



numéro 13
janvier 2001

Notes sur les technologies de la santé en émergence

Tenecteplase : Thérapie thrombolytique à un seul bol contre l'infarctus aigu du myocarde

Sommaire

- La tenecteplase est un nouvel agent thrombolytique de troisième génération à affinité spécifique pour la fibrine.
- C'est le premier agent thrombolytique formulé pour administration intraveineuse sans aiguille en cinq secondes.
- Santé Canada et les autorités européennes étudient actuellement la tenecteplase pour l'utiliser dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde (IAM). Les États-Unis ont approuvé l'utilisation de la tenecteplase.
- Des études cliniques ont montré que les taux de mortalité à 30 jours étaient semblables chez les patients qui avaient reçu de la tenecteplase et chez ceux qui avaient reçu de l'alteplase, agent thrombolytique de deuxième génération. Les patients qui avaient reçu de la tenecteplase montraient toutefois une incidence plus faible de saignement non cérébral.

La technologie

La tenecteplase est un nouvel agent thrombolytique de troisième génération, à affinité spécifique pour la fibrine, produit au moyen de la technologie de l'ADN recombinant¹. Cet agent a été mis au point par Genentech, Incorporated (South San Francisco, Californie) et commercialisé sous l'appellation commerciale TNKase^{MD}. La tenecteplase est le premier médicament " thrombolytique " formulé pour administration en une seule dose injectable rapide qu'il est possible d'administrer rapidement pour traiter un IAM².

Dans les cas d'infarctus aigu du myocarde, la survie et la préservation de la fonction du ventricule gauche sont liées au volume de tissu qui demeure fonctionnel après l'infarctus. Il y a un créneau de plusieurs heures qui permet d'inverser le

blocage coronarien et de protéger le tissu du myocarde. On a mis au point des agents thrombolytiques pour détruire les caillots, ce qui permet de reperfusion le muscle cardiaque. L'efficacité de la thérapie thrombolytique dépend de la rapidité de l'administration et de l'efficacité avec laquelle elle dissout le caillot³.

La tenecteplase est une forme modifiée d'une protéine thrombolytique naturelle, l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) humain. Ce composé, le t-PA, stimule le mécanisme thrombolytique du corps en activant le plasminogène, composant des caillots intracoronariens libérés dans les artères après une lésion. Au moment de l'activation, le plasminogène est transformé en plasmine. La plasmine dissout la gaine de fibrine du caillot. Le caillot est dissout et la circulation du sang est rétablie dans le muscle cardiaque.

La tenecteplase est une variante biogénétique de l'alteplase, agent thrombolytique de deuxième génération couramment utilisé. Le sigle " TNK " de l'appellation TNKase^{MD} désigne les sites de modification des acides aminés. Ces modifications augmentent la spécificité pour la fibrine, réduisent la clairance plasmatique et améliorent la résistance à l'inactivation^{4,6}.

Stade de la réglementation

Le 2 juin 2000, la Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé l'utilisation de la tenecteplase pour réduire la mortalité associée à l'IAM⁷. Les organismes de réglementation de l'Europe étudient actuellement la tenecteplase⁸. En janvier 2001, l'utilisation de la tenecteplase n'avait pas été approuvée au Canada⁹ mais Santé Canada étudie actuellement le médicament pour le traitement de l'IAM¹⁰.

Groupe cible

Au Canada, l'infarctus aigu du myocarde cause 38 % des décès attribuables à une cardiopathie, soit 23 000 par année^{11,12}. On définira probablement plus de cas d'IAM parce que des groupes de concertation aux États-Unis et en Europe ont redéfini récemment l'IAM¹³. On a montré qu'un sous-ensemble précis seulement de patients chez lesquels on a diagnostiqué un IAM bénéficie du traitement aux agents thrombolytiques.

On a démontré que les interventions qui débloquent les artères améliorent considérablement la survie à condition d'avoir lieu dans les quelques heures qui suivent l'apparition de douleurs thoraciques³. Les avantages de la thérapie thrombolytique diminuent avec le temps, mais les risques de complication comme la rupture du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral augmentent. De plus, les agents thrombolytiques peuvent être mortels s'ils sont administrés à des patients victimes d'un IAM à la suite d'une dissection de l'aorte au cours de laquelle les ouvertures de l'artère coronarienne situées à proximité de la valvule sigmoïde sont compromises.

Chez les patients âgés, chez ceux qui présentent un risque accru de saignement et chez les femmes enceintes et celles qui allaitent, il faudrait peser attentivement les avantages qu'offre la tenecteplase pour prévenir le décès par rapport au risque d'effets indésirables accrus, y compris le saignement et le risque pour le fœtus¹⁴. Même si les études cliniques n'ont pas porté sur la question de savoir s'il faut administrer des doses rajustées aux patients qui ont une importante dysfonction hépatique, on recommande la prudence, car la tenecteplase est éliminée presque complètement par le métabolisme hépatique¹. On n'a pas déterminé l'innocuité et l'efficacité de la tenecteplase chez les patients en pédiatrie.

Traitements actuels

Même si l'on a démontré que l'angioplastie coronarienne (dilatation des artères au moyen d'un cathéter à ballonnet) débloque efficacement les artères bloquées, l'intervention n'est pas toujours pratique ou disponible dans beaucoup d'établissements¹⁵.

Des études cliniques randomisées à grande échelle ont démontré que les traitements pharmaceutiques de l'IAM réduisent la mortalité. On a étudié les tendances de la pratique qui a trait à la prise en charge de l'IAM dans des populations de dix pays d'Europe et d'Amérique du Nord. Les résultats ont

fixé les taux d'utilisation à 63,7 % dans le cas de la thrombolyse, 88 % dans celui de l'aspirine et 65,9 % dans celui des bêtabloquants¹⁶.

Pour traiter l'infarctus aigu du myocarde, on utilise actuellement trois agents thrombolytiques, soit la streptokinase, (Streptase^{MD}, Hoechst-Roussel), la reteplase (Retavase^{MD}, Boehringer Mannheim) et l'alteplase (Activase^{MD}, Genentech). On a établi un lien entre l'utilisation de l'alteplase, qui a une affinité spécifique pour la fibrine, et des taux de mortalité beaucoup moins élevés que dans le cas de la streptokinase¹⁷. Même si elle est plus facile à administrer, la reteplase n'a produit aucun avantage supplémentaire pour la survie comparativement à une infusion accélérée d'alteplase¹⁸. Un traitement agressif par ces agents ne réussit toutefois pas à ouvrir rapidement et complètement l'artère chez 40 % à 50 % des patients et il faut administrer ces agents par infusion intraveineuse continue pendant au moins 90 minutes.

Coût potentiel et la posologie

La tenecteplase est le premier agent thrombolytique administrable par injection sans aiguille. La TNKase^{MD} est vendue en flacon de 52,5 mg d'agent actif, la tenecteplase. Le produit est fourni avec un flacon de 10 ml d'eau stérile pour administration d'un seul bol par voie intraveineuse en cinq secondes. Contrairement à la reteplase administrée sous forme d'un double bol, elle est compatible avec l'héparine.

Il faut administrer la tenecteplase en fonction du poids. La dose recommandée varie de 30 à 50 mg, soit environ 0,5 mg/Kg de poids du patient¹. On administre en même temps de l'aspirine et de l'héparine afin de réduire le risque que l'artère bloque de nouveau. Comparativement à celle de l'alteplase, la clairance plasmatique réduite et la demi-vie plus longue de la tenecteplase permettent d'établir des doses plus commodes comparativement au régime d'infusion importante dans la phase initiale nécessaire dans le cas de l'alteplase.

Les prix de gros moyens par dose des trois agents thrombolytiques sont les suivants : 2 200 \$ US pour 50 mg de tenecteplase, 2 684 \$ US pour 20 U de reteplase et 2 750 \$ US pour 100 mg d'alteplase¹⁵.

Activités dans le domaine

On a mis au point plusieurs agents thrombolytiques de troisième génération. Il y a les activateurs du plasminogène conjugués aux anticorps monoclonaux contre la fibrine, les plaquettes ou la thrombomoduline; des mutants, des variantes et des hybrides de l'alteplase et de la prourokinase, ainsi que de nouvelles molécules d'origine animale ou bactérienne. Des variations de la structure moléculaire peuvent prolonger la demi-vie du médicament, accroître la résistance aux inhibiteurs de la protéase plasmatique ou accroître la fixation sélective à la fibrine. La monteplase, la lanoteplase, la pamiteplase et la staphylokinase sont au nombre des autres agents thrombolytiques de troisième génération. Jusqu'à maintenant, les taux de mortalité associés aux agents de troisième génération ressemblent à ceux qu'on a observés au cours de l'utilisation des agents de deuxième génération si l'on se fonde sur les données relatives aux nouveaux médicaments qui ont fait l'objet d'études à grande échelle⁶.

Quatre études cliniques en cours, qui portent sur 9 000 patients, visent à évaluer divers régimes de traitement à la tenecteplase conjuguée à d'autres agents pour le traitement de l'IAM¹⁹. La plus importante de ces études est l'étude ASSENT III, étude multicentrique portant sur 6 000 patients qui vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de la tenecteplase à différentes doses, conjuguée à l'énoxaparine, à l'héparine ou à l'héparine et à l'abciximab. Dans le cadre d'une autre étude, l'étude ASSENT III Plus, on examinera l'utilisation de la tenecteplase conjuguée à l'énoxaparine ou à l'héparine en contexte préhospitalier. D'autres études porteront sur les taux de reperfusion lorsqu'on administre de la tenecteplase conjuguée à l'eptifibatide ou au tirofiban ou à diverses combinaisons d'agents antithrombotiques³.

Taux prévu d'utilisation

La tenecteplase peut remplacer l'alteplase à l'urgence parce qu'elle lui équivaut sur le plan thérapeutique, qu'elle est plus rapide à administrer et qu'elle a moins d'effets indésirables.

Évaluation des données

Selon une étude internationale randomisée à double insu de la phase III (ASSENT II), la thérapie à un seul bol de tenecteplase équivaut sur le plan statistique et thérapeutique à l'étalon or que constitue la thérapie à l'alteplase recombinante chez les patients victimes d'un IAM, mais elle entraîne moins de complications liées au saignement²⁰. Au cours de l'étude, on a comparé les taux de mortalité à 30 jours chez 16 949 patients victimes d'un IAM confirmé par électrocardiogramme. Les patients ont été traités dans les six heures suivant l'apparition des symptômes par un seul bol IV de tenecteplase ou une infusion accélérée d'alteplase en 90 minutes. Tous les patients ont reçu de l'aspirine et de l'héparine. Les taux totaux de mortalité à 30 jours étaient essentiellement les mêmes chez les sujets qui ont reçu de la tenecteplase (6,18 %) que chez ceux qui ont reçu de l'alteplase (6,15 %). Chez les patients traités dans les quatre à six heures, le taux de mortalité a atteint 7,04 % chez ceux qui ont reçu de la tenecteplase contre 9,19 % chez ceux qui ont reçu de l'alteplase ($p = 0,018$; réduction du risque relatif = 0,77). Les cas de saignement majeur qui ont exigé une transfusion ou une autre intervention ont été beaucoup moins nombreux chez les patients qui ont reçu de la tenecteplase que chez ceux qui ont reçu de l'alteplase (4,68 % par rapport à 5,94 %, $p < 0,01$).

Effets indésirables

Les agents thrombolytiques peuvent avoir de sérieux effets secondaires et causer notamment une hémorragie, y compris une hémorragie intracrânienne. Ils peuvent aussi se révéler mortels si l'on administre une dose qui ne convient pas dans une situation d'urgence²¹.

La complication la plus courante au cours d'une thérapie à la tenecteplase est le saignement, dont le risque est lié à la dose administrée, à l'utilisation simultanée d'autres agents, à l'état de la coagulation et à la prédisposition du patient¹⁴. L'incidence de mortalité, d'accident cérébral vasculaire et de saignement augmente chez les patients de plus de 65 ans. Au cours de l'étude ASSENT-II, le taux de mortalité à 30 jours a atteint 2,5 % chez les patients de moins de 65 ans, 8,5 % chez les 65 à 74 ans et 16,2 % chez les plus de 75 ans. Le taux d'hémorragie intracrânienne s'est établi à 0,4 % chez les moins de 65 ans, à 1,6 % chez les 65 à 74 ans et à 1,7 % chez les plus de 75 ans.

Au cours de l'étude ASSENT II, les taux globaux d'hémorragie intracrânienne se ressemblaient dans le cas de la tenecteplase (0,93 %) et de l'alteplase (0,94 %), mais on a observé moins de complications liées au saignement non cérébral (26,43 % par rapport à 28,95 %, $p = 0,0003$) et un besoin moins marqué de transfusion sanguine (4,25 % par rapport à 5,49 %, $p = 0,0002$) avec la tenecteplase²⁰. Le taux de mortalité ou d'ACV non mortel à 30 jours a atteint 7,11 % avec la tenecteplase et 7,04 % avec l'alteplase²⁰. Les personnes âgées, et en particulier les femmes, présentent un risque jusqu'à huit fois plus élevé d'hémorragie intracérébrale après un traitement thrombolytique contre un IAM²². Le risque d'hémorragie intracérébrale a diminué considérablement pour tomber de 3,02 % à 1,14 % (multivariété $p < 0,05$) avec la tenecteplase par rapport à l'alteplase chez les femmes de plus de 75 ans pesant moins de 67 Kg²³.

Au cours des études cliniques, on a noté les incidents indésirables suivants chez les patients recevant de la tenecteplase : choc cardiogène, arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, ischémie répétitive du myocarde, nouvel infarctus du myocarde, rupture du myocarde, régurgitation mitrale et embolie, nausées ou vomissements, hypotension et fièvre. Il se peut que ces effets indésirables ne soient pas tous attribuables directement à la thérapie à la tenecteplase. Il est recommandé qu'une thérapie anti-arythmique soit disponible lorsqu'on administre la tenecteplase puisque la reperfusion peut causer des arythmies¹.

Questions d'implantation

Il est démontré que le nombre des décès attribuables à un IAM diminue lorsqu'on entreprend une thrombolyse dans les deux heures suivant l'apparition des symptômes²⁴. L'implantation de la tenecteplase pourrait avoir une incidence sur le traitement des patients victimes d'un IAM à cause de sa vitesse et de sa facilité d'administration et parce qu'elle réduit les complications. On a proposé des stratégies afin de réduire au minimum le délai d'administration, notamment la capacité, chez le patient, de reconnaître l'IAM comme une urgence médicale, la coordination d'une intervention rapide face aux patients qui ont des douleurs thoraciques,

des guides de pratique sur la thérapie aux agents thrombolytiques, la disponibilité d'une thérapie thrombolytique sur place et l'autorité dont les professionnels de la santé non-médecins ont besoin pour amorcer le traitement aux services d'urgence²⁵.

Comme dans le cas de tous les agents thrombolytiques, avant d'utiliser la tenecteplase, il faut en évaluer les avantages attendus en fonction des risques possibles et des coûts. Il faut peser l'incapacité attendue et le risque de décès précoce découlant du non-traitement de l'IAM au moyen d'agents thrombolytiques en fonction du risque de saignement lorsqu'on administre des agents thrombolytiques. Ce risque est compliqué par le fait que pendant la thérapie aux agents thrombolytiques, il se peut que les résultats des épreuves de coagulation ou des mesures d'activité fibrinolytique ne soient pas fiables, sauf si l'on prend des précautions, au cours de l'analyse en laboratoire, pour éviter la présence d'artefacts *in vitro*¹. Chaque fois qu'il existe une contre-indication relative, certains établissements exigent que les patients consentent par écrit à la thérapie thrombolytique²⁶.

On n'a pas étudié systématiquement le risque de formation d'anticorps contre des agents thrombolytiques comme la tenecteplase lorsqu'il faut les administrer de nouveau au cours d'une urgence subséquente¹. On n'a pas encore déterminé l'efficacité à long terme de la thérapie à la tenecteplase et son utilisation et son interaction possibles avec d'autres agents antithrombotiques.

Ce résumé a été préparé par Mme Lynda McGahan, de l'OCCETS, et a été critiqué par des pairs. Le contenu de cette première évaluation est à jour au mois de janvier 2001, mais on prévoit toutefois de nouveaux renseignements.

Ce résumé a été préparé par
M^{me} Lynda McGahan; CCOHTA. Des exemplaires
additionnels peuvent être obtenus par adresse
électronique auprès de l'OCCETS:
pubs@ccohta.ca
ou à partir de notre site
Web : **www.ccohta.ca**

ISSN 1488-6324

Numéro de la convention de poste-publications 1633228

References

1. TNKase : Tenecteplase recombinant [product monograph]. South San Francisco (CA): Genetech; 2000. Available: <http://www.fda.gov/cber/label/tenegen060200LB.txt> (accessed 2000 July 28).
2. TNKase™ (Tenecteplase): fact sheet. South San Francisco (CA): Genetech; 2000 Oct 20. Available: <http://www.gene.com/products/tnkase/factsheet.html> (accessed 2000 Oct 3).
3. Cox JL, Lee E, Langer A, Armstrong PW, Naylor CD. Time to treatment with thrombolytic therapy: determinants and effect on short-term nonfatal outcomes of acute myocardial infarction. Canadian GUSTO Investigators. CMAJ 1997;156(4):497-505. Available: <http://www.cma.ca/cmaj/vol-156/issue-4/0497.htm>.
4. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, Ghali M, Sequeira RF, McKendall GR, et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. Circulation 1997;95(2):351-6.
5. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. Am Heart J 1999;137(5):786-91.
6. Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. Am J Med 2000;109(1):52-8.
7. Siegel JP (Office of Therapeutics Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD). Letter to: Garnick, RL (Genentech, Inc., South San Francisco, CA). License application approval for tenecteplase. 2000 June 2. Available: <http://www.fda.gov/cber/approvltr/tenegen060200L.pdf> (accessed: 2000 Oct 2).
8. FDA approves Genentech's TNKase for acute myocardial infarction. Reuters Health [serial online] 2000 June 6. Available: <http://www.reutershealth.com/archive/2000/06/06/professional/links/20000606rglt001.html> (accessed: 2000 July 28).
9. Therapeutic Products Programme, Health Canada. Notices of Compliance (NOC): Drugs [database online]. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/noc_drugs.html (accessed 2001 Jan 22).
10. New clot-busting medicine receives FDA approval. Rx&D Update 2000 June;15.
11. Deaths 1997. The Daily [serial online] 1999 May 13. Available: <http://www.statcan.ca/Daily/English/990513/d990513a.htm> (accessed 2000 Oct 4).
12. Health news and statistics: CPR a critical link in the chain of survival. Ottawa: Heart and Stroke Foundation of Canada; 2000. Available: <http://www.hsf.ca/stats/3cprg.htm> (accessed 2000 Oct 4).
13. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36(3):959-69.
14. Tenecteplase [monograph online]. Hudson (OH): Lexi-Comp; 2000. Available: <http://www.lexi.com/html/chapter/mono/hf125527.htm> (accessed 2000 Oct 5)

15. Tsikouris JP, White M. Tenecteplase: a novel fibrin-specific thrombolytic agent for treatment of acute myocardial infarction. *Formulary* 2000;35:647-53.
16. Venturini F, Romero M, Tognoni G. Patterns of practice for acute myocardial infarction in a population from ten countries. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54(11):877-86.
17. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction: the GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 1993;329(10):673-82.
18. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction: the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(16):1118-23.
19. FDA approves TNKase (Tenecteplase) single-bolus thrombolytic for heart attacks. *DGNews* [serial online] 2000 June 5. Available: <http://www.docguide.com/news/content.nsf/news/7B4E679242C5902D852568F5004E49F0?OpenDocument&id=48DDE4A73E09A969852568880078C249&count=10&highlight=0,tenecteplase> (accessed 2000 Oct 3).
20. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354(9180):716-22. Available: http://www.thelancet.com/journal/vol354/iss9180/full/lan.354.9180.original_research.3272.1.
21. Why life-saving drugs can kill victims of heart attacks. *Seattle P-I com* [serial online] 2000 Mar 9:1-3. Available: <http://seattlep-i.nwsource.com/national/medi094.shtml> (accessed 2000 Oct 5).
22. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Barron HV, Breen T, Rundle AC, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998;129(8):597-604.
23. Barron HV, Fox NL, Beriolol S, Danays T, Li X, Wang-Clow F, et al. A comparison of intracranial hemorrhage rates in patients treated with rtPA and tPA-TNK: impact of gender, age and low body weight [abstract]. *Circulation* 1999;100(1):1.
24. Chareonthaitawee P, Gibbons RJ, Roberts RS, Christian TF, Burns R, Yusuf S. The impact of time to thrombolytic treatment on outcome in patients with acute myocardial infarction. For the CORE investigators (Collaborative Organisation for RheothRx Evaluation). *Heart* 2000;84(2):142-8.
25. Williams WL. Thrombolysis after acute myocardial infarction: are Canadian physicians up to the challenge? [editorial]. *CMAJ* 1997;156(4):509-11. Available: <http://www.cma.ca/cmaj/vol-156/issue-4/0509.htm>.
26. Thrombolytics. In: Argyle B, editor. *Chest pain simulator computer program manual* [monograph online]. Alpine (UT): Mad Scientist Software; 1996. Available: http://www.madsci.com/manu/ches_thr.htm (accessed 2000 Oct 5).