmina, que degrada a matriz de fibrina do trombo. Tenecteplase possui uma especificidade mais elevada para a fibrina e uma maior resistência à inativação pelo seu inibidor endógeno (PAI-1) comparativamente com o t-PA natural.

Atualmente a trombólise intravenosa em Portugal é realizada recorrendo à utilização da alteplase, o único tratamento fibrinolítico para o acidente vascular cerebral isquémico agudo financiado pelo SNS.

A dose total recomendada de alteplase é de 0,9 mg/Kg de peso corporal (máximo de 90 mg) iniciando com 10% da dose total administrada inicialmente por bólus intravenoso, imediatamente seguido pelo restante da dose total por perfusão intravenosa durante 60 minutos.

Tenecteplase é uma forma geneticamente modificada da alteplase, com maior resistência ao Inibidor do ativador de plasminogénio 1, melhor especificidade à fibrina e maior tempo de semi-vida, permitindo uma única administração em bólus. Deve ser administrado com base no peso corporal, em uma dose única máxima de 5000 unidades (25 mg).

## 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

### 3.1. Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

A Tabela 3 mostra a população, a intervenção, e o comparador selecionado para avaliação de tenecteplase.

**Tabela 3. População, intervenção, e comparador selecionado**

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos, com AVC isquémico agudo, com início de sintomas há menos de 4,5 horas, e após exclusão de hemorragia intracraniana, por técnicas de imagiologia adequadas.	Tenecteplase	Alteplase

### 3.2. Termos de comparação

**Tabela 4. População, intervenção, e comparador selecionado**

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>A terapêutica com tenecteplase tem de ser iniciada tão cedo quanto possível e não mais do que 4,5 horas desde o último momento em que se teve conhecimento de que o doente estava bem e após exclusão de hemorragia intracraniana através de técnicas de imagiologia apropriadas;</p> <p>Tenecteplase deve ser administrado com base no peso corporal, com uma dose única máxima de 5000 unidades (25 mg de tenecteplase) para a indicação do AVC isquémico agudo, de acordo com o seguinte esquema:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoria de peso corporal do doente (kg)</th> <th>Tenecteplase (U)</th> <th>Tenecteplase (mg)</th> <th>Volume correspondente de solução reconstituída (ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 60</td> <td>3000</td> <td>15,0</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>IV 60 a &lt; 70</td> <td>3500</td> <td>17,5</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>IV 70 a &lt; 80</td> <td>4000</td> <td>20,0</td> <td>4,0</td> </tr> <tr> <td>IV 80 a &lt; 90</td> <td>4500</td> <td>22,5</td> <td>4,5</td> </tr> <tr> <td>IV 90</td> <td>5000</td> <td>25,0</td> <td>5,0</td> </tr> </tbody> </table>	Categoria de peso corporal do doente (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volume correspondente de solução reconstituída (ml)	< 60	3000	15,0	3,0	IV 60 a < 70	3500	17,5	3,5	IV 70 a < 80	4000	20,0	4,0	IV 80 a < 90	4500	22,5	4,5	IV 90	5000	25,0	5,0
	Categoria de peso corporal do doente (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volume correspondente de solução reconstituída (ml)																						
< 60	3000	15,0	3,0																							
IV 60 a < 70	3500	17,5	3,5																							
IV 70 a < 80	4000	20,0	4,0																							
IV 80 a < 90	4500	22,5	4,5																							
IV 90	5000	25,0	5,0																							
Medicamento comparador	<p>O tratamento com alteplase deve ser iniciado, tão cedo quanto possível, nas 4.5 horas subsequentes ao início dos sintomas.</p> <p>A dose total recomendada de alteplase é de 0.9 mg /Kg de peso corporal (máximo de 90 mg) iniciando com 10% da dose total administrada inicialmente por bólus intravenoso, imediatamente seguido pelo restante da dose total por perfusão intravenosa durante 60 minutos</p>																									
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não Aplicável																								
	Medicamento comparador	Não Aplicável																								

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Classificaram-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

**Tabela 5. Medidas de resultado e classificação da sua importância**

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade por AVC	9	Crítica

## Metalyse (tenecteplase)

Mortalidade global	9	Crítica
Avaliação da qualidade de vida	9	Crítica
Resultados funcionais definidos pela escala validada (modificada <i>Rankin</i> )	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica
Hemorragia intracraniana sintomática	8	Crítica
Hemorragia extracraniana grave	7	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Foram submetidos e analisados quatro ensaios clínicos:

**Estudo Act<sup>3</sup>:** o estudo **Alteplase** em comparação com **Tenecteplase (Act)**, foi um ensaio de **fase 3**, concebido como um ensaio pragmático, prospetivo, randomizado controlado, aberto, em que 22 centros do Canadá participaram, e incluiu 1577 doentes. Os parâmetros de avaliação de tenecteplase vs. alteplase, ambos administrados por via intravenosa, foram avaliados em ocultação para fornecer evidência de que tenecteplase não era inferior a alteplase em doentes com AVC isquémico agudo, nas 4,5 h após o último

## Metalyse (tenecteplase)

momento em que se teve conhecimento de que estava bem, e deste modo elegível para a trombólise intravenosa, conforme as recomendações orientadoras atuais.

**Estudo TRACE-2<sup>4</sup>:** estudo de **fase 3**, multicêntrico, prospetivo, aberto, com avaliação oculta dos resultados, controlado e randomizado, de não inferioridade, realizado em 53 centros na China, que incluiu 1460 doentes. O resultado de eficácia primária foi a proporção de participantes com excelente resultado funcional, definido pela escala mRS de 0–1 aos 90 dias, com tenecteplase *versus* alteplase, ambos administrados por via intravenosa. Por ter incluído apenas doentes chineses este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

**Estudo EXTEND-IA<sup>5</sup>:** estudo de **fase 2**, prospetivo, multicêntrico (13 centros na Austrália e na Nova Zelândia), randomizado, aberto e com ocultação para a análise de resultados, que incluiu 204 doentes. O objetivo primário foi avaliar a não inferioridade de tenecteplase em comparação com alteplase para reperfusão na avaliação angiográfica inicial em doentes com Oclusão dos Grandes Vasos (OGV, quando administrado no período de 4,5 h após o início do AVC isquémico em doentes programados para serem submetidos a terapêutica endovascular.

**Estudo ATTEST<sup>6</sup>:** estudo de **fase 2**, prospetivo, randomizado, aberto e com ocultação na avaliação dos resultados, realizado num centro único da Escócia. Após a realização de uma TC sem contraste, ao cérebro, os doentes foram aleatorizados na proporção de (1:1) para receberem alteplase (0,9 mg/kg até um máximo de 90 mg, com 10% da dose como *bólus* inicial, seguido por 90% em perfusão de 1 hora) ou tenecteplase (0,25 mg/kg, até um máximo de 25 mg como *bólus* único) usando uma abordagem mista de minimização e aleatorização. A medida de eficácia primária foi a percentagem de penumbra recuperada às 24–48 horas. Os resultados de eficácia secundária consistiram em: melhoria clínica precoce; distribuição do resultado funcional (mRS) nos dias 30 e 90 dias. Por ser um estudo que apenas decorreu num centro, que incluiu na análise por protocolo da medida de eficácia primária uma pequena amostra de doentes (71 doentes; 35 no grupo tenecteplase e 36 no grupo alteplase), este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

Portugal não incluiu doentes em nenhum dos estudos referidos.

### **Tabela 6. Caracterização dos estudos analisados**

## Metalyse (tenecteplase)

Nome do Estudo	Local	Tipo estudo/Fase	Tipo de estudo/Descrição	Amostra	Aleatorização Tenecteplase: Alteplase
ACT(NCT03889249)	Canadá	fase 3	multicêntrico, prospetivo, randomizado, controlado, aberto, com avaliação oculta dos resultados	1577	1:1 (806:771)
TRACE-2: (NCT04797013)	China	fase 3	multicêntrico, prospetivo, randomizado, controlado, aberto, com avaliação oculta dos resultados	1460	1:1 (716:714)
EXTEND-1A TNK(NCT02388061)	Austrália e na Nova Zelândia	fase 2	multicêntrico, prospetivo, randomizado, controlado, aberto, com avaliação oculta dos resultados	204	1:1 (101:101)
ATTEST(NCT01472926)	Escócia	fase 2	centro único, prospetivo, randomizado, aberto, com avaliação oculta dos resultados	104	1:1 (52:52)

Fonte: Extraído de referência 1

Os ensaios clínicos Act e EXTEND-IA, foram considerados relevantes para esta avaliação.

Foram ainda submetidos quatro estudos de vida real:

Tsivgoulis G<sup>7</sup>. *et al.*, Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke.

Ann Neurol 2022;92(3):349-357. doi: 10.1002/ana.26445. Epub 2022 Jul 7.

Warach SJ<sup>8</sup>. *et al.*, Prospective Observational Cohort Study of Tenecteplase Versus Alteplase in Routine Clinical

Practice. Stroke 2022;53(12):3583–93. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038950. Epub 2022 Sep 23.

Gerschenfeld G<sup>9</sup>. *et al.*, Treatment times, functional outcome, and hemorrhage rates after switching to

tenecteplase for stroke thrombolysis: Insights from the TETRIS registry. Stroke 2022;7(4):358–64. doi: 10.1177/23969873221113729. Epub 2022 Jul 21.

Zhong CS<sup>10</sup>. *et al.*, Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Stroke

2021;52(3):1087–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030859. Epub 2021 Feb 16.

Quando há evidencia de qualidade proveniente de estudos comparativos aleatorizados, evidência não aleatorizada pode ser utilizada para complementar a evidência dos estudos aleatorizados, por exemplo para validar a sua aplicação ao contexto Português, mas não a substitui. Neste pressuposto, estes estudos foram considerados não relevantes para esta avaliação. No entanto apresenta-se um resumo do estudo: "Tsivgoulis G et al. Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Ann Neurol 2022;92(3):349-357. doi: 10.1002/ana.26445. Epub 2022 Jul 7", por ser multicêntrico, incluir doentes de 20 centros diferentes, em 12 países (Egito, Estónia, Grécia, Índia, Irão, Itália, Lituânia,

## Metalyse (tenecteplase)

Marrocos, Suécia, Espanha, Emirados Árabes Unidos e Reino Unido), nomeadamente, países europeus, como informativo para validação na população portuguesa.

### Descrição

Descrevem-se os ensaios clínicos analisados.

### *Estudo Act<sup>3</sup>*

#### *Desenho de estudo*

O estudo **Alteplase** em comparação com **Tenecteplase** (Act) é um ensaio de fase 3 que foi concebido como um ensaio pragmático, prospetivo, randomizado controlado, aberto, que decorreu em 22 centros do Canadá, tendo incluído 1577 doentes. Os parâmetros de avaliação de tenecteplase vs. alteplase, administrados por via intravenosa, foram avaliados em ocultação para fornecer evidência de que tenecteplase era não inferior a alteplase em doentes com AVC isquémico agudo, nas 4,5 h após o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem, e deste modo elegível para a trombólise intravenosa, conforme as recomendações orientadoras atuais.

#### *Crítérios de inclusão e exclusão*

Os critérios de inclusão e exclusão foram pragmáticos seguindo as *Canadian Stroke Best Practice Recommendations* de 2018 (CSBPR 2018).

Os participantes incluídos cumpriam os seguintes critérios: Diagnóstico de acidente vascular cerebral isquémico que tenha causado défice neurológico incapacitante num doente com idade igual ou superior a 18 anos; tempo decorrido entre a administração de alteplase e o último momento em que se teve conhecimento em que o doente esteve bem (início dos sintomas de AVC) deve ser inferior a 4,5 h.

Foram excluídos os doentes com as seguintes características: qualquer fonte de hemorragia ativa ou qualquer condição que pudesse aumentar o risco de hemorragia *major* após a administração de alteplase; qualquer hemorragia na imagiologia cerebral; critérios adicionais de exclusão relativa, que requerem avaliação clínica, encontrados nas *Canadian Stroke Best Practice Recommendations* de 2018.

### **Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação**

O ensaio teve ocultação de alocação e avaliação oculta dos resultados.

Os doentes elegíveis foram aleatorizados na proporção de 1:1 para receber tenecteplase ou alteplase, por via intravenosa.

A aleatorização foi operacionalizada centralmente, utilizando um servidor seguro baseado na *web* em tempo real cujo acesso foi via navegador da *web*, mensagens SMS ou por um sistema de linha telefónica automatizada.

Devido às diferenças na administração e no tempo de intervenção, não houve ocultação para os profissionais de saúde. Contudo, esta ocultação ocorreu na avaliação dos resultados quanto à alocação do tratamento.

As avaliações dos resultados primários e secundários, realizadas entre 90 e 120 dias após a aleatorização e o tratamento (que ocorreram no mesmo dia), foram feitas através de entrevistas telefónicas conduzidas por profissionais do ensaio com ocultação quanto à alocação do tratamento.

### **Procedimentos**

Os doentes alocados ao grupo tenecteplase receberam uma dose única, em *bólus*, ajustada ao peso, de 0,25 mg/kg até um máximo de 25 mg, e os doentes alocados ao grupo alteplase receberam uma dose total de 0,9 mg/kg até um máximo de 90 mg. Alteplase foi administrado como um *bólus* de 0,09 mg/kg, seguido imediatamente por uma perfusão de 60 minutos dos restantes 0,81 mg/kg.

O cuidado pós-tratamento e a imagiologia de seguimento, seguiram as recomendações locais orientados pelo CSBPR.

Devido ao tempo de semivida curto, de ambos os agentes trombolíticos, e aos seus conhecidos perfis de segurança, apenas eventos adversos graves ocorridos até 24 horas após a trombólise foram recolhidos na base de dados do ensaio. Eventos que ocorreram fora desta janela de 24 horas, mas que foram determinados pelo investigador como estando relacionados com a trombólise, também foram registados.

Eventos que ocorreram fora deste intervalo de 24 horas e que foram considerados não relacionados com o medicamento em estudo foram recolhidos a partir dos registos.

Todas as reações adversas graves e inesperadas ao medicamento, bem como quaisquer mortes ocorridas em qualquer momento durante o acompanhamento, tiveram de ser reportadas diretamente através da base de dados do ensaio.

## Metalyse (tenecteplase)

Os eventos adversos de especial interesse foram hemorragia intracerebral sintomática ocorridos nas 24 horas após a administração de trombólise, qualquer angioedema orolingual e qualquer hemorragia extracraniana que necessitasse de transfusão de sangue.

Foi definida “hemorragia intracerebral sintomática” como qualquer hemorragia intracerebral que estivesse temporalmente relacionada com e fosse diretamente responsável pelo agravamento da condição neurológica do doente e que, na opinião do investigador, fosse o fator mais importante para o agravamento neurológico

Todas as imagens foram avaliadas através de formulários padronizados de relatório por avaliadores treinados que não tinham conhecimento dos dados clínicos e da alocação do tratamento, num laboratório central de imagem na Universidade de *Calgary* no Canadá.

A imagiologia de rotina, 24 horas após a administração de trombólise, foi avaliada para deteção de qualquer hemorragia intracraniana, sendo classificada segundo a classificação de *Heidelberg*.

Os doentes foram seguidos até 120 dias após a aleatorização.

As pontuações da Escala de *Rankin* Modificada (mRS) foram obtidas através de entrevistas telefónicas padronizadas realizadas por coordenadores de pesquisa treinados que não tinham conhecimento da alocação do tratamento, utilizando a Avaliação Focada em *Rankin*.

A escala visual analógica EuroQol (EQ-VAS) e o retorno à função basal foram obtidos simultaneamente, pelos mesmos avaliadores centrais

Todos os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 7.

**Tabela 7. Procedimentos do estudo AcT**

Visit/Contact	V1	V2	V3	V4	V5
Day	Day 1 Baseline	Day 1 Post Randomisa- tion	Day 2	Discharge/ Day 7	Day 90-120
Informed Consent	X	X	X	X	
History and Examination	X				
Baseline Stroke Severity (NIHSS)	X				
Weight	X				
Baseline Demographics	X				
Randomization	X				
Study Drug Administration	X				
Recording of Drug Lot Number	X	X			
Protocol Deviations	X	X	X		
SAE reporting	X	X	X		
SUADR reporting	X	X	X	X	X
Imaging	X	X	X		
modified Rankin Scale					X
EQ-5D-5L					X
EQ-VAS					X
Return to baseline function					X
Death	X	X	X	X	X
Registry Data	X	X	X	X	
Administrative Data*	X	X	X	X	X

NIHSS-National Institute of Health Stroke Scale; SAE-Serious Adverse Event; SUADR-Serious Unexpected Adverse Drug Reaction, EQ-5D-5L - EuroQOL 5D-5L, EQ-VAS - EuroQOL Visual Analogue Scale.

Fonte: Extraído de

referência 3

### **Medidas de resultado**

O objetivo primário deste estudo foi demonstrar a não inferioridade de tenecteplase intravenoso *versus* alteplase relativamente aos resultados funcionais, utilizando a pontuação da escala de *Rankin* modificada aos 90 dias.

Os resultados funcionais foram medidos recorrendo à Escala de *Rankin* modificada(mRS), a qual permite avaliar a incapacidade numa pontuação de 0 (sem sintomas) a 6 (morte), onde pontuações mais elevadas representam um maior grau de incapacidade. Uma pontuação de 0–1 é muitas vezes referida como um excelente resultado, e uma pontuação de 0–2 representa um doente independente.

A medida de eficácia primária foi a proporção de participantes com mRS 0-1 aos 90-120 dias.

As medidas secundárias foram a proporção de participantes com mRS 0-2 aos 90-120 dias; pontuação mRS de 90 a 120 dias; retorno à função basal em 90-120 dias; EQ-VAS e EQ-5D-5L aos 90-120 dias; tempo porta-agulha; proporção de doentes que receberam terapêutica endovascular; estado de recanalização na primeira aquisição angiográfica

## Metalyse (tenecteplase)

As medidas de segurança incluíram: Hemorragia intracerebral sintomática (SICH); angioedema orolingual; hemorragia extracraniana que necessitasse de transfusão de sangue (que ocorreram nas 24 h após a administração trombolítica); mortalidade por todas as causas aos 90 dias.

### **Análise estatística**

O plano de análise estatística foi finalizado antes da data de corte de dados (a 21 de abril de 2022).

O tamanho da amostra foi calculado utilizando distribuições de mRS e margens de não-inferioridade de estudos anteriores.

Foi selecionado o valor de 5% como a margem de não-inferioridade. Esta escolha significa que pelo menos metade da estimativa pontual de efeito de alteplase intravenoso *versus* controlo será preservada. Esta margem de não-inferioridade é também inferior ao limite inferior do IC de 95% de aproximadamente 6% na estimativa pontual do efeito de alteplase *versus* controlo (placebo).

Durante o ensaio não foram realizadas análises interinas de não-inferioridade, contudo, foram realizadas análises interinas de segurança após a inscrição de 533 e 1.066 doentes, não tendo sido verificados sinais de alerta de segurança inesperados.

Foram obtidas razões de risco ajustadas com base na regressão linear mista generalizada com distribuição *quasi-Poisson* dos dados.

A avaliação de segurança foi realizada nos doentes que receberam qualquer dose de um dos agentes trombolíticos e que foram reportados como tratados.

Foi realizada a avaliação da heterogeneidade do efeito do tratamento nos subgrupos pré-especificados de idade (<80 vs. ≥80 anos), sexo (masculino vs. feminino), gravidade inicial do AVC (pontuação NIHSS de <8 vs. 8-15 vs. >15), tempo desde o início dos sintomas até à administração da injeção (≤180 vs. >180 min), oclusão de grandes vasos (não vs. sim), definida como artéria carótida interna, segmento M1 da oclusão da artéria cerebral média (ACM), ou oclusão funcional da ACM M1 (ou seja, todos os segmentos ipsilaterais M2-ACM) na angiografia por TC inicial, tipo de centro de inscrição (centro abrangente de AVC vs. centro primário de AVC) e fonte do registo (OPTIMISE vs. QuiCR) para ambos ITT e populações por protocolo.

Todas as análises secundárias e de subgrupos foram exploratórias.

Nas análises de sensibilidade, foi analisado o efeito de quaisquer dados em falta nas conclusões do estudo, comparando os resultados do estudo com base na análise de casos completos e imputação múltipla.

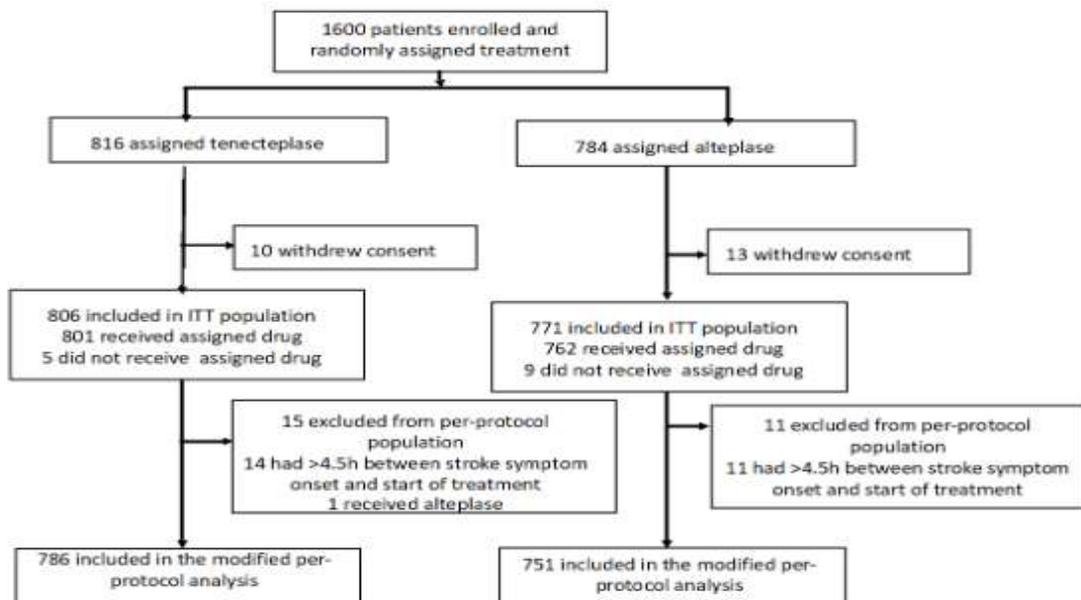
Todas as análises foram realizadas utilizando o *software Stata* (versão 17.0 SE) e o *software R* (versão 4.1.3).

## Resultados

### Fluxo de doentes

Entre 10 de dezembro de 2019 e 25 de janeiro de 2022 foram aleatorizados um total de 1.600 doentes para receber tenecteplase (816 doentes) ou alteplase (784 doentes), dos quais 1.577 foram incluídos na população com intenção de tratar (ITT), 806 doentes para tenecteplase; 771 doentes para alteplase).

Dez (0,6%) doentes perderam o acompanhamento aos 90 dias e 23 doentes (1,4%) retiraram o consentimento do estudo, com 1.577 doentes a compor a população ITT, com um tempo mediano desde o início dos sintomas até à randomização de 2 horas (IQR 1,5 a 3,0), com 806 (51%) doentes alocados ao grupo tenecteplase e 771 (49%) ao grupo alteplase. A duração mediana de seguimento foi de 97 dias.



**Figura 2. Fluxo de doentes do estudo Act**

Fonte: Extraído de referência 3

### Características basais dos doentes

As características demográficas e clínicas dos doentes, no basal, foram semelhantes entre grupos, nas populações ITT (população Intenção de tratar, incluiu 1.577 doentes que foram aleatorizados e não

## Metalyse (tenecteplase)

retiraram o consentimento, 806 do grupo tenecteplase e 771 no grupo alteplase), mITT (população com Intenção de tratar modificada, incluiu 1.563 doentes que foram aleatorizados, não retiraram consentimento e receberam o fármaco, 801 no grupo tenecteplase e 762 no grupo alteplase) e na população por protocolo modificada mPP (incluiu 1.537 doentes sem nenhum desvio importante do protocolo e que receberam o fármaco: 25 doentes com mais de 4,5 horas após início dos sintomas de AVC, 14 doentes que não receberam o fármaco, um doente que recebeu o fármaco errado, foram excluídos da população ITT; a população mPP incluiu 786 doentes no grupo tenecteplase e 751 doentes no grupo alteplase). A idade mediana foi de 74 anos (IQR 63 a 83); 755 (47,9%) dos 1.577 doentes eram do sexo feminino e 822 (52,1%) eram do sexo masculino.

**Tabela 8. Características basais da população ITT no estudo Act**

	Tenecteplase group (N=806)	Alteplase group (N=771)
Age in years	74 (63-83)	73 (62-83)
Female sex	382/806 (47.4)	373/771 (48.4)
Baseline NIHSS score (n=1570) *	9 (6-16)	10 (6-17)
Baseline NIHSS score categories (n=1570) *		
< 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)
Occlusion site on baseline CT Angiography (n=1558) †		
Intracranial Internal Carotid Artery (ICA)	69/801 (8.6)	66/757 (8.7)
M1 segment Middle Cerebral Artery	118/801 (14.7)	119/757 (15.7)
M2 segment Middle Cerebral Artery	174/801 (21.7)	141/757 (18.6)
Other distal occlusions (MCA, ACA, PCA)	130/801 (16.2)	138/757 (18.2)
Vertebrobasilar Arterial system	26/801 (3.3)	38/757 (5.0)
Cervical ICA	17/801 (2.1)	9/757 (1.2)
No Visible Occlusions	267/801 (33.3)	246/757 (32.5)
Presence of large vessel occlusion on baseline CT Angiography (n=1558)	196/801 (24.5)	193/757 (25.5)
Type of enrolling centre		
Primary stroke centre	56/806 (6.9)	43/771 (5.6)
Comprehensive stroke centre	750/806 (93.1)	728/771 (94.4)
Source Registry		
QuiCR	346/806 (42.9)	342/771 (44.4)
OPTIMISE	460/806 (57.1)	429/771 (55.6)

## Metalyse (tenecteplase)

Workflow times in min		
Stroke symptom onset to hospital arrival (n=1562)	82 (54-140)	84 (55-138)
Stroke symptom onset to randomization (n=1571)	121 (85-178.5)	123 (88-179)
Door (hospital arrival) to baseline CT (n=1527)	15 (12-21)	16 (12-21)
Stroke symptom onset to needle (intravenous thrombolysis start) (n=1563)	128 (93-185)	131 (95-188)
Door (hospital arrival) to needle (intravenous thrombolysis start) (n=1522)	36 (27-47.5)	36 (29-50)
Baseline CT to arterial puncture (in patients undergoing EVT) (n=505)	59.5 (43-87)	58 (41-85)
Arterial puncture to successful reperfusion (in patients undergoing EVT) (n=446)	31 (19-47)	27 (17-45)
Door-to-groin puncture time in patients undergoing EVT (n=503)	76 (57-104)	75 (56-104)

Data are n/N (%) or median (IQR) as appropriate. IQR - Interquartile range, NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale, ICA - Internal carotid artery, MCA - middle cerebral artery, ACA - anterior cerebral artery, PCA - posterior cerebral artery,

Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 9. Características basais da população mITT no estudo AcT	Tenecteplase group (N=801)    Alteplase group (N=762)	
Age in years	74 (63-83)	73 (62-83)
Female sex	379/801 (47.3)	368/762 (48.3)
Baseline NIHSS score	9 (6-16)	10 (6-17)
Baseline NIHSS score categories		
< 8	324 (40.5)	292 (38.3)
8-15	248 (31.0)	255 (33.5)
> 15	229 (28.6)	215 (28.2)
Occlusion site on baseline CT Angiography (n=1546) *		
Intracranial Internal Carotid Artery (ICA)	68/796 (8.5)	66/750 (8.8)
M1 segment Middle Cerebral Artery	117/796 (14.7)	116/750 (15.5)
M2 segment Middle Cerebral Artery	174/796 (21.9)	141/750 (18.8)
Other distal occlusions (MCA, ACA, PCA)	129/796 (16.2)	136/750 (18.1)
Vertebrobasilar Arterial system	26/796 (3.3)	38/750 (5.1)
Cervical ICA	17/796 (2.1)	9/750 (1.2)
No Visible Occlusions	265/796 (33.3)	244/750 (32.5)
Presence of large vessel occlusion on baseline CT Angiography (n=1546)	194/796 (24.4)	190/750 (25.3)
Type of enrolling centre		
Primary stroke centre	56/801 (7.0)	42/762 (5.5)
Comprehensive stroke centre	745/801 (93.0)	720/762 (94.5)
Source Registry		
QuiCR	345/801 (43.1)	338/762 (44.4)
OPTIMISE	456/801 (56.9)	424/762 (55.6)

## Metalyse (tenecteplase)

Workflow times in min		
Stroke symptom onset to hospital arrival (n=1556)	82 (54-140)	84 (55-138)
Stroke symptom onset to randomization (n=1563)	121 (85-178)	123 (88-180)
Door (hospital arrival) to baseline CT (n=1521)	15 (12-20)	16 (12-21)
Stroke symptom onset to needle (intravenous thrombolysis start) (n=1563)	128 (93-185)	131 (95-188)
Door (hospital arrival) to needle (intravenous thrombolysis start) (n=1522)	36 (27-48)	36 (29-50)
Baseline CT to arterial puncture (in patients undergoing EVT) (n=501)	59 (43-85)	58 (41-85)
Arterial puncture to successful reperfusion (in patients undergoing EVT) (n=442)	31 (19-47)	27 (17-44.5)
Door-to-groin puncture time in patients undergoing EVT (n=500)	75 (57-104)	75 (56-104)

Data are n/N (%) or median (IQR) as appropriate. IQR - Interquartile range, NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale, ICA - Internal carotid artery, MCA - middle cerebral artery, ACA - anterior cerebral artery, PCA - posterior cerebral artery,

EVT- Endovascular Thrombectomy, QuiCR - Quality Improvement and Clinical Research Registry, OPTIMISE - Optimizing Patient Treatment in Major Ischaemic Stroke with EVT Registry

\*There were 19 patients who had baseline non-contrast CT but did not have a baseline CTA performed. These patients' characteristics were not different from those who had baseline CTA performed. LVO is defined as large vessel occlusion of the internal carotid artery, M1 segment middle cerebral artery (MCA) or functional M1 segment MCA occlusion i.e., all M2 segments MCA occluded on baseline CTA scan. If patients had more than one occlusion site, the most proximal occlusion is listed.

Fonte: Extraído de referência 3

<b>Tabela 10. Características basais da população mPP no estudo AcT</b>		
	Tenecteplase group (N=786)	Alteplase group (N=751)
Age in years	74 (63-83)	73 (62-83)
Female sex	372/786 (47.3)	362/751 (48.2)
Baseline NIHSS score (n=1537)	9 (6-16)	10 (6-17)
Baseline NIHSS score categories (n=1537)		
< 8	319/786 (40.5)	287/751 (38.2)
8-15	243/786 (30.9)	252/751 (33.6)
> 15	224/786 (28.5)	212/751 (28.2)
Occlusion site on baseline CT Angiography (n=1520)		
Intracranial Internal Carotid Artery (ICA)	67/781 (8.6)	65/739 (8.8)
M1 segment Middle Cerebral Artery	115/781 (14.7)	113/739 (15.3)
M2 segment Middle Cerebral Artery	168/781 (21.5)	139/739 (18.8)
Other distal occlusions (MCA, ACA, PCA)	127/781 (16.3)	132/739 (17.9)
Vertebrobasilar Arterial system	26/781 (3.3)	38/739 (5.1)
Cervical ICA	17/781 (2.2)	9/739 (1.2)
No Visible Occlusions	261/781 (33.4)	243/739 (32.9)
Presence of large vessel occlusion on baseline CT Angiography (n=1520)	191/781 (24.5)	186/739 (25.2)
Type of enrolling centre		
Primary stroke centre	55/786 (7.0)	41/751 (5.5)
Comprehensive stroke centre	731/786 (93.0)	710/751 (94.5)
Source Registry		
QuiCR	340/786 (43.3)	337/751 (44.9)
OPTIMISE	446/786 (56.7)	414/751 (55.1)
Workflow times in min		
Stroke symptom onset to hospital arrival (n=1530)	80 (53-134)	83 (55-134)
Stroke symptom onset to randomization (n=1537)	118 (85-173)	122 (88-177)
Door (hospital arrival) to baseline CT (n=1495)	15 (12-20)	16 (12-21)
Stroke symptom onset to needle (intravenous thrombolysis start) (n=1537)	126 (92-180)	129 (95-184)
Door (hospital arrival) to needle (intravenous thrombolysis start) (n=1496)	36 (27-47)	36 (29-50)
Baseline CT to arterial puncture (in patients undergoing EVT) (n=492)	59 (43-87)	57 (41-85)
Arterial puncture to successful reperfusion (in patients undergoing EVT) (n=434)	31 (19-47)	27 (17-45)
Door-to-groin puncture time in patients undergoing EVT (n=493)	75 (57-104)	74.5 (56-104)

Data are n/N (%) or median (IQR) as appropriate. IQR - Interquartile range, NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale, ICA - Internal carotid artery, MCA - middle cerebral artery, ACA - anterior cerebral artery, PCA - posterior cerebral artery, EVT- Endovascular Thrombectomy, QuiCR - Quality Improvement and Clinical Research Registry, OPTIMISE - Optimizing Patient Treatment in Major Ischaemic Stroke with EVT Registry

Fonte: Extraído de referência 3

**Eficácia**

**Resultados funcionais definidos pela escala validada (modificada Rankin)**

A medida de eficácia primária (pontuação na escala mRS 0-1 aos 90–120 dias) ocorreu em 296 dos 802 doentes do grupo tenecteplase (36,9%) e em 266 dos 765 doentes do grupo alteplase (34,8%), com diferença de risco não ajustada de 2,1% [IC95% -2,6 a 6,9].

O limite inferior do IC de 95% da diferença na taxa do *endpoint* primário (-2,6%) foi maior do que -5%, cumprindo assim o limiar de não inferioridade pré-estabelecido.

A direção do efeito favoreceu tenecteplase, no entanto não se verificou superioridade *versus* alteplase nas análises secundárias (p=0,19).

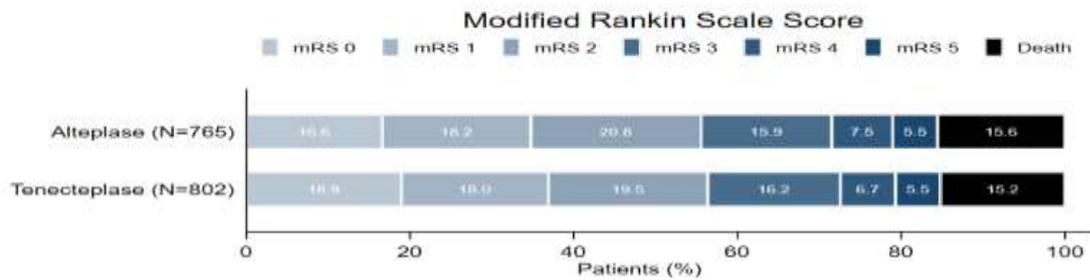
As diferenças entre os dois grupos para todos os resultados secundários são mostradas na Tabela 11, Figura 3. Os resultados de eficácia foram semelhantes nas análises da população por protocolo.

**Tabela 11. Resultados de eficácia na população ITT do estudo AcT**

	Tenecteplase group (n=806)	Alteplase group (n=771)	Unadjusted difference in proportion	Adjusted risk ratio*	Difference in medians	Adjusted common odds ratio*†	Adjusted β coefficient*
<b>Primary outcome</b>							
mRS score 0-1 at 90-120 days (n=1567)	296/802 (36.9%)	266/765 (34.8%)	2.1 (-2.6 to 6.9)	-	-	-	-
<b>Secondary outcomes*</b>							
mRS score 0-1 at 90-120 days (n=1567)	296/802 (36.9%)	266/765 (34.8%)	-	1.1 (1.0 to 1.2)	-	-	-
mRS score 0-2 at 90-120 days (n=1567)	452/802 (56.4%)	425/765 (55.6%)	0.8 (-4.1 to 5.7)	1.0 (1.0 to 1.1)	-	-	-
Actual mRS score at 90-120 days (n=1567)	2 (1 to 4)	2 (1 to 4)	-	-	0	0.9 (0.8 to 1.1)	-
Return to baseline function (n=1454)	219/740 (29.6%)	199/714 (27.9%)	1.7 (-2.9 to 6.4)	1.1 (0.9 to 1.2)	-	-	-
EQ-VAS at 90-120 days (n=1262)	70.5 (21.3)	68.1 (22.6)	2.4 (-0.1 to 4.8)	-	-	-	2.1 (-0.3 to 4.5)
Endovascular thrombectomy use (n=1577)	258/806 (32.0%)	248/771 (32.2%)	-0.2 (-4.8 to 4.5)	1.0 (0.8 to 1.2)	-	-	-
eTICI score of ≥2b on initial angiography of EVT (n=502)‡	26/256 (10.2%)	27/256 (10.5%)	-0.8 (-6.3 to 4.6)	0.9 (0.6 to 1.6)	-	-	-
rAOL score of ≥2b on initial angiography of EVT (n=499; post hoc)§¶	48/253 (19.0%)	40/246 (16.3%)	2.7 (-4.0 to 9.4)	1.1 (0.7 to 1.7)	-	-	-
Length of hospital stay (n=1479; post hoc)	5 (2 to 11)	5 (3 to 11)	-	1.0 (0.9 to 1.1)	0	-	-

Fonte: Extraído de referência 3

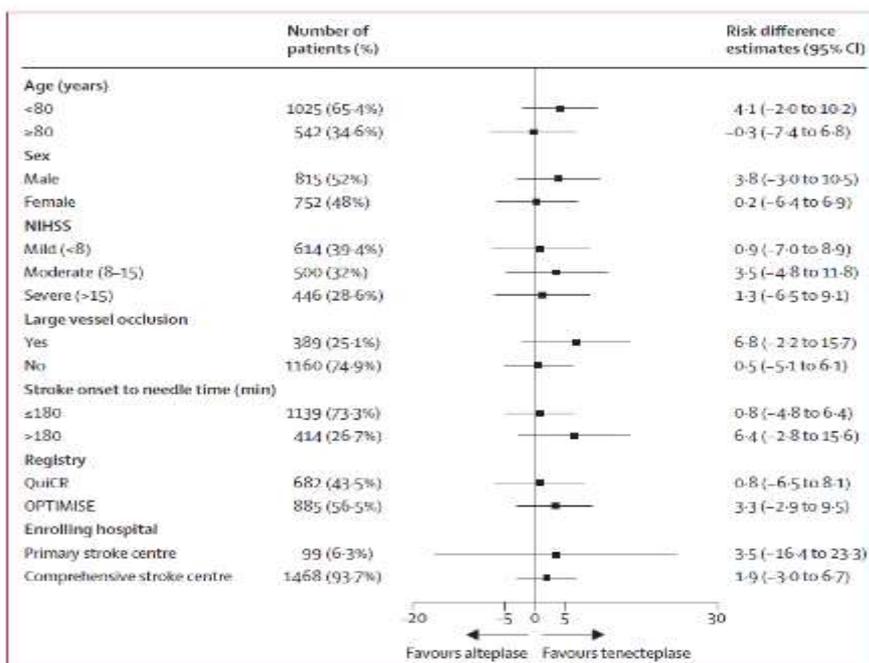
## Metalyse (tenecteplase)



**Figura 3. Distribuição da mRS aos 90-120 dias na população ITT do estudo Act**

Fonte: Extraído de referência 3

Não foi observada heterogeneidade do efeito do tratamento em nenhum dos subgrupos pré-especificados (Figura 4).



**Figura 4. Forest plot para estimativas de diferenças de risco não ajustadas para o endpoint primário (escala mRS 0-1) nos subgrupos especificados na população ITT do estudo Act**

Fonte: Extraído de referência 3

### Qualidade de vida

## Metalyse (tenecteplase)

Os resultados da qualidade de vida foram avaliados aos 90 dias usando as escalas EQ-VAS (n=1.262) e EQ-5D-5L (n=1.289). Globalmente, não se observaram diferenças em ambos os domínios entre grupos de tratamento. (EQ-VAS: tenecteplase 70,5 (21,3); alteplase 68,1 (22,6); diferença não ajustada entre grupos 2,4 (-0,1 a 4,8).

### **Segurança**

#### **Mortalidade global**

A avaliação de segurança incluiu 1563 doentes. Dos 796 doentes do grupo tenecteplase, 122 (15,3%) e dos 758 doentes do grupo alteplase, 117 (15,4%), morreram, diferença de risco -0,1; IC95% -3,7 a 3,5.

#### **Mortalidade por AVC**

Dos 796 doentes do grupo tenecteplase, 112 (14,1%) e dos 758 doentes do grupo alteplase, 110 (14,5%), morreram dentro dos 90 dias após o início do tratamento, diferença de risco 0,0; IC95% -3,9 a 3,0.

#### **Hemorragia intracraniana sintomática**

Nas análises de segurança, 27 (3,4%) dos 800 doentes no grupo tenecteplase e 24 (3,2%) dos 763 doentes no grupo alteplase tiveram hemorragia intracerebral sintomática às 24 horas.

Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de hemorragia intracerebral sintomática às 24 horas ou mortalidade aos 90 dias após o tratamento (Tabela 12). Angioedema orolingual e hemorragia periférica que requerem transfusão de sangue foram raros e tiveram ocorrências semelhantes em ambos os grupos. Qualquer hemorragia intracraniana, em imagens de seguimento, estava presente em 154 (19,3%) dos 800 doentes no grupo tenecteplase *versus* 157 (20,6%) dos 763 doentes no grupo alteplase.

#### **Hemorragia extracraniana grave**

Dos 800 doentes no grupo tenecteplase, sofreram hemorragia extracraniana grave seis (0,8%) doentes e dos 763 doentes do grupo alteplase esse evento foi reportado em seis doentes (0,8%), diferença de risco 0,0; IC95% -0,9 a 0,8.

## Metalyse (tenecteplase)

As taxas de eventos adversos graves e eventos adversos não se encontram claramente discriminadas.

Os resultados de segurança foram semelhantes nas análises da população por protocolo.

**Tabela 12. Resultados de segurança do estudo AcT**

	Tenecteplase group (N=800)	Alteplase group (N=763)	Risk Difference (95% CI)
Death - All (n=1554)	122/796 (15.3)	117/758 (15.4)	-0.1 (-3.7, +3.5)
Death within 90 days (n=1554)	112/796 (14.1)	110/758 (14.5)	0.0 (-3.9, +3.0)
Symptomatic intracerebral haemorrhage	27/800 (3.4)	24/763 (3.2)	0.2 (-1.5, +2.0)
Extracranial bleeding requiring blood transfusions	6/800 (0.8)	6/763 (0.8)	0.0 (-0.9, +0.8)
Orolingual angioedema	9/800 (1.1)	8/763 (1.1)	-0.1 (-1.1, +1.0)
Other SAEs	81/800 (10.1)	69/763 (9.0)	1.1 (-1.8, +4.0)
Imaging identified intracranial haemorrhage	154/795 (19.4)	157/754j (20.8)	-1.5 (-5.4, +2.5)
Subarachnoid haemorrhage (SAH)	53/795 (6.7)	52/754 (6.9)	-0.2 (-2.7, +2.3)
Subdural haemorrhage (SDH)	2/795 (0.3)	5/754 (0.7)	-0.4 (-1.1, +0.3)
Intraventricular haemorrhage (IVH)	24/795 (3.0)	17/754 (2.3)	0.8 (-0.8, +2.4)
HI1 (scattered small petechiae)	18/795 (2.3)	24/754 (3.2)	-0.9 (-2.5, +0.7)
HI2 (confluent petechiae)	62/795 (7.8)	67/754 (8.8)	-1.0 (-3.8, +1.7)
PH1 (haematoma occupying <30% of infarct with no substantive mass effect)	28/795 (3.5)	20/754 (2.6)	0.9 (-0.8, +2.6)
PH2 (haematoma occupying ≥30% of infarct with obvious mass effect)	21/795 (2.6)	18/754 (2.4)	0.3 (-1.3, +1.8)
remote PH-1†	6/795 (0.8)	9/754 (1.2)	-0.4 (-1.4, +0.5)
remote PH-2‡	2/795 (0.3)	3/754 (0.4)	-0.1 (-0.7, +0.4)

Data are n/N (%) or risk difference with 95% CI in parentheses. Imaging-identified intracranial haemorrhages were assessed in a central core laboratory in a blinded manner and classified using the Heidelberg classification.

†Remote parenchymal haematoma type 1 was defined as haematoma outside the infarcted tissue with no substantive mass effect.

‡Remote parenchymal haematoma type 2 was defined as haematoma outside the infarcted tissue, with obvious mass effect.

Fonte: Extraído de referência 3

## Estudo TRACE-2<sup>4</sup>

### Desenho de estudo

O TRACE-2 foi um estudo de fase 3, multicêntrico, prospetivo, aberto, com avaliação oculta dos resultados, controlado e randomizado, de não inferioridade, realizado em 53 centros na China.

Os participantes incluídos cumpriam os seguintes critérios: idade igual ou superior a 18 anos; poder receber trombolíticos intravenosos dentro de 4,5 horas após o seu acidente vascular cerebral (AVC) isquémico; ter uma pontuação na Escala de Rankin modificada (mRS) não superior a 1 antes da inclusão; ter um AVC

## Metalyse (tenecteplase)

isquémico incapacitante com uma pontuação da escala do National Institutes of Health AVC (NIHSS) entre 5 e 25.

Os doentes elegíveis foram aleatorizados na proporção de 1:1 para receber tenecteplase ou alteplase por via intravenosa. O resultado de eficácia primária foi a proporção de participantes com excelente resultado funcional, definido pela escala mRS de 0–1 aos 90 dias. O resultado primário de segurança foi a taxa de hemorragia intracraniana sintomática ocorrida nas 36 horas definida pelo European Cooperative Acute Stroke Study III.

Com base numa meta-análise de ensaios anteriores, a razão de risco (RR) para o efeito de alteplase versus placebo para um resultado funcional excelente (pontuação mRS de 0–1) foi 1,24 (IC 95% 1,14–1,36). O limite de não inferioridade foi definido para preservar pelo menos 50% da estimativa mais conservadora de eficácia do alteplase da meta-análise e foi calculado como  $\exp(-1[(\text{Log}[1,14])/2])=0,937$ ; tenecteplase seria considerado não inferior se o limite inferior do IC97,5% da RR para o resultado primário não cruzasse 0,937 (correspondente a diferença de risco absoluto de 3,74%).

As características basais dos doentes eram semelhantes entre os dois grupos. A idade mediana dos doentes era de 66 anos (58–73); 68,5% eram homens e 31,5% eram mulheres; o valor mediano da pontuação NIHSS na linha de base foi de 7 (6–10) entre todos os participantes; o tempo mediano desde o início do AVC até ao tratamento foi de 180 minutos (135–222) no grupo tenecteplase e 178,5 minutos (135–230) no grupo alteplase.

Na análise na mITT, 439 (62%) dos 705 doentes no grupo tenecteplase e 405 (58%) dos 696 doentes no grupo alteplase atingiram o endpoint primário (pontuação mRS de 0–1 aos 3 meses; RR 1,07 (IC95% 0,98 a 1,16); diferença proporcional 3,86 (IC 95% –1,23 a 8,95). O limite inferior do IC95% do RR foi maior que a margem de não inferioridade de 0,937, indicando que tenecteplase foi não inferior, mas não superior a alteplase. A proporção de doentes com um resultado funcional favorável (pontuação mRS 0–2) no grupo tenecteplase foi de 73% em comparação com 72% no grupo de alteplase (RR 1,01, IC 95% 0,95 a 1,08). Ocorreu hemorragia intracraniana sintomática, dentro de 36 horas, em 15 (2%) de 711 doentes do grupo tenecteplase e 13 (2%) de 706 do grupo alteplase (RR 1,18, IC95% 0,56 a 2,50). Morreram 46 (7%) participantes no grupo tenecteplase e 35 (5%) no grupo alteplase, dentro de 90 dias (RR 1,31, IC95% 0,86 a 2,01).

### **Estudo EXTEND-IA <sup>5</sup>**

#### ***Desenho de estudo***

O EXTEND-IA foi um estudo de fase 2, prospetivo, multicêntrico (13 centros da Austrália e na Nova Zelândia), randomizado, aberto, com ocultação para avaliação de resultados, que incluiu 204 doentes.

O objetivo primário foi avaliar a não inferioridade em comparação com alteplase para reperfusão na avaliação angiográfica inicial em doentes com Oclusão dos Grandes Vasos (OGV), isto é, foi concebido para avaliar se tenecteplase é não inferior a alteplase em atingir reperfusão no angiograma inicial, quando administrado no período de 4,5 h após o início do AVC isquémico em doentes programados para serem submetidos a terapêutica endovascular. Os doentes com AVC isquémico com oclusão da artéria carótida interna, basilar ou cerebral média, e que eram elegíveis para serem submetidos a trombectomia, foram aleatorizados para receber tenecteplase 0,25 mg/kg ou alteplase 0,9 mg/kg no período de 4,5 h após o início dos sintomas. Cada grupo de tratamento teve 101 doentes. O resultado primário foi a reperfusão de mais de 50% do território isquémico envolvido ou uma ausência de trombos recuperáveis na altura da avaliação angiográfica inicial. Testou-se a não inferioridade de tenecteplase, mas também a superioridade.

#### ***Critérios de inclusão e exclusão***

Os participantes incluídos cumpriam os seguintes critérios: poderem ser submetidos a trombólise intravenosa nas 4,5 h seguintes ao início do AVC isquémico; terem oclusão vascular cerebral na angiotomografia da artéria carótida interna, do primeiro segmento da artéria cerebral média, do segundo segmento da artéria cerebral média ou da artéria basilar; se o tratamento para recuperar o trombo intra-arterial pudesse começar (punção arterial) dentro das 6 h após o início do AVC.

Foram excluídos os doentes com um défice preexistente grave, definido como uma pontuação modificada da escala de *Rankin* superior a três.

#### ***Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação***

## Metalyse (tenecteplase)

Os doentes foram aleatorizados em igual número (1:1) para receber tenecteplase 0,25 mg/kg ou alteplase 0,9 mg/kg, administrados por via intravenosa, com 10% em *bólus* e 90% sob a forma de perfusão, durante uma hora.

A aleatorização foi realizada através de um servidor da *Web* centralizado com estratificação de acordo com o local do vaso envolvido (primeiro segmento da artéria cerebral média, do segundo segmento da artéria cerebral média ou da artéria basilar). Todos os outros tratamentos seguiram as boas práticas utilizadas no tratamento da trombólise e trombectomia para acidente vascular cerebral isquémico.

### **Procedimentos**

Os doentes foram divididos em subgrupos de acordo com o local da oclusão do vaso:

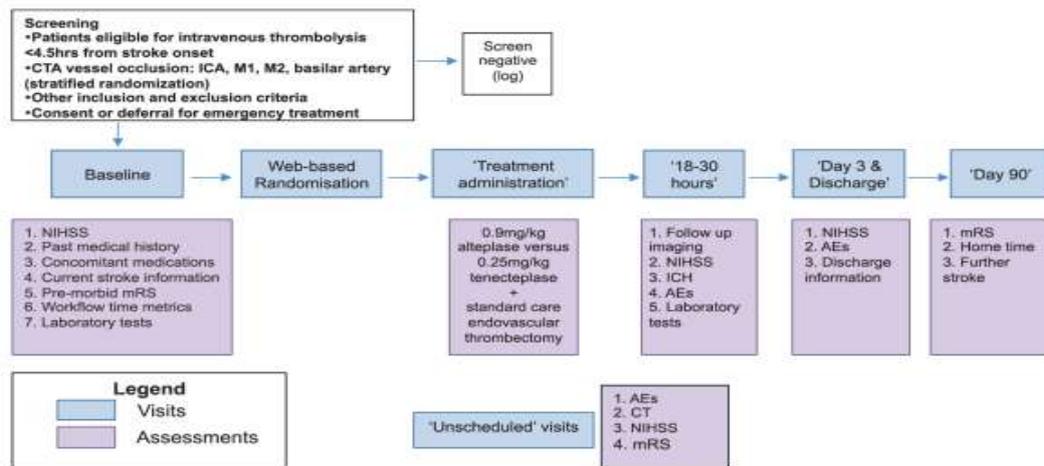
1) Oclusão da artéria carótida interna (ICA); (2) Artéria basilar; (3) Primeiro segmento da artéria cerebral média (MCA-M1); (4) Segundo segmento da artéria cerebral média (MCA-M2).

Os sinais vitais foram monitorizados durante e após o período de perfusão, conforme os procedimentos habituais.

Foram registados o momento de início e de conclusão da perfusão, bem como a dose administrada. Todos os doentes foram posteriormente transferidos para a unidade de neurorradiologia de intervenção, após terem sido excluídas as contraindicações vasculares padrão à terapêutica endovascular.

Os detalhes do procedimento foram da responsabilidade do neurorradiologista responsável pelo tratamento. Caso ocorresse uma recuperação clínica séria durante esse intervalo, o protocolo recomendava que os doentes fossem ainda assim submetidos a angiografia diagnóstica. A recuperação não implicava necessariamente reperfusão, sendo a angiografia o melhor método para estabelecer se existia um alvo contínuo para a terapêutica. Foi realizada uma monitorização neurológica rigorosa sobretudo durante as primeiras 48 horas após a administração do tratamento, de acordo com a prática clínica local.

## Metalyse (tenecteplase)



**Figura 5. Procedimentos do estudo EXTEND-IA**

Fonte: Extraído de referência 5

### **Medidas de resultado**

O resultado de eficácia primária foi a reperfusão na avaliação angiográfica inicial;

Os principais resultados de eficácia secundária foram: Proporção de doentes com reperfusão angiográfica completa (mTICI 3) na angiografia inicial; percentagem mediana de reperfusão às 24 horas após AVC, ajustada para o local de oclusão; proporção de doentes com redução de  $\geq 8$  pontos no NIHSS ou que atingiram 0-1 aos 3 dias (resposta clínica favorável) ajustada para o NIHSS inicial e idade; pontuação mRS aos 90 dias; melhoria neurológica.

Os resultados de segurança foram: Hemorragia Intracraniana Sintomática (HICS); mortalidade por todas as causas; mortalidade; outros eventos adversos graves.

### **Análise estatística**

Foi realizada uma estimativa cega e adaptativa do tamanho da amostra após a inclusão de 100 doentes. Esta estimativa determinou um tamanho final de amostra de 202 doentes para a determinação de não inferioridade. Foi planeado um teste sequencial de superioridade após o teste de não inferioridade para as análises da população com intenção de tratar e para a população por protocolo. Nenhum doente da população por protocolo foi excluído da análise do resultado primário e apenas um conjunto de análises foi apresentado.

## Metalyse (tenecteplase)

O limite de não inferioridade para o presente ensaio foi baseado numa meta-análise dos ensaios endovasculares EXTEND-IA, SWIFT PRIME e ESCAPE, em que 19 dos 253 doentes (7,5%; intervalo de confiança [IC] de 95%, 4,6 a 11,5) que receberam alteplase tiveram reperfusão na avaliação angiográfica inicial.

O limite de não inferioridade foi definido para preservar pelo menos 50% da estimativa mais conservadora da eficácia de reperfusão da alteplase na meta-análise (sendo essa estimativa de 4,6%). A não inferioridade seria estabelecida se o limite inferior do intervalo de confiança bilateral de 95% da diferença nas percentagens de doentes com reperfusão substancial na avaliação angiográfica inicial no grupo tenecteplase *versus* o grupo alteplase fosse superior a -2,3 pontos percentuais. O intervalo de confiança bilateral de 95% da diferença de incidência foi estimado gerando diferenças de incidência com os correspondentes intervalos de confiança de 95% para cada uma das subpopulações de doentes (aqueles com oclusão da artéria carótida interna, artéria basilar, o primeiro segmento da artéria cerebral média ou o segundo segmento da artéria cerebral média) com subsequente agrupamento das subpopulações através do uso do método de *Cochran-Mantel-Haenszel*.

Se a não inferioridade fosse estabelecida, a superioridade de tenecteplase seria testada com o uso de regressão logística binária, com ajuste para o local da oclusão do vaso. As razões de incidência foram estimadas com o uso de regressão de *Poisson* modificada com estimativa robusta do erro, com ajuste para o local da oclusão do vaso.

A análise do resultado secundário da pontuação na escala de *Rankin* modificada foi realizada com o uso de regressão logística ordinal, se as suposições de razões proporcionais fossem satisfeitas, ou, caso contrário, com o uso de análise ordinal sem suposições na gama completa (0 a 6) da escala de *Rankin* modificada. As proporções de doentes com uma pontuação de 0 ou 1 na escala de *Rankin* modificada (ou sem alteração em relação à linha de base em doentes com uma pontuação pré-existente de 2 ou 3 na escala de *Rankin* modificada) e com uma pontuação de 0 a 2 (ou sem alteração em relação à linha de base em doentes com uma pontuação pré-existente de 3 na escala de *Rankin* modificada) seriam comparadas entre o grupo tenecteplase e o grupo alteplase do ensaio, com ajuste para a idade e a pontuação inicial na escala *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) usando um modelo de regressão logística.

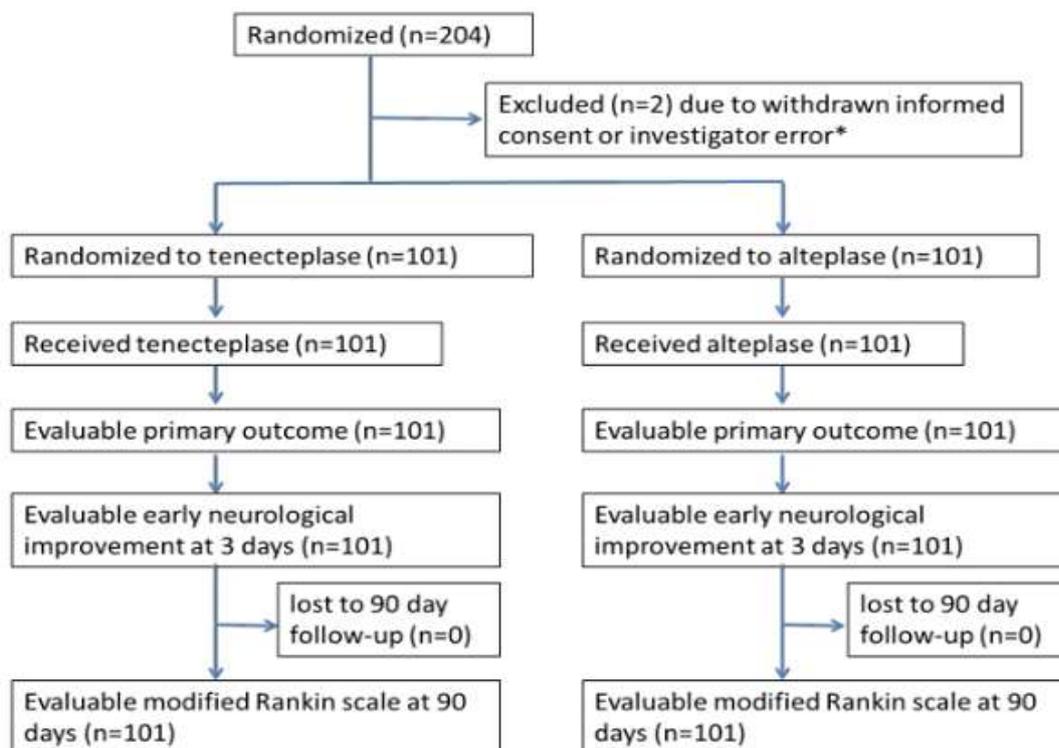
As proporções de doentes com melhoria neurológica precoce foram comparadas entre os dois grupos, com ajuste para a idade e a pontuação inicial na escala NIHSS, utilizando regressão logística. As diferenças nas

distribuições das pontuações NIHSS entre o grupo tenecteplase e o grupo alteplase às 24 horas e às 72 horas foram analisadas usando razão de chances generalizada de *Wilcoxon-Mann-Whitney*, com estratificação de acordo com a pontuação inicial na escala NIHSS.

### **Resultados**

#### **Fluxo de doentes**

De março de 2015 a outubro de 2017 foram recrutados 204 doentes de 12 centros na Austrália e um centro da Nova Zelândia. Um total de 101 doentes foram aleatorizados para receber tenecteplase, 101 foram aleatorizados para receber alteplase e 2 foram excluídos, um doente pela retirada de consentimento e outro por erro da avaliação de elegibilidade.



**Figura 6. Fluxo de doentes do estudo EXTEND-IA**

Fonte: Extraído de referência 5

#### **Características basais dos doentes**

## Metalyse (tenecteplase)

As características basais dos doentes estão listadas na Tabela 13, sem diferenças significativas entre os dois grupos. Em 6 doentes, o *endpoint* primário foi avaliado apenas com o uso de imagens de perfusão por TC. A mediana de idade média foi de 70,4 (15,1 DP) no grupo tenecteplase e 71,9 (13,7 DP) no grupo alteplase. No grupo tenecteplase 57% dos doentes eram do sexo masculino e no grupo alteplase eram 51%.

**Tabela 13. Características basais da população no estudo EXTEND-IA**

Characteristic	Tenecteplase Group (N= 101)	Alteplase Group (N= 101)
Age — yr	70.4±15.1	71.9±13.7
Male sex — no. (%)	58 (57)	52 (51)
Median NIHSS score (IQR) †	17 (12–22)	17 (12–22)
Cause of stroke — no. (%)		
Cardioembolic occlusion	46 (46)	54 (53)
Large-artery occlusion	21 (21)	18 (18)
Undetermined or other	34 (34)	29 (29)
Median time from stroke onset to hospital arrival (IQR) — min	60 (44–89)	72 (53–104)
Median time from stroke onset to initiation of intravenous thrombolysis (IQR) — min	125 (102–156)	134 (104–176)
Median time from initiation of intravenous thrombolysis to arterial puncture (IQR) — min	43 (25–57)	42 (30–63)
Median time from initiation of intravenous thrombolysis to initial angiographic assessment (IQR) — min	54 (34–67)	56 (40–77)
Interhospital transfer for thrombectomy — no. (%)	27 (27)	23 (23)
Site of vessel occlusion — no. (%)		
Internal carotid artery	24 (24)	24 (24)
Basilar artery	3 (3)	3 (3)
Middle cerebral artery		
First segment	59 (58)	60 (59)
Second segment	15 (15)	14 (14)
Median volume at initial imaging (IQR) — ml ‡		
Ischemic core	14 (0–33)	11 (0–24)
Perfusion lesion	145 (105–175)	134 (103–170)

\* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences between the two groups. Percentages may not total 100 because of rounding. IQR denotes interquartile range.

Characteristic	Tenecteplase group	Alteplase Group
Previously diagnosed atrial fibrillation – no. (%)	27 (27%)	40 (40%)
History of hypertension – no. (%)	64 (63%)	63 (62%)
History of diabetes – no. (%)	10 (10%)	18 (18%)
History of current smoking – no. (%)	18 (18%)	11 (11%)
Serum glucose – mmol/L – Mean (SD)	7.3 (2.6)	7.1 (2.3)
Pre-morbid modified Rankin scale		
0 – no. (%)	76 (75%)	81 (80%)
1 – no. (%)	15 (15%)	6 (6%)
2 – no. (%)	3 (3%)	2 (2%)
3 – no. (%)	7 (7%)	12 (12%)

Fonte: Extraído de referência 5

### **Eficácia**

#### **Resultados funcionais definidos pela escala validada (modificada Rankin)**

A reperfusão de mais de 50% do território envolvido ou a ausência de trombo recuperável no momento da avaliação angiográfica inicial foi observada em 22 doentes (22%) que receberam tenecteplase, em comparação com 10 (10%) que receberam alteplase (diferença de incidência, 12 pontos percentuais [IC95% 2 a 21, não cruzando a margem de não inferioridade de -2,3 pontos percentuais; p=0,002 para não inferioridade]; razão de incidência ajustada, 2,2 [IC95% 1,1 a 4,4; p=0,03 para superioridade]; e razão de chances ajustada, 2,6 [IC95% 1,1 a 5,9; p=0,02 para superioridade]). (Tabela 14).

**Tabela 14. Resultados de eficácia do estudo EXTEND-IA**

## Metalyse (tenecteplase)

Outcome	Tenecteplase Group (N=101)	Alteplase Group (N=101)	Effect Size (95% CI)	P Value
<b>Primary efficacy outcome</b>				
Substantial reperfusion at initial angiographic assessment — no. (%) <sup>a</sup>	22 (22)	10 (10)		
Difference — percentage points			12 (2–21)	0.002
Adjusted incidence ratio			2.2 (1.1–4.4)	0.03
Adjusted odds ratio			2.6 (1.1–5.9)	0.02
<b>Secondary outcomes</b>				
Score on the modified Rankin scale at 90 days <sup>†</sup>				
Median score (IQR) on ordinal analysis <sup>‡</sup>	2 (0–3)	3 (1–4)	1.7 (1.0–2.8)	0.04
Functionally independent outcome — no. (%) <sup>§</sup>	65 (64)	52 (51)		
Adjusted incidence ratio			1.2 (1.0–1.5)	0.06
Adjusted odds ratio			1.8 (1.0–3.4)	0.06
Excellent outcome — no. (%) <sup>§</sup>	52 (51)	43 (43)		
Adjusted incidence ratio			1.2 (0.9–1.6)	0.20
Adjusted odds ratio			1.4 (0.8–2.6)	0.23
Early neurologic improvement — no. (%) <sup>¶</sup>	72 (71)	69 (68)		
Adjusted incidence ratio			1.0 (0.9–1.2)	0.70
Adjusted odds ratio			1.1 (0.6–2.1)	0.70
<b>Safety outcomes</b>				
Death — no. (%) <sup>§</sup>	10 (10)	18 (18)		
Adjusted risk ratio			0.5 (0.3–1.0)	0.049
Adjusted odds ratio			0.4 (0.2–1.1)	0.08
Symptomatic intracerebral hemorrhage — no. (%) <sup>§</sup>	1 (1)	1 (1)		
Risk ratio			1.0 (0.1–15.9)	0.99
Odds ratio			1.0 (0.1–16.2)	0.99
Parenchymal hematoma — no. (%) <sup>¶¶</sup>	6 (6)	5 (5)		
Risk ratio			1.2 (0.4–3.8)	0.76
Odds ratio			1.2 (0.4–4.1)	0.76

Fonte: Extraído de referência 5

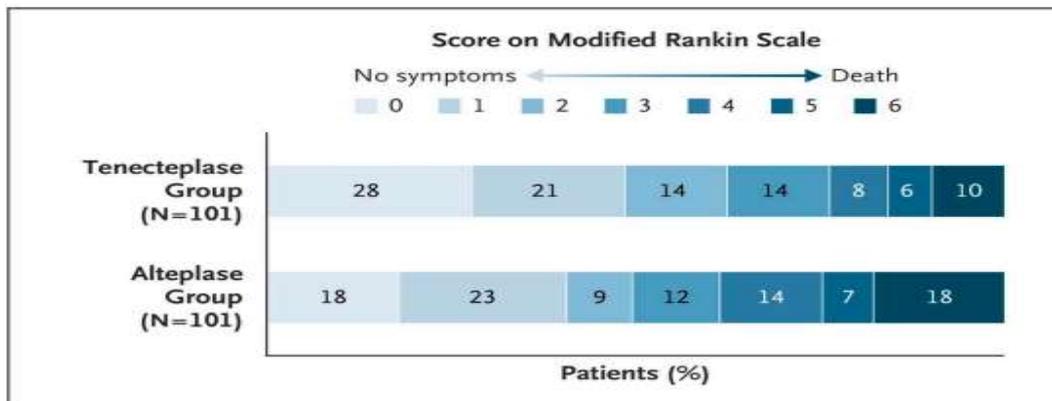
A trombectomia não foi realizada em doentes que atingiram o *endpoint* primário de reperfusão na avaliação angiográfica inicial, com exceção de um doente no grupo tenecteplase que teve reperfusão substancial, mas com trombo residual que foi tratado com trombectomia. Dos doentes com reperfusão na avaliação angiográfica inicial, 20 de 22 doentes no grupo tenecteplase e seis de dez no grupo alteplase, tinham oclusão inicial da artéria cerebral média.

Nos doentes que foram transferidos para outro hospital, o atraso entre a trombólise e a punção arterial não diferiu significativamente entre o grupo tenecteplase e o grupo alteplase (mediana, 65 minutos [intervalo interquartil, 54 a 80] e 75 minutos [intervalo interquartil, 60 a 81], respetivamente;  $p=0,18$ ). Entre os doentes que foram tratados no local, o atraso não diferiu significativamente entre o grupo tenecteplase e

## Metalyse (tenecteplase)

o grupo alteplase (mediana, 32 minutos [intervalo interquartil, 21 a 50] e 37 minutos [intervalo interquartil, 27 a 50], respetivamente;  $p=0,44$ ).

Numa análise ordinal da pontuação na escala de *Rankin* modificada aos 90 dias, os doentes no grupo tenecteplase apresentaram uma pontuação mediana de 2 (intervalo interquartil, 0 a 3), indicando uma função significativamente melhor do que a pontuação mediana de 3 (intervalo interquartil, 1 a 5) entre os doentes no grupo alteplase (razão de chances comum, 1,7; IC95%, 1,0 a 2,8;  $p=0,04$ ) (Figura 7).

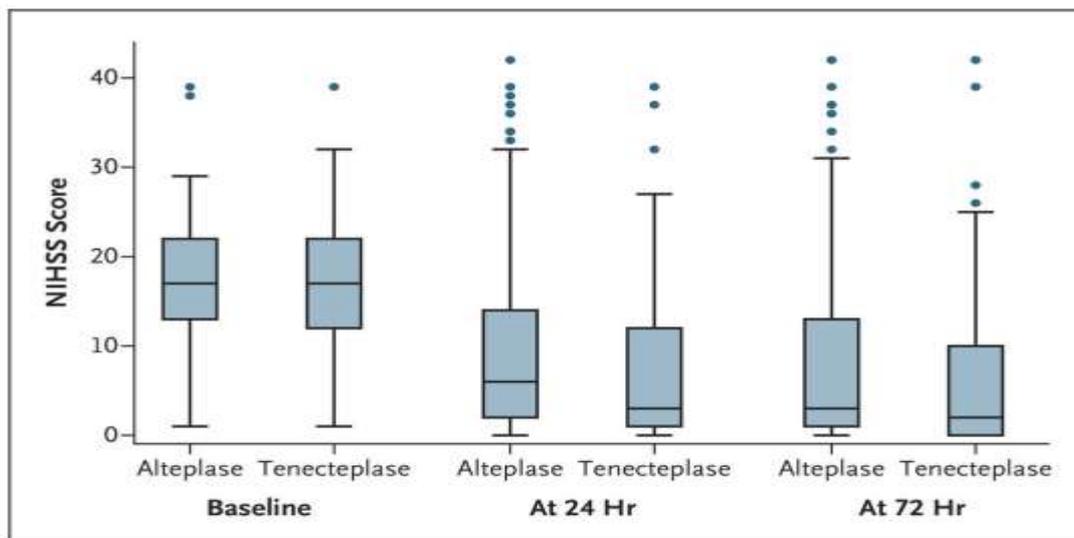


**Figura 7. Distribuição da escala mRS aos 90 dias na população ITT do EXTEND-IA**

Fonte: Extraído de referência 5

Não houve diferença significativa na incidência de recuperação para função independente (pontuação na escala de *Rankin* modificada de 0 a 2 ou sem alteração da função basal) no dia 90, que ocorreu em 65 de 101 doentes (64%) no grupo tenecteplase e em 52 de 101 (51%) no grupo alteplase (razão de incidência ajustada, 1,2; IC95% 1,0 a 1,5;  $p=0,06$ ; razão de chances ajustada, 1,8; IC95% 1,0 a 3,4;  $p=0,06$ ).

Também não houve diferenças significativas na incidência de melhoria neurológica precoce às 72 horas. A pontuação mediana na NIHSS às 24 horas foi de 3 (intervalo interquartil, 1 a 12) nos doentes no grupo tenecteplase e de 6 (intervalo interquartil, 2 a 14) nos do grupo alteplase (razão de chances, 1,4; IC95% 1,0 a 1,9;  $p=0,06$  com ajuste para o valor inicial da pontuação NIHSS). Às 72 horas, a pontuação mediana do NIHSS foi de 2 (intervalo interquartil, 0 a 10) entre os doentes do grupo tenecteplase e de 3 (intervalo interquartil, 1 a 13) nos do grupo alteplase (razão de chances, 1,4; IC95% 1,0 a 1,9;  $p=0,053$ , com ajuste para o valor inicial da pontuação NIHSS) (Figura 8).



**Figura 8. Distribuição da escala NIHSS na linha de base, às 24 horas e às 72 horas no ensaio EXTEND-IA**

Fonte: Extraído de referência 5

### **Segurança**

Ocorreu hemorragia intracerebral sintomática em dois doentes, um de cada grupo de tratamento.

Ocorreram dez óbitos no grupo tenecteplase e dezoito no grupo alteplase, mas a diferença não foi significativa na análise de regressão logística pré-especificada (Tabela 14).

## **Estudo ATTEST<sup>6</sup>**

### **Desenho de estudo**

O ensaio ATTEST foi um estudo de fase 2, prospetivo, randomizado, aberto e com ocultação na avaliação dos resultados, realizado num centro único (*The Institute of Neurological Sciences*, em Glasgow, Escócia).

Os participantes incluídos cumpriam os seguintes critérios: apresentar acidente vascular cerebral isquémico agudo supratentorial clinicamente diagnosticado, com défice mensurável no NIHSS; estar dentro das 4,5 h do início dos sintomas; idade igual ou superior a 18 anos; viver de forma independente pré-AVC; ser considerado elegível para trombólise intravenosa de acordo com as diretrizes clínicas. Os doentes foram

## Metalyse (tenecteplase)

aleatorizados em igual número (1:1) para receber tenecteplase 0,25 mg/kg administrado ou alteplase 0,9 mg/kg, administrados por via intravenosa, com 10% em bólus e 90% sob a forma de perfusão, durante uma hora.

A medida de eficácia primária foi a percentagem de penumbra recuperada às 24–48 horas. Os resultados de eficácia secundária consistiram em: melhoria clínica precoce; distribuição do resultado funcional (mRS) nos dias 30 e 90 dias. O *endpoint* primário e outras variáveis contínuas, foram analisados através de um modelo de regressão linear ajustado para as variáveis de estratificação idade e escala NIHSS basais.

Nos 71 doentes (35 no grupo tenecteplase e 36 no grupo alteplase) que contribuíram para o *endpoint* primário, não foram observadas diferenças significativas na percentagem de penumbra salvaguardada (68% [DP 28] para o grupo tenecteplase vs. 68% [DP 23] para o grupo alteplase; diferença média 1,3% [IC95% –9,6 a 12,1];  $p=0,81$ ). A incidência de hemorragia intracerebral sintomática (pela definição SITS-MOST, 1/52 [2%] tenecteplase vs. 2/51 [4%] alteplase,  $p=0,55$ ; pela definição ECASS II, 3/52 [6%] vs. 4/51 [8%],  $p=0,59$ ) e os eventos totais de hemorragia intracerebral (8/52 [15%] vs. 14/51 [29%],  $p=0,091$ ) não apresentaram diferenças significativas. A incidência de hemorragia intracerebral sintomática, com a definição de SITS-MOST ou a definição de ECASS II, não diferiu entre grupos de tratamento.

O estudo TRACE-2 por ter incluído doentes chineses e o estudo ATTEST por ser um estudo que decorreu num centro único e numa amostra reduzida, foram considerados não relevantes para esta avaliação. Em termos de resultados, mostram não inferioridade de tenecteplase em comparação com alteplase.

Os estudos Act e EXTEND-IA foram considerados relevantes para esta avaliação.

### *Estudo em contexto real*

*Tsivgoulis G et al. Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke*<sup>12</sup>

O objetivo deste estudo, em contexto real, foi avaliar a eficácia e segurança relativas de tenecteplase em comparação com alteplase, administrados por via intravenosa, no tratamento de doentes com acidente vascular cerebral isquémico agudo (AVC), através da análise de dados compatíveis com a pontuação de

## Metalyse (tenecteplase)

propensão do registo global de tratamento de AVC: *Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR)*.

Foram analisados prospetivamente dados de doentes tratados, com trombólise intra-venosa (TIV), em 20 centros do SITS-ISTR, em 12 países diferentes, sendo que só foram incluídos doentes que receberam TIV dentro de 4,5 horas do início dos sintomas (tenecteplase na dose de 0,25mg/kg ou alteplase na dose de 0,9mg/kg). Os doentes que receberam TIV com tenecteplase foram emparelhados com até 3 doentes que receberam alteplase do mesmo centro.

Após a dicotomização de acordo com a história do agente trombolítico intravenoso administrado, os doentes do grupo de tratamento com tenecteplase foram emparelhados com os doentes do grupo controlo, tratamento com alteplase, do mesmo centro, utilizando um modelo estruturado e iterativo de *score* de propensão com o objetivo principal de maximizar o equilíbrio na distribuição de possíveis confundidores entre os dois grupos acima mencionados.

A medida de resultado primário de eficácia foram os resultados funcionais entre grupos aos 3 meses do início do AVC, avaliados com pontuações da Escala de *Rankin* modificada (mRS).

As medidas de resultado secundários de eficácia incluíram as taxas de resultado funcional excelente (definido como pontuação mRS = 0–1) e bom resultado funcional (definido como pontuação mRS = 0–2) aos três meses.

A medida de resultado primário de segurança foram as taxas de hemorragia intracraniana sintomática (HICS) entre doentes tratados com tenecteplase e alteplase, definidas de acordo com os critérios do *SITS–Monitoring Study (SITS-MOST)* (hemorragia parenquimatosa local ou remota tipo 2 em 22 a 36 horas, ou antes, se clinicamente indicado, os exames de imagem combinados com um aumento  $\geq 4$  pontos na pontuação da *National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS]* desde o início até às 24 horas ou levando à morte dentro de 24 horas). A medida de resultado secundário de segurança foi a diferença nas taxas de mortalidade por todas as causas em três meses, entre doentes tratados com tenecteplase ou alteplase, por via intravenosa.

Foram identificados 335 doentes com AVC tratados com tenecteplase (dose = 0,25mg/kg) e 8.818 doentes com AVC tratados com alteplase (dose = 0,9mg/kg), por via intravenosa, entre 1 de janeiro de 2015 e 22 de novembro de 2021, em 20 centros diferentes, em 12 países (Egito, Estónia, Grécia, Índia, Irão, Itália,

## Metalyse (tenecteplase)

Lituânia, Marrocos, Suécia, Espanha, Emirados Árabes Unidos e Reino Unido). Os doentes tratados com tenecteplase eram mais jovens (70 anos (57 a 79) vs. 74 anos (62 a 82), com menor prevalência de hipertensão (52% vs. 67%), de fibrilhação auricular (11% vs. 20%) e de tabagismo ativo (11% vs. 16%) em comparação com os doentes tratados com alteplase. Embora os doentes tratados com tenecteplase tivessem menor incapacidade pré-AVC, avaliada pela pontuação mRS antes do evento índice ( $p < 0,001$ ), apresentavam síndromes neurológicas mais graves, quantificadas com as pontuações NIHSS no início do estudo (10 pontos (6 a 17) vs. 9 pontos (5 a 16) e menores valores de glicemia [115mg/dl (99 a 135) vs. 119mg/dl (103 a 146)], em comparação com doentes tratados com alteplase. O tempo desde o início dos sintomas até o início da trombólise intravenosa foi maior para os doentes tratados com tenecteplase em comparação com aqueles que receberam alteplase [157 minutos (117 a 210) vs. 145 minutos (107 a 190)], enquanto a taxa de trombectomia endovascular subsequente foi metade (7% vs. 14%) no grupo tenecteplase em comparação com o grupo alteplase.

Após emparelhamento por *score* de propensão, 331 doentes com AVC tratados com tenecteplase foram emparelhados com 797 doentes com AVC tratados com alteplase nas mesmas instituições participantes. A distribuição dos *scores* de propensão e as características basais entre os grupos foram bem equilibradas (diferenças padronizadas de 0,120 ou menos para todas as variáveis basais). Na análise de emparelhamento por *score* de propensão, os doentes tratados com tenecteplase tiveram melhores resultados funcionais aos 3 meses (OR comum = 1,54, IC95% = 1,18 a 2,00), com maiores chances de bom resultado funcional (68% vs. 52%, OR=2,00, IC95% 1,45 a 2,77) e uma menor probabilidade de mortalidade por todas as causas em 3 meses (11% vs. 23%, OR=0,43, IC95% 0,27 a 0,67), em comparação com os doentes tratados com alteplase. Não foi encontrada diferença na probabilidade de resultado funcional excelente aos 3 meses (44% vs. 37%, OR=1,31, IC95% 0,96 a 1,78) e hemorragia intracraniana sintomática (HICS 1,0% vs. 1,3%, OR=0,72, IC95% 0,20 a 2,64).

Este estudo descreve-se como informativo por incluir doentes de países europeus, uma vez que este tipo de evidência apresenta um elevado risco de viés, nomeadamente, de seleção dos doentes.

## 6. Avaliação da evidência por outcome

O benefício adicional de tenecteplase foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 17).

**Tabela 17. Benefício adicional por medida de resultado**

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Estudo
Mortalidade por AVC	9	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Sem diferença estatística*	AcT
Mortalidade global	9	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Sem diferença estatística*	AcT, EXTEND-IA
Avaliação da qualidade de vida	9	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Sem diferença estatística*	AcT
Resultados funcionais definidos pela escala validada (modificada Rankin)	8	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Sem diferença estatística	AcT, EXTEND-IA*
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Não discriminado	
Hemorragia intracraniana sintomática	8	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Sem diferença estatística*	AcT, EXTEND-IA
Hemorragia extracraniana grave	7	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Sem diferença estatística*	AcT
Eventos adversos graves	7	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Não discriminado	
Eventos adversos	6	Tenecteplase	Alteplase	Não provado	Não discriminado	

\*Não formalmente testado (não controlado para um erro de tipo I).

## 7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para qualidade de vida e baixa para todas as outras medidas de resultado (Tabela 18).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de tenecteplase “em adultos para o tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral isquémico agudo (AVC isquémico agudo) nas 4,5 horas desde o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem e após exclusão de hemorragia intracraniana.”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de tenecteplase numa única população (adultos, com AVC isquémico agudo, com início de sintomas há menos de 4,5 horas, e após exclusão de hemorragia intracraniana, por técnicas de imagiologia adequadas), em que a intervenção era tenecteplase, e o comparador era alteplase.

O TAIM submeteu quatro ensaios clínicos (AcT, TRACE-2, EXTEND-1A, ATTEST). Os ensaios ACT (NCT03889249), TRACE-2(NCT04797013) e EXTEND— 1A (NCT02388061) foram ensaios multicêntricos, prospetivos, randomizados, controlados, abertos, com avaliação oculta dos resultados e o ensaio ATTEST (NCT01472926) foi um ensaio de centro único, prospetivo, randomizado, aberto, com avaliação oculta dos resultados.

## Metalyse (tenecteplase)

O ensaio AcT e EXTEND-IA foram considerados relevantes para esta avaliação. Salientar que Portugal não participou em qualquer um dos ensaios referidos.

O estudo **Alteplase** em comparação com **Tenecteplase (AcT)** foi um ensaio de fase 3, concebido como um ensaio pragmático, prospetivo, randomizado controlado, aberto, com base em dois registos em que os 22 centros do Canadá do ensaio também participaram [QuiCR (*Quality Improvement and Clinical Research*) ou no OPTIMISE (*Optimizing Patient Treatment in Major Ischemic Stroke with Endovascular thrombectomy*)], tendo incluído 1600 doentes. Os parâmetros de avaliação de tenecteplase vs. alteplase, ambos administrados por via intravenosa, foram avaliados em ocultação para fornecer evidência de que tenecteplase não era inferior a alteplase em doentes com AVC isquémico agudo, nas 4,5 h após o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem, e deste modo elegível para a trombólise intravenosa, conforme as recomendações orientadoras atuais.

Os doentes alocados ao grupo tenecteplase receberam uma dose única, em bólus, ajustada ao peso, de 0,25 mg/kg até um máximo de 25 mg, e os doentes alocados ao grupo alteplase receberam uma dose total de 0,9 mg/kg até um máximo de 90 mg. Alteplase foi administrado como um bólus de 0,09 mg/kg, seguido imediatamente por uma perfusão de 60 minutos dos restantes 0,81 mg/kg.

Os critérios de inclusão e exclusão foram pragmáticos seguindo as *Canadian Stroke Best Practice Recommendations* de 2018 (CSBPR 2018).

Os participantes incluídos cumpriam os seguintes critérios: Diagnóstico de acidente vascular cerebral isquémico que tenha causado défice neurológico incapacitante num doente com idade igual ou superior a 18 anos; tempo decorrido entre a administração de alteplase e o último momento em que se teve conhecimento em que o doente esteve bem (início dos sintomas de AVC) deve ser inferior a 4,5 h.

Foram excluídos os doentes com as seguintes características: qualquer fonte de hemorragia ativa ou qualquer condição que pudesse aumentar o risco de hemorragia major após a administração de alteplase; qualquer hemorragia na imagiologia cerebral; critérios adicionais de exclusão relativa, que requerem avaliação clínica, encontrados nas *Canadian Stroke Best Practice Recommendations* de 2018.

O objetivo primário deste estudo foi demonstrar a não inferioridade de tenecteplase intravenoso *versus* alteplase relativamente aos resultados funcionais, utilizando a pontuação da escala de *Rankin* modificada aos 90 dias.

## Metalyse (tenecteplase)

Os resultados funcionais foram medidos recorrendo à Escala de *Rankin* modificada (mRS), a qual permite avaliar a incapacidade numa pontuação de 0 (sem sintomas) a 6 (morte), onde pontuações mais elevadas representam um maior grau de incapacidade. Uma pontuação de 0–1 é muitas vezes referida como um excelente resultado, e uma pontuação de 0–2 representa um doente independente.

A medida de eficácia primária foi a proporção de participantes com mRS 0-1 aos 90-120 dias. Todas as análises secundárias e de subgrupos foram exploratórias.

Entre 10 de dezembro de 2019 e 25 de janeiro de 2022 foram aleatorizados um total de 1.600 doentes para receber tenecteplase (816 doentes) ou alteplase (784 doentes), dos quais 1.577 foram incluídos na população com intenção de tratar (ITT), 806 doentes para tenecteplase; 771 doentes para alteplase). A idade mediana foi de 74 anos (IQR 63 a 83); 755 (47,9%) dos 1.577 doentes eram do sexo feminino e 822 (52,1%) eram do sexo masculino.

A medida de eficácia primária (pontuação na escala mRS 0-1 aos 90–120 dias) ocorreu em 296 dos 802 doentes do grupo tenecteplase (36,9%) e em 266 dos 765 doentes do grupo alteplase (34,8%), com diferença de risco não ajustada de 2,1% [IC95% -2,6 a 6,9].

O limite inferior do IC de 95% da diferença na taxa do endpoint primário (-2,6%) foi maior do que -5%, cumprindo assim o limiar de não inferioridade pré-estabelecido.

A direção do efeito favoreceu tenecteplase, no entanto não se verificou superioridade *versus* alteplase nas análises secundárias ( $p=0,19$ ).

Dos 796 doentes do grupo tenecteplase, 122 (15,3%) e dos 758 doentes do grupo alteplase, 117 (15,4%), morreram, diferença de risco -0,1; IC95% -3,7 a 3,5.

Nas análises de segurança, 27 (3,4%) dos 800 doentes no grupo tenecteplase e 24 (3,2%) dos 763 doentes no grupo alteplase tiveram hemorragia intracerebral sintomática às 24 horas.

O **EXTEND-IA** foi um estudo de fase 2, prospetivo, multicêntrico (os doentes foram recrutados em 12 centros da Austrália e um na Nova Zelândia, entre março de 2015 e outubro de 2017), randomizado, aberto, com ocultação para avaliação de resultados, que incluiu 204 doentes.

O objetivo primário foi avaliar a não inferioridade em comparação com alteplase para reperfusão na avaliação angiográfica inicial em doentes com Oclusão dos Grandes Vasos (OGV), isto é, foi concebido para avaliar se tenecteplase é não inferior a alteplase em atingir reperfusão no angiograma inicial, quando

## Metalyse (tenecteplase)

administrado no período de 4,5 h após o início do AVC isquémico em doentes programados para serem submetidos a terapêutica endovascular.

Os doentes com AVC isquémico com oclusão da artéria carótida interna, basilar ou cerebral média, e que eram elegíveis para serem submetidos a trombectomia, foram aleatorizados em igual número (1:1) para receber tenecteplase 0,25 mg/kg ou alteplase 0,9 mg/kg, administrados por via intravenosa, com 10% em bólus e 90% sob a forma de perfusão, durante uma hora, no período de 4,5 h após o início dos sintomas. Cada grupo de tratamento teve 101 doentes. O resultado primário foi a reperfusão de mais de 50% do território isquémico envolvido ou uma ausência de trombos recuperáveis na altura da avaliação angiográfica inicial. Testou-se a não inferioridade de tenecteplase, mas também a superioridade.

Os participantes incluídos cumpriam os seguintes critérios: poderem ser submetidos a trombólise intravenosa nas 4,5 h seguintes ao início do AVC isquémico; terem oclusão vascular cerebral na angiotomografia da artéria carótida interna, do primeiro segmento da artéria cerebral média, do segundo segmento da artéria cerebral média ou da artéria basilar; se o tratamento para recuperar o trombo intra-arterial pudesse começar (punção arterial) dentro das 6 h após o início do AVC.

Foram excluídos os doentes com um défice preexistente grave, definido como uma pontuação modificada da escala de *Rankin* superior a três.

Ocorreram dez óbitos no grupo tenecteplase e dezoito no grupo alteplase, diferença não significativa na análise de regressão logística pré-especificada.

A reperfusão de mais de 50% do território envolvido ou a ausência de trombo recuperável no momento da avaliação angiográfica inicial foi observada em 22 doentes (22%) que receberam tenecteplase, em comparação com 10 (10%) que receberam alteplase (diferença de incidência, 12 pontos percentuais [IC95% 2 a 21, não cruzando a margem de não inferioridade de -2,3 pontos percentuais;  $p=0,002$  para não inferioridade]; razão de incidência ajustada, 2,2 [IC95% 1,1 a 4,4;  $p=0,03$  para superioridade]; e razão de chances ajustada, 2,6 [IC95% 1,1 a 5,9;  $p=0,02$  para superioridade]).

Não houve diferença significativa na incidência de recuperação para função independente (pontuação na escala de *Rankin* modificada de 0 a 2 ou sem alteração da função basal) no dia 90, que ocorreu em 65 de 101 doentes (64%) no grupo tenecteplase e em 52 de 101 (51%) no grupo alteplase (razão de incidência ajustada, 1,2; IC95% 1,0 a 1,5;  $p=0,06$ ; razão de chances ajustada, 1,8; IC95% 1,0 a 3,4;  $p=0,06$ ).

## Metalyse (tenecteplase)

Ocorreu hemorragia intracerebral sintomática em dois doentes, um de cada grupo de tratamento.

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para qualidade de vida e baixa para todas as outras medidas de resultado.

A evidência submetida apresenta várias limitações: baseia-se em estudos prospetivos de média/pequena dimensão; não existem dados sobre a etnia/raça dos doentes incluídos; a validação para a população portuguesa é incerta, os estudos AcT e EXTEND-IA não incluíram doentes de centros europeus, a mortalidade foi avaliada como medida de segurança e não são apresentados dados comparativos para medidas de avaliação críticas.

No estudo em contexto real “*Tsivgoulis G et al. Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke12*”, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança relativas de tenecteplase em comparação com alteplase, administrados por via intravenosa, no tratamento de doentes com acidente vascular cerebral isquémico agudo (AVC), através da análise de dados compatíveis com a pontuação de propensão do registo global de tratamento de AVC: *Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR)*, foram identificados 335 doentes com AVC tratados com tenecteplase (dose = 0,25mg/kg) e 8.818 doentes com AVC tratados com alteplase (dose = 0,9mg/kg), por via intravenosa, entre 1 de janeiro de 2015 e 22 de novembro de 2021, em 20 centros diferentes, em 12 países (Egito, Estónia, Grécia, Índia, Irão, Itália, Lituânia, Marrocos, Suécia, Espanha, Emirados Árabes Unidos e Reino Unido). Na análise prospetiva após emparelhamento por score de propensão, os doentes tratados com tenecteplase tiveram melhores resultados funcionais aos 3 meses (OR comum = 1,54, IC95% = 1,18 a 2,00), com maiores chances de bom resultado funcional (68% vs. 52%, OR=2,00, IC95% 1,45 a 2,77) e uma menor probabilidade de mortalidade por todas as causas em 3 meses (11% vs. 23%, OR=0,43, IC95% 0,27 a 0,67), em comparação com os doentes tratados com alteplase. Não foi encontrada diferença na probabilidade de resultado funcional excelente aos 3 meses (44% vs. 37%, OR=1,31, IC95% 0,96 a 1,78) e hemorragia intracraniana sintomática (HICS 1,0% vs. 1,3%, OR=0,72, IC95% 0,20 a 2,64).

Este estudo descreve-se como informativo por incluir doentes de países europeus, uma vez que este tipo de evidência apresenta um elevado risco de viés, nomeadamente, de seleção dos doentes.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de tenecteplase (Metalyse®), para o tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral isquémico agudo (AVC isquémico agudo) nas 4,5 horas desde o último momento em que se teve conhecimento de que estava bem e após exclusão de hemorragia intracraniana, em adultos.

Considerou-se que não existe valor terapêutico adicional de tenecteplase face ao comparador alteplase. Recomenda-se o seu financiamento de acordo com a legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

No estudo AcT, de fase 3, prospetivo, randomizado, controlado, aberto, que envolveu registos de 1600 doentes de 22 centros do Canadá, dos 796 doentes do grupo tenecteplase, 122 (15,3%) e dos 758 doentes do grupo alteplase, 117 (15,4%), morreram, diferença de risco -0,1; IC95% -3,7 a 3,5.

A medida de eficácia primária (pontuação na escala mRS 0-1 aos 90–120 dias) ocorreu em 296 dos 802 doentes do grupo tenecteplase (36,9%) e em 266 dos 765 doentes do grupo alteplase (34,8%), com diferença de risco não ajustada de 2,1% [IC95% -2,6 a 6,9], com o limite inferior do IC de 95% da diferença (-2,6%) superior a -5%, cumprindo assim o limiar de não inferioridade pré-estabelecido.

Nas análises de segurança, 27 (3,4%) dos 800 doentes no grupo tenecteplase e 24 (3,2%) dos 763 doentes no grupo alteplase tiveram hemorragia intracerebral sintomática às 24 horas.

No estudo EXTEND-IA, de fase 2, prospetivo, multicêntrico, randomizado, aberto, que recrutou doentes em 12 centros da Austrália e um na Nova Zelândia e incluiu 204 doentes, ocorreram dez mortes no grupo tenecteplase e dezoito no grupo alteplase, diferença não significativa na análise de regressão logística pré-especificada.

A incidência de recuperação para função independente (pontuação na escala de *Rankin* modificada de 0 a 2 ou sem alteração da função basal) no dia 90, ocorreu em 65 de 101 doentes (64%) no grupo tenecteplase e em 52 de 101 (51%) no grupo alteplase (razão de incidência ajustada, 1,2; IC95% 1,0 a 1,5; p=0,06; razão de chances ajustada, 1,8; IC95% 1,0 a 3,4; p=0,06), sem diferença significativa.

Ocorreu hemorragia intracerebral sintomática em dois doentes, um de cada grupo de tratamento.

Tenecteplase foi bem tolerado e apresentou um perfil de segurança semelhante à alteplase.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Metalyse (tenecteplase) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica. Tenecteplase. INFARMED IP. 19 de junho de 2024

Boehringer Ingelheim, Tenecteplase no Acidente Vascular Cerebral Isquémico Agudo (AVCia), Maio de 2024  
Clinical Report, Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial, ClinicalTrials.gov NCT03889249, Date of report: 03 July 2023

Wang Y., *et al.*, Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial, *Lancet* 2023; 401: 645–54  
CLINICAL REPORT, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial Using Intravenous Tenecteplase, ClinicalTrials.gov NCT02388061, Report date: 6 June 2023

Huang X., *et al.*, Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study, *Lancet Neurol* 2015; 14: 368–76

Tsivgoulis G. *et al.*, Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol* 2022;92(3):349-357. doi: 10.1002/ana.26445. Epub 2022 Jul 7.

Warach SJ. *et al.*, Prospective Observational Cohort Study of Tenecteplase Versus Alteplase in Routine Clinical Practice. *Stroke* 2022;53(12):3583–93. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038950. Epub 2022 Sep 23.

Gerschenfeld G. *et al.*, Treatment times, functional outcome, and hemorrhage rates after switching to tenecteplase for stroke thrombolysis: Insights from the TETRIS registry. *Stroke* 2022;7(4):358–64. doi: 10.1177/23969873221113729. Epub 2022 Jul 21.

Zhong CS. *et al.*, Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2021;52(3):1087–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030859. Epub 2021 Feb 16.