

# The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial

Randomised Trial of Tenecteplase vs. Alteplase for  
Recanalisation in Acute Ischemic Stroke

## NOR-TEST

TRIAL PROTOCOL

EudraCT 2011-005793-33  
NCT

REK Vest 2011/2435  
SLV 12/01402

**NORSTROKE**  
Norwegian Stroke Research Co-operation

**A Norwegian Stroke Research Co-operation Project**

#

Trial protocol by

Professor Lars Thomassen MD PhD<sup>1,2</sup>  
Titto Idicula MD PhD<sup>2</sup>  
Ulrike Waje-Andreassen MD PhD<sup>2</sup>  
Halvor Næss MD PhD<sup>2</sup>  
Jan Broegger MD PhD<sup>2</sup>  
Jörg Assmus PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Medicine, University of Bergen

<sup>2</sup> Department of Neurology, Haukeland University Hospital  
Centre for Neurovascular Diseases

<sup>3</sup> Centre for Clinical Research, Haukeland University Hospital

## 1 Background

### 1.1 Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke

**Alteplase (tPA)** (native intravenous recombinant tissue plasminogen activator) is the only approved treatment for acute ischemic stroke is within 4½ hours of stroke onset. The overall benefit from native tPA is substantial, but implementation in stroke medicine is slow, partly due to concerns about bleeding complications. Also, up to 2/3 of patients with large artery occlusions may not achieve recanalisation and less than half of the patients treated have substantial reperfusion by 24 hours [1]. Up to 40% of thrombolysed stroke patients may therefore remain severely disabled or die [2], leaving substantial room for improvement. A growing body of evidence indicates that tPA also has a negative effect on the ischemic brain, including cytotoxicity and increased permeability of the blood-brain-barrier facilitating cerebral edema [3]. An alternative thrombolytic therapy that might be easier and safer to administer could lead to wider acceptance and use of thrombolytic therapy [4].

**Tenecteplase (TNK)** may be the drug of choice [5]. TNK is a modified tissue plasminogen activator that is more fibrin-specific, more resistant to plasminogen activator inhibitor (PAI), has a longer half-life than tPA and can therefore be administered as an intravenous bolus [1, 4, 6]. In experimental models the thrombolytic potency of TNK is 3-fold higher than that of alteplase.

### 1.2 Intravenous thrombolysis in patients over 80 years

**Alteplase (tPA)** is analysed in a systematic review of six studies [n = 2,244; 477 (21%) aged ≥80 years]. Significant differences in baseline characteristics to the disadvantage of older patients were present in all studies. Compared with younger patients, older patients had a 3.09-time (95% CI = 2.37-4.03; P < 0.001) higher 3-month mortality and were less likely to regain a 'favourable outcome' (OR = 0.53; 95% CI = 0.42-0.66; P < 0.001). The likelihood for symptomatic intracerebral haemorrhage (SICH) (OR = 1.22; 95% CI = 0.77-1.94; P = 0.34) was similar in both age groups [7].

**Tenecteplase (TNK)** has not been systematically tested in patients over 80 years.

### 1.3 Tenecteplase (TNK) in acute myocardial infarction

TNK has been studied in several large-scale clinical trials encompassing >27,000 patients with acute myocardial infarction (MI). In patients with MI, TNK ~0.5 mg/kg given as a bolus results in more rapid coronary reperfusion, with similar mortality rates, but significantly reduced rate of major bleeds as compared with tPA [1, 6, 8].

### 1.4 Tenecteplase (TNK) in acute ischaemic stroke

*In animal models* of acute ischemic stroke, TNK leads to more rapid and complete reperfusion than alteplase, and ICH hemorrhagic conversion of experimental infarcts are less frequent with TNK than equipotent doses of tPA, although the differences have not reached statistical significance. The rate of peripheral bleeding has been lower with TNK [6, 9-11].

*Haley and co-workers* [6] performed dose-escalation safety study of TNK which showed no symptomatic intracranial haemorrhages (ICH) among 88 patients treated with doses ranging from 0.1 mg/kg to 0.4 mg/kg. This study did not have an alteplase control group, and tissue reperfusion or vessel recanalisation was not assessed. Although 3-month outcome was similar to that in patients treated with alteplase in the NINDS tPA Stroke Trial [2], the results at 24 hours indicated that there may be important differences in the clinical activity of the tested TNK doses. Clinical outcomes with the lowest dose of tenecteplase (0.1 mg/kg) were equivalent to higher doses of tenecteplase. The proportion of patients with major neurological improvement at 24 hours was an absolute 20% higher in the 0.1-mg/kg group than at the highest safe dose tested (0.4 mg/kg) suggesting a possible inverse dose response. The authors concluded that TNK doses of 0.1 to 0.4 mg/kg are safe in ischemic stroke.

*Molina and co-workers* [12] randomised 122 consecutive stroke patients with MCA occlusion to iv TNK 0.4 mg/kg (bolus) or standard iv tPA 0.9 mg/kg (10% bolus, 90% 1-h infusion). All patients underwent MRI studies including diffusion (DWI), perfusion (PWI), and MRA before treatment. All patients included showed a DWI/PWI mismatch ≥20%. Compared to native tPA, TNK (0.4 mg/kg) was associated with faster and more complete MCA 2h-recanalization (42% vs. 33%) [p=0.014], better 24h improvement (NIHSS+4: 63% vs. 51%) [p=0.021], and better long-term outcome (mRS ≤2: 66% vs. 52%) [p=0.039].

SICH occurred in 1 (2.3%) of TNK and 3 (3.7%) of tPA patients, asymptomatic ICH in 28% of TNK and 21% of tPA treated patients [ $p=0.089$ ], i.e. TNK was given without increasing the risk of cerebral haemorrhage.

**Parsons and co-workers** [1] assessed the efficacy of TNK 0.1 mg/kg in the 3-6 hour time window. All TNK-patients ( $n=15$ ) underwent baseline and 24h perfusion- and angiographic imaging with CT or MRI. Patients included showed a perfusion lesion  $\geq 20\%$  greater than the infarct core, and an associated arterial occlusion. The control group ( $n=35$ ) consisted of patients treated with native tPA 0.9 mg/kg in the 0-3 hour time window. The TNK group had greater reperfusion and vessel recanalisation, and more patients had major neurological improvement. No TNK patients suffered haemorrhagic complications. The imaging selection differed between the TNK and tPA groups and prevented conclusive efficacy comparison. The authors concluded that TNK may have significant biologic efficacy with good safety in an extended time-window.

**Haley and co-workers** [4] performed a multicenter, randomised, double-blind, controlled trial comparing TNK 0.1, 0.25, and 0.4 mg/kg with standard tPA 0.9 mg/kg  $< 3$  hours of onset. The 0.4 dose was discarded as inferior after 73 patients; the trial was stopped for slow enrolment after 112 patients. There was no significant difference in 3-month outcome between TNK and tPA. Symptomatic intracranial haemorrhage rates were highest (3 of 19) in the 0.4-mg/kg tenecteplase group and lowest (0 of 31) in the 0.1 mg/kg tenecteplase group. Neither promise nor futility could be established for TNK 0.1 mg/kg and 0.25 mg/kg.

**Parsons and co-workers** [13] performed a randomised trial of TNK 0.1 mg/kg ( $n=25$ ), TNK 0.25 mg/kg ( $n=25$ ) or tPA 0.9 mg/kg ( $n=25$ ) in a 6 hour time window, using CT-perfusion (mismatch) and CT-angiography (visible occlusion) as imaging entry criteria. Mortality was 12 % (tPA) and 8 % (pooled TNK) [ $p=0.68$ ], SICH was 12 % (tPA) and 4 % (pooled TNK) [ $p=0.33$ ]. Excellent recovery at 90 days was 40 % (tPA) and 54 % (pooled TNK) [ $p=0.25$ ], excellent or good recovery at 90 days was 44 % (tPA) and 72 % (pooled TNK) [ $p=0.02$ ]. TNK was associated with better reperfusion, less SICH and better clinical outcome than was alteplase.

tPA 1,1 mg/kg has been found to be safe in myocardial infarction. In cerebral infarction, a ~20% dose reduction, i.e. tPA 0.9 mg/kg is a safe standard dose. TNK ~0.5 mg/kg is standard dose in myocardial infarction. In NOR-TEST, a ~20% dose reduction, i.e. TNK 0.4 mg/kg is therefore chosen. Based on available preclinical, cardiologic and ischaemic stroke data, TNK 0.4 mg/kg may have significant biologic efficacy with few haemorrhagic events and may be a better and safer alternative to standard tPA 0.9 mg/kg.

## 2 Hypothesis

- Tenecteplase (TNK) 0.4 mg/kg may be given safely to patients with acute ischaemic stroke  $< 4\frac{1}{2}$  hours after stroke onset at a dose that is associated with improved clinical outcome.
- TNK 0.4 mg/kg has superior efficacy and safety compared with alteplase (tPA) 0.9 mg/kg when given within  $4\frac{1}{2}$  hours after stroke onset.

## 3 Aims

Aim of NOR-TEST is to compare efficacy and safety of tenecteplase (TNK) 0.4 mg/kg (single bolus) vs. alteplase (tPA) 0.9 mg/kg (10% bolus + 90% infusion/60 minutes) given  $< 4\frac{1}{2}$  hours after symptom onset.

## 4 Design

**PROBE.** NOR-TEST is a multi-centre PROBE (prospective randomised, open-label, blinded endpoint) trial, designed to establish superiority of TNK as compared with tPA for consecutively admitted patients with acute ischaemic stroke treated within  $4\frac{1}{2}$  hours after the onset of symptoms.

**Randomisation.** Randomisation TNK:tPA is 1:1. Stratification and block randomisation is tailored to the NOR-TEST study.

**Power calculation.** Based on data from Pooled rtPA ( $n=463$ ) [i.e. alteplase RCT], SITS ( $n=10.772$ ), Bergen NORSTROKE ( $n=134$ ) [i.e. alteplase in routine practice] and Parsons 2012 ( $n=75$ ) [i.e. tenecteplase RCT], NOR-TEST aims at detecting a 9 % higher percentage excellent outcome with tenecteplase vs. alteplase ( $r_1=0.40$ ;  $r_2=0.49$ ; OR 1.44; power 0.8), and will include 954 patients during 3 years.

## 5 Methods

### 5.1 Inclusion and exclusion criteria (for complete criteria in Norwegian, see Appendix 1)

#### Inclusion criteria

- Age 18 years or older
- Ischaemic stroke with measurable deficit on NIH Stroke Scale. All stroke sub-types, severities and vascular distributions are eligible. A visible arterial occlusion is not required for inclusion.
- Treatment within 4 ½ hours of stroke onset. Patients awakening with symptoms are defined by the time last observed normal and awake.
- Informed written consent signed by the patient, verbal consent from the patients as witnessed by a non-participating health care person, or consent by the signature of the patient's family must be provided before treatment. Patients for whom no informed consent can be obtained will not be included in the study, but will be treated according to standard guidelines.

#### Exclusion criteria

- Patients with premorbid modified Rankin Scale (mRS) score  $\geq 3$ ;
- Patients for whom a complete NIH Stroke Score cannot be obtained;
- Hemiplegic migraine with no arterial occlusion on baseline CT;
- Seizure at stroke onset and no visible occlusion on baseline CT;
- Intracranial haemorrhage on baseline CT;
- Clinical presentation suggesting subarachnoid haemorrhage even if baseline CT is normal;
- Large areas of hypodense ischaemic changes on baseline CT;
- Patients with primary endovascular treatment;
- Patients with systolic blood pressure  $>185$  mm Hg or diastolic blood pressure  $>110$  mm Hg;
- Female, pregnant or breast feeding
- Known bleeding diathesis; use of oral anticoagulants and INR  $\geq 1,7$ ; heparin  $<48$  hours and increased APTT; low molecular weight heparin(oid)  $<24$  hours; any other investigational drug  $<14$  days; sepsis;
- Patients with arterial puncture at a noncompressible site or lumbar puncture  $<7$  days; major surgery or serious trauma  $<14$  days; gastrointestinal or urinary tract hemorrhage  $<14$  days; clinical stroke  $<2$  months; history of intracranial haemorrhage; CNS neurosurgery  $<2$  months; serious head trauma  $<2$  months; pericarditis; any serious medical illness likely to interact with treatment; confounding pre-existent neurological or psychiatric disease; unlikely to complete follow-up; pregnancy.

### 5.2 Patient recruitment

All patients found eligible for thrombolytic therapy are eligible for NOR-TEST, i.e. NOR-TEST changes neither inclusion nor exclusion criteria. The number of patients treated at a participating centre, will therefore essentially remain unchanged. The randomisation procedure will use envelopes to simplify logistics. The “thrombolysis box” contains Metalyse® and Actilyse® and randomisation envelopes. Thrombolysis may thus be given with minimum time delay anywhere. The very pragmatic set-up secures inclusion of a high number of study subjects. Estimated 1200 patients are thrombolysed per year in participating centres. Allowing for 20% of patients *not* being included in NOR-TEST, the total number of patients (n=954) will still be met (see 6.6). If recruitment is low, further centres may be added.

### 5.3 Study endpoints

#### Primary study endpoints

- Functional handicap [modified Rankin Scale score (mRS) 0-1] at 90 days

#### Secondary study endpoints

- Haemorrhagic transformation (haemorrhagic infarct / haematoma)
- Symptomatic cerebral haemorrhage on CT 24-48 hours
- Major neurological improvement at 24 hours
- Recanalisation at 24-36 hours

## 5.4 Assessment methods

- **Clinical examinations.** Neurological deficits are documented with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Function is documented with modified Rankin Scale (mRS) and Barthel Index (BI).
- **Brain Imaging.** On admission, native CT with CT angiography (CTA) (or MRI/MRA) is performed for all patients within the therapeutic time window. Baseline native CT is assessed using the ASPECTS scoring system [14]. Intracranial MCA occlusions are trichotomized in none, distal (MCA<sub>2</sub>), or proximal (MCA<sub>1</sub>) occlusion. Other occlusions are defined as appropriate. MRI/MRA (or CT/CTA) is repeated after 22-36 hours to verify and assess infarction (ASPECTS), assess intracranial recanalisation and to detect haemorrhagic transformations. Radiological assessment is performed in participating hospitals by investigators blinded to drug used.
- **Long-term all patients follow-up** is performed as an Outpatient Clinic visit or by telephone interview at 3 months. Vascular events, other diseases or complications, modified Rankin Score, employment state, marriage state, and mood are registered. Death is checked against the Public Register (Folkeregisteret).

Table 1. Assessment of patients with acute ischemic stroke admitted <4 ½ hours

Procedure ↓	Timepoint →	Baseline	+ 2 h (after Rp/)	+ 24 h (22-36 h)	+ 48 h (42-54 h)	Day 7 or earlier discharge	Day 90
NIHSS score		X	X	X	X	X	
CT / CTA / MRI / MRA		X		X			
ECG		X					
Modified Rankin Scale (mRS)						X	X
Barthel Index (BI)						X	
Check Recurrent stroke / TIA							X
Check Acute coronary heart disease							X

## 5.5 Acute treatment

Patients are treated according to the Department's Standard Operating Procedures (SOP). Specific IV or IA acute treatment, neurosurgery, and general medical treatment are registered in NORSTROKE.

### 5.5.1 Treatment of hypertension before/during thrombolysis

Systolic blood pressure >185 mm Hg and/or diastolic blood pressure >110 mm Hg is treated with IV bolus of labetalol (Trandate®) 50 mg (10 ml) followed by infusion of Trandate as appropriate.

### 5.5.2 Treatment with tenecteplase (TNK) or alteplase (tPA)

Treatment must start <4½ hours after symptom onset. Alteplase is given in a dose of 0.9 mg/kg (10% bolus + 90% infusion/1 hour), maximum dose 90 mg. Tenecteplase is given in a dose of 0.4 mg/kg as bolus, maximum dose 40 mg.

### 5.5.3 Treatment of acute adverse events

If an anaphylactoid reaction occurs with tPA or TNK, treatment will immediately be stopped and appropriate anaphylactoid treatment given according to the Department's SOP. If an intracranial bleeding is clinically suspected, tPA will immediately be stopped (TNK is already given as a bolus) and an emergency CT will be performed. Bleedings will be treated according to SOP.

## 5.6 Stroke Unit Care

All patients are treated within the setting of a stroke unit (ref. National guidelines 2010) and will receive state-of-the-art multidisciplinary care.

## 5.7 Outcome

Outcome assessment is performed in all patients treated with TNK/tPA. Patients excluded from NOR-TEST within the therapeutic time window of 4½ hours are also to be assessed clinically, and as far as possible also radiologically, in order to make an analysis of centre differences in inclusion/exclusion possible.

### 5.7.1 Clinical outcome (neurology and function)

Early clinical outcome is assessed in an unblinded fashion by the investigator. Short and long term functional outcome is assessed in a blinded fashion by a trained stroke nurse or neurologist. Assessors are to be certified by NIHSS training to document proof of competency in the use of the NIHSS (<http://nihss-english.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx>).

**Early clinical outcome (2 hours and 24-36 hours)** is defined by NIHSS score:

- Neurological Improvement: Reduction of  $\geq 4$  NIHSS points compared with baseline
- Absolute reduction in NIHSS:  $\Delta\text{NIHSS} = \text{NIHSS}_0 - \text{NIHSS}_2$  and  $\Delta\text{NIHSS} = \text{NIHSS}_0 - \text{NIHSS}_{24}$ .

**Short term functional outcome (day 7, or earlier if earlier discharge)** is defined by mRS score:

- Sliding dichotomy/responder analysis: Excellent outcome is defined as mRS 0 with baseline NIHSS  $\leq 7$ , as mRS 0-1 with baseline NIHSS 8-14, as mRS 0-2 with baseline NIHSS  $\geq 15$

**Long term functional outcome (day 90)** is defined at by mRS score:

- Fixed dichotomy: Excellent (mRS 0-1) vs. unfavourable outcome (mRS 2-6) (*primary study endpoint*)
- Fixed dichotomy: Good (mRS 0-2) outcome vs. bad outcome (mRS 3-6)
- Sliding dichotomy/responder analysis: Excellent outcome defined as mRS 0 with baseline NIHSS  $\leq 7$ , as mRS 0-1 with baseline NIHSS 8-14, as mRS 0-2 with baseline NIHSS  $\geq 15$
- Single mRS group comparison

Final follow-up visit at 90 days includes a broad spectrum of clinical, functional, social parameters.

### 5.7.2 Vascular outcome (recanalisation)

24-hours recanalisation is assessed by MRA (or CTA when MRA is not possible) by a neurologist and/or neuroradiologist blinded to the drug used and detailed all clinical data [15]. Vascular patency is assessed using adapted Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) criteria [15]. Vessel occlusion status is defined as complete occlusion (TIMI 0), minimal flow (TIMI 1), partial flow (TIMI 2), or normal flow (TIMI 3). Major vessel recanalisation is defined as improvement in baseline-24<sup>h</sup> TIMI score of  $\geq 2$ , or complete recanalisation.

### 5.7.3 Brain imaging outcome (infarct)

24-hour infarct is assessed by 24-hour MR-DWI (or CT when MRI is not possible) by a neurologist and/or neuroradiologist blinded to all clinical data, using ASPECTS scoring system [14, 16].

### 5.7.4 Safety outcome (bleedings)

Patients are monitored in the stroke unit (or ICU if standard) with NIHSS scoring at close intervals for 24-36 hours. Haemorrhagic transformation is assessed by 24-hour MRI (or CT when MRI is not possible) by a neurologist and/or neuroradiologist blinded to all clinical data and defined. Classification is left to the discretion of the local investigators. In case of disagreement, the scans will be assessed by the Data-safety monitoring committee (DSMC).

**Haemorrhagic transformation (ECASS criteria)** is categorised as

- *Haemorrhagic infarction 1 (HI1)*  
= small petechiae along the margins of the infarct
- *Haemorrhagic infarction 2 (HI2)*  
= confluent petechiae within the infarcted area but no space-occupying effect
- *Parenchymal haemorrhage (PH1)*  
= blood clots in 30% or less of the infarcted area with some slight space-occupying effect
- *Parenchymal haemorrhage (PH2)*  
= blood clots in more than 30% of the infarcted area with substantial space-occupying effect
- *Remote parenchymal haemorrhage (rPH)*  
= bleeding outside the infarcted area

**Symptomatic intracranial haemorrhage (SICH)** is assessed as

- local or remote parenchymal haemorrhage type 2 on the 22–36 h post-treatment imaging scan, combined with a neurological deterioration of 4 points or more on the NIHSS from baseline or from the lowest NIHSS value between baseline and 24 h, or leading to death (*SITS-MOST criteria*).

In order to facilitate comparison with published studies, SICH is also assessed as

- any haemorrhage plus any neurological deterioration [NIHSS score  $\geq 1$ ] or that leads to death within 7 days (*NINDS criteria; Cochrane criteria*)
- blood at any site in the brain on the CT scan, clinical deterioration or adverse events indicating clinical worsening (drowsiness, increase of hemiparesis) or causing a increase in the NIHSS score of 4 or more points (*ECASS II criteria*)
- any apparently extravascular blood in the brain or within the cranium associated with clinical deterioration (defined by an increase in the NIHSS score of 4 or more points) or death, and that is identified as the predominant cause of the neurological deterioration (*ECASS III criteria*)

### Safety monitoring

The over-all rate of bleeding complications will be compared with historical data from NORSTROKE 2007-2011, the Pooled analysis of IV tPA trials [17], SITS-MOST [18, 19], ECASS III [20] and series on thrombolysis in patients above 80 years of age [21]. The mortality rate at 7 days will be compared with historical data from NORSTROKE 2007-2011.

### Results of major trials on use of intravenous tPA. 90-day outcome for patients treated with alteplase

Study	Year	Time window hours	SICH %	Mortality at 3 months %	Independence at 3 months %	Excluded for comparison. Reason
NINDS	1995	0-3	10.9	17	47.2	
SITS-MOST	2007	0-3	7.3	11.3	54.8	
SITS-MOST	2007	3-4.5	8			
ECASS III	2008	3-4.5	2.4	7.7	52.4	
ATLANTIS	1999	3-5	6.9	17.3	34	Time window 3-5 hours
ECASS I	1995	0-6	24.9	22.3	41.6	Dose 1,1 mg/kg
ECASS II	1998	0-6	8.5	10	40.3	Time window 0-6 hours

**Abbreviations:** ATLANTIS, Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; rt-PA, tissue plasminogen activator; SICH, symptomatic intracerebral hemorrhage; SITS-MOST, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study.

All Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (*SUSARs*), which *may* be related to the study drug, must be reported to the Norwegian Medicines Agency (Statens Legemiddelverk) using a paper form of CIOMS-report, which must include the EudraCT number. A copy must be sent to the the Executive working group (EWG). All serious adverse events (SAE), i.e. bleedings and deaths, must be reported within 24 hours to the EWG per Fax or e-mail within 24 hours (See appendix 2). Other Adverse Event (AE) are to be reported to the EWG per fax or e-mail within 1 week. The Executive working group routinely submits a safety report to the Data Safety Monitoring Committee after each 40 enrolled patients and once per year.

### Data Safety Monitoring Committee (DSMC).

Safety monitoring is performed by an independent Data safety and monitoring committee (DSMC). Periodic safety review is performed after each 40 enrolled patients (20 per group). Formal interim analysis is performed once a year. Formal safety “stopping rules” are applied for safety. Based on data from the literature on the frequency of SICH in trials or clinical series of thrombolysis, the overall stopping rule is set at a rate of SICH that exceeds 8% in any group, the stopping rule for TNK 0,4 mg/kg is set at a 2% excess of SICH. In the event of SICH surpassing these limits, the trial will temporarily (pending review of the data) stop further patient accrual. To maintain blinding within the committee, the calculations will be performed by a statistical consultant, who is required to simply report whether the “stopping rule” is met (i.e., no disclosure of interim data if the stopping guideline is not met). If the DSMC finds unacceptable safety (bleedings/death) with TNK, the tier 0.4 mg/kg will be stopped and the trial continued with a step-down to TNK 0.25 mg/kg.

### 5.7.5 Safety outcome (futility)

If the trial shows no significant difference between the two treatment groups, the DSMC may stop the trial, if there also is a clear trend towards increased bleeding rate in one group.

## 5.8 Statistical analysis

Statistical design/analysis in co-operation with biostatistician at the Centre for Clinical Research, Haukeland University Hospital. The primary analysis in NOR-TEST is to test whether TNK is superior to tPA. The primary analysis is an “intention to treat” analysis. The results will also be tested in a “per protocol” analysis. Excluded patients admitted <4½ hours will also be analysed for comparison with thrombolysed patients and for inter-centre inclusion/exclusion differences (bias). Stratification according to age ( $\leq 80$  vs.  $> 80$ ), baseline NIHSS ( $\leq 14$  vs.  $> 14$ ) and time (0-3 h vs. 3-4½ h) will be performed.

## 6 Organisation

### 6.1 Executive Working Group (Department of Neurology, Haukeland University Hospital)

Lars Thomassen MD PhD Professor (principal investigator)  
Nicola Logallo MD (adverse events management)  
Christopher Kvistad (reports to the Steering Committee)  
Jan Brøgger MD PhD (statistical preparation for the DSMC)

The Executive Working Group delivers secretary functions for the Steering Committee. The group is responsible for day-to-day logistics and prepares safety data for the DSMC.

### 6.2 Steering committee

Lars Thomassen MD PhD Prof. (PI), Department of Neurology, Haukeland University Hospital  
Nicola Logallo MD PhD, Department of Neurology, Haukeland University Hospital  
Christopher Kvistad MD, Department of Neurology, Haukeland University Hospital  
Halvor Næss MD PhD, Department of Neurology, Haukeland University Hospital  
Ulrike Waje-Andreassen MD PhD, Department of Neurology, Haukeland University Hospital  
Martin Kurz MD PhD, Department of Neurology, Stavanger University Hospital  
Anne Hege Aamodt MD PhD, Department of Neurology, NTNU, Trondheim  
Christian Lund MD PhD, Department of Neurology, Oslo University Hospital  
Ole Morten Rønning MD PhD Ass. Prof., Department of Neurology, Akershus University Hospital  
Rolf Salvesen MD PhD Prof., Department of Neurology, Northern Norway University Hospital

The steering committee approves the Trial Protocol and will decide on necessary Protocol Amendments throughout the trial. The steering committee also acts as writing committee and will supervise the distribution of writing tasks during and after the trial period. The *Executive Working Group* will serve with secretary functions for the Steering Committee.

### 6.3 Data safety and monitoring committee (DSMC)

Jan Brøgger MD PhD, Department of Neurology, Haukeland University Hospital (leader)  
Jörg Assmus, Biostatistician, Centre for Clinical Research, Haukeland University Hospital  
Stein Roalsø MD, Department of Neurology, Stavanger University Hospital  
Nils Jakob Brautaset MD, Department of Neurology, Tønsberg Hospital  
Søren Bakke MD PhD, Department of Radiology, Oslo University Hospital  
DSMC will perform safety/interim analysis of acquired data according to schedule.

### 6.4 Monitor

The trial will be monitored by Innovest (monitor Ingunn Heie Anundskås), University of Bergen.

### 6.5 Regional Investigators

Stein Harald Johnsen MD PhD, Northern Norway University Hospital, Tromsø (North)  
Bente Thommessen MD PhD, Akershus University Hospital (South-East)  
Nicola Logallo MD PhD, Haukeland University Hospital (West)



## 6.6 Radiology investigators

Each participating centre must establish a formal co-operation with a (neuro-)radiologist, who will assess and describe baseline native CT with the ASPECTS scoring system and baseline CTA occlusions; follow-up MRI/MRA (CT/CTA) infarct with the ASPECTS scoring system and recanalisation.

## 6.7 NOR-TEST co-operative centres

The following centres have provisionally agreed to participate in NOR-TEST

Site N <sup>o</sup>	Site	City	Local investigator	N <sup>o</sup> tPA 2011
1	Haukeland University Hospital	Bergen	Titto Idicula	60
2	Stavanger University Hospital	Stavanger	Martin Kurz	70
3	Førde Central Hospital	Førde	Magdalena Stankiewicz-Pietrzak	20
4	Haugesund Hospital	Haugesund	Piotr Burzynski	20
5	Molde Hospital	Molde	Åse Hagen Morsund	18
6	Sørlandet Hospital	Kristiansand	Arnstein Tveiten	55
7	Vestfold Central Hospital	Tønsberg	Reidar Kloster	20
8	Vestre Viken Hospital	Drammen	Karl Friedrich Amthor	20
9	Telemark Hospital	Skien	Håkon Tobro	15
10	Akershus University Hospital	Lørenskog	Bente Thommessen	50
11	Østfold Hospital	Fredrikstad	Tomasz Gajdzik	30
12	Nordland Hospital	Bodø	Maria Carlsson	5
13	Tromsø	Tromsø	Stein Harald Johnsen	20
14	Oslo University Hospital	Oslo	Sigrun K. Brækken	84
#	All co-operative sites			~480

## 6.8 Co-operative centre qualifications

- Investigators are to participate in the twice-a-year NORSTROKE research meetings
- Investigators are to be trained in ASPECTS scoring before start of the trial
- Investigators are to be trained in ICH classification before start of the trial
- Investigators (neurologists and nurses) are to be certified in the use of the NIHSS and mRS scales.

## 6.9 Data storage

Patient data will be stored as a *NOR-TEST dataset* in the *ECRI database* (Oslo University Hospital, att. Prof. David Russell), which has the necessary official approvals as part of the European Cerebrovascular Research Infrastructure (ECRI). Patients routinely sign an informed consent for treatment, data storage and research. Patients will be defined by inclusion number, sex and age.

## 7 Time schedule

NOR-TEST will start 1. September 2012 and will be closed end of 2015 or at the time-point of achieving the necessary number of patients.

## 8 Ethics & Data anonymity

TNK seems by any criteria, based on animal and human scientific data, to be a better and safer thrombolytic agent than tPA. Patients who are eligible for standard approved thrombolysis with tPA will also be eligible for TNK within the framework of NOR-TEST. The treatment algorithm in NOR-TEST is therefore as such not different from standard treatment algorithm. NOR-TEST implies no experimental diagnostic or clinical assessment methods. We do not believe that participation in NOR-TEST poses the patient at an increased risk for adverse events compared with standard thrombolysis with tPA. The Data Safety Monitoring Committee will, however, carefully analyse bleeding complications and may stop the study at any time.

The trial will be conducted according to guidelines in *Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker* (FOR 2009-30-10) and *Good Clinical Practice: Consolidated guideline* (CPMP/ICH/135/95). NOR-TEST is approved by the Regional Ethics Committee West (REK 2011/2435) and the Norwegian Medicines Agency (Statens legemiddelverk; SLV) (12/01402-6). EudraCT No 2011-005793-33. NOR-TEST is registered in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) and [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). (pending)

## 9 Patient information after End of trial

Patients will, after end of trial, be informed about trial results and their impact on future treatment of acute cerebral infarction. They will then also be informed about the drug used when they suffered their infarct.

## 10 Funding

NOR-TEST is an investigator driven academic trial with no bindings to pharmaceutical companies. The trial will be performed within the department's economic framework if no external scientific support can be achieved. NOR-TEST Bergen will be run by a full-time research fellow (application pending). The study is indirectly supported by the research infrastructure of the Bergen Stroke Research Group (BSRG), the Norwegian Stroke Research Co-operation (NORSTROKE) and the European Cerebrovascular Research Infrastructure (ECRI).

## 11 Scientific impact and clinical relevance

- With tPA, reperfusion may not be achieved, haemorrhagic transformation may occur, and many patients remain severely disabled or die. A trial of an alternative thrombolytic substance with possibly better recanalisation and less bleeding, is therefore of considerable scientific interest.
- Tenecteplase has been studied only in small series with highly selected patients (visible clot, perfusion mismatch etc.). NOR-TEST will apply TNK to a general population eligible for thrombolysis. NOR-TEST will thus generate new data hitherto never studied.
- TNK 0.4 mg/kg has not yet been tested in a large randomised controlled Phase 3 trial. NOR-TEST is thus a novel approach to acute ischemic stroke treatment.
- Patients excluded from thrombolysis are automatically part of the NORSTROKE research and will be stored in the same ECRI/NORSTROKE data base as patients receiving thrombolysis. NOR-TEST will thereby deliver data on excluded patients to an extent that has never before been published.
- The clinical relevance is high if NOR-TEST shows that TNK is superior to tPA. Patients may then be treated with a thrombolytic agent which is more effective and less harmful than tPA.
- A positive NOR-TEST result will give an impetus to implementing thrombolysis at a higher rate than today, especially in smaller hospitals with few stroke patients per year. The simplified TNK logistic is of definite clinical relevance in daily practice.
- NOR-TEST is the first Norwegian multicentre acute stroke trial. An acute stroke research co-operation will facilitate further high-class neurovascular research in Norway.

## 12 References

1. Parsons, M.W., et al., *Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window*. Neurology, 2009. **72**(10): p. 915-21.
2. NINDS, *NINDS rt-PA Stroke Study Group*. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
3. Yepes, M., et al., *Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic*. Trends Neurosci, 2009. **32**(1): p. 48-55.
4. Haley, E.C., Jr., et al., *Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial*. Stroke, 2010. **41**(4): p. 707-11.
5. Meretoja, A. and T. Tatlisumak, *Novel thrombolytic drugs: will they make a difference in the treatment of ischaemic stroke?* CNS Drugs, 2008. **22**(8): p. 619-29.
6. Haley, E.C., Jr., et al., *A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke*. Stroke, 2005. **36**(3): p. 607-12.
7. Engelter, S.T., L.H. Bonati, and P.A. Lyrer, *Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age--a systematic review across cohort studies*. Age Ageing, 2006. **35**(6): p. 572-80.
8. Melandri, G., et al., *Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction*. Vasc Health Risk Manag, 2009. **5**(1): p. 249-56.
9. Benedict, C.R., et al., *New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA*. Circulation, 1995. **92**(10): p. 3032-40.
10. Thomas, G.R., et al., *A long-half-life and fibrin-specific form of tissue plasminogen activator in rabbit models of embolic stroke and peripheral bleeding*. Stroke, 1994. **25**(10): p. 2072-8; discussion 2078-9.
11. Chapman, D.F., et al., *Comparison of TNK with wild-type tissue plasminogen activator in a rabbit embolic stroke model*. Stroke, 2001. **32**(3): p. 748-52.
12. Molina, C.A., *TNK induces faster recanalization and leads to better short- and long-term clinical outcome than native tPA. The TNK-tPA reperfusion stroke study*. Stroke, 2008. **39**: p. 527 (Abstract 141).
13. Parsons, M., et al., *A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2012. **366**(12): p. 1099-107.
14. Barber, P.A., et al., *Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy*. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet, 2000. **355**(9216): p. 1670-4.
15. Neumann-Haefelin, T., et al., *Effect of incomplete (spontaneous and postthrombolytic) recanalization after middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study*. Stroke, 2004. **35**(1): p. 109-14.
16. Coutts, S.B., et al., *ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome*. Stroke, 2004. **35**(11): p. 2472-6.
17. Hacke, W., et al., *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. Lancet, 2004. **363**(9411): p. 768-74.
18. Wahlgren, N., et al., *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study*. The Lancet, 2007. **369**(9558): p. 275-282.
19. Ahmed, N., et al., *Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR*. Lancet Neurol, 2010. **9**(9): p. 866-74.
20. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
21. Sylaja, P.N., et al., *Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(7): p. 826-9.

# **The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial**

## **NOR-TEST**

**Randomised Trial of Tenecteplase vs. Alteplase for  
Recanalisation in Acute Ischemic Stroke**

**A Norwegian Stroke Research Co-operation Project**

#

## **Appendix 1**

**Drug information**

**Alteplase**

**Tenecteplase**

## Alteplase (Actilyse®, Boehringer Ingelheim) Felleskatalogtekst

**INFUSJONSSUBSTANS 10 mg, 20 mg og 50 mg:** Hvert sett inneholder: I) Hetteglass: Alteplase 10 mg, resp. 20 mg og 50 mg, L-arginin, fosforsyre, polysorbat 80. II) Hetteglass: Sterilt vann 10 ml, resp. 20 ml og 50 ml.

**Indikasjoner:** Fibrinolytisk behandling ved akutt trombotisk okklusjon av koronararterier (AMI) og akutt massiv lungeemboli.

Fibrinolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt. Behandlingen må startes innen 3 timer etter symptomdebut og etter at intrakraniell blødning er utelukket vha. passende billedteknikk.

**Dosering:** Bør administreres så snart som mulig etter symptomdebut. Rekonstituert oppløsning administreres intravenøst.

**Hjerteinfarkt (AMI):** Normaldosering: I.v. bolusinjeksjon på 15 mg i løpet av 1-2 minutter. Deretter 0,75 mg/kg kroppsvekt (maks. 50 mg) som i.v. infusjon i løpet av 30 minutter og deretter 0,5 mg/kg kroppsvekt (maks. 35 mg) i løpet av 60 minutter. Total behandlingstid 90 minutter. Antitrombotisk tilleggsterapi anbefales iht. gjeldende relevante retningslinjer for behandling av pasienter med hjerteinfarkt med ST-elevasjon. Acetylsalisylsyre bør initieres snarest mulig etter symptomdebut og fortsettes som livslang behandling hvis ikke kontraindisert. **Akutt massiv lungeemboli:** Normaldosering: I.v. bolusinjeksjon på 10 mg i løpet av 1-2 minutter, deretter 90 mg som infusjon i løpet av 2 timer. Totalt 100 mg. Til pasienter med kroppsvekt <65 kg bør den totale dosen ikke overstige 1,5 mg/kg. Infusjon med heparin 20 000 IE/døgn startes umiddelbart etter seponering av alteplase. Heparindosen justeres etter ca. 6 timer i henhold til APTT som bør være 2-3 ganger normalverdien. Vanligvis påbegynnes også behandling med vitamin K-antagonist (Marevan).

Behandlingen med heparin og Marevan bør overlappes hverandre i 4-5 dager. **Akutt hjerneinfarkt:** Behandlingen må gis av lege med spesialkompetanse innen nevrologisk behandling. Anbefalt dosering er 0,9 mg/kg kroppsvekt (maks. 90 mg) som i.v. infusjon over 60 minutter, med 10% av totaldosen som en initial i.v. bolus. Behandlingen må påbegynnes innen 3 timer fra symptomdebut.

Supplerende behandling: Acetylsalisylsyre eller i.v. heparin skal ikke gis de første 24 timene etter behandling med alteplase. Hvis heparin kreves for andre indikasjoner (f.eks. til å forebygge dyp venetrombose) bør dosen ikke overskride 10 000 IE/døgn s.c.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Ved høy risiko for blødning, f.eks. signifikant blødningsstilstand (pågående eller i løpet av de siste 6 måneder), kjent hemoragisk diatese, pågående peroral antikoagulantbehandling, f.eks. warfarin, manifest eller nylig gjennomgått alvorlig eller farlig blødning, tidligere kjent eller mistenkt intrakraniell blødning, mistenkt subaraknoidal blødning eller tilstander etter subaraknoidal blødning forårsaket av aneurisme, gjennomgått skade i sentralnervesystemet (f.eks. tumor, aneurisme, intrakraniell eller intraspinal operasjon), nylig gjennomgått (siste 10 dager) ekstern hjertemassasje, fødsel eller punksjon av et ikke komprimerbart kar (f.eks. v. subclavia eller jugularis), alvorlig, ukontrollerbar arteriell hypertensjon, bakteriell endokarditt, perikarditt, akutt pankreatitt, dokumentert ulcererende sykdom i mage-tarmkanalen siste 3 måneder, øsofagusvaricer, arteriell aneurisme, arteriell/venøs karmisdannelse, neoplasme med økt blødningsrisiko, alvorlig leversykdom inkl. leversvikt, cirrhose, portal hypertensjon (øsofagusvaricer) og aktiv hepatitt, større kirurgiske inngrep eller alvorlig traume de siste 3 månedene. *I tillegg ved akutt hjerteinfarkt og akutt lungeemboli:* Tidligere kjent hemoragisk hjerneslag (hjerneblødning) eller hjerneslag av ukjent opprinnelse i anamnesen, kjent iskemisk hjerneslag (hjerneinfarkt) eller forbigående iskemiske angrep (TIA) siste 6 måneder, med unntak av gjeldende akutte iskemiske hjerneslag innen 3 timer. *I tillegg ved akutt hjerneinfarkt:* Symptomene på iskemisk angrep begynte mer enn 3 timer før infusjonens start eller tidspunkt for symptomdebut er ukjent, mindre nevrologiske forstyrrelser eller symptomer som raskt bedres før infusjonens start, alvorlig hjerneinfarkt bedømt klinisk (f.eks. NIHSS >25) og/eller ved passende billedteknikk, kramper ved hjerneinfarktets start, tegn på intrakraniell blødning vist ved CT-bilde, symptomer på mistenkt subaraknoidal blødning selv ved normalt CT-bilde, tilførsel av heparin i løpet av de foregående 48 timer og en tromboplastintid som overstiger øvre normalverdi, gjennomgått hjerneinfarkt og samtidig diabetes, gjennomgått hjerneinfarkt de siste 3 månedene, trombocytall <100 000/mm<sup>3</sup>, systolisk blodtrykk >185 eller diastolisk blodtrykk >110 mm Hg, eller aggressiv behandling (i.v. farmakoterapi) for å redusere blodtrykket til disse grensene, blodglukose <2,8 mmol/liter eller >22,2 mmol/liter. Alteplase er ikke beregnet til behandling av akutt hjerneinfarkt hos barn <18 år eller eldre >80 år.

**Forsiktighetsregler:** Trombolytisk/fibrinolytisk behandling krever adekvat overvåking. Alteplase skal kun anvendes av leger som har utdanning og erfaring med trombolytisk behandling. Det anbefales at standard gjennopplivningsutstyr og farmakoterapi er tilgjengelig ved all administrering av alteplase. Risikoen for intrakraniell blødning er økt hos eldre pasienter, og en nøye vurdering av risiko/nytte bør gjøres. Begrenset erfaring med behandling av barn og ungdom. Nytt/risiko bør nøye vurderes, særlig hos pasienter med mindre, ferske traumer, f.eks. biopsier, punksjon av større kar, i.m. injeksjoner, ekstern hjertemassasje og ved tilstander med økt blødningsrisiko (som ikke er nevnt under Kontraindikasjoner). Bruk av stive katetre bør unngås. *Akutt hjerteinfarkt og akutt lungeemboli:* Doser >100 mg må ikke gis pga. økt risiko for intrakraniell blødning. Begrenset erfaring med gjentatt administrering. Anafylaktiske reaksjoner forventes ikke. Ved anafylaktisk reaksjon skal infusjonen avbrytes umiddelbart og passende behandling initieres. Nytt/risiko skal vurderes nøye, særlig hos pasienter med systolisk blodtrykk >160 mm Hg. *Akutt hjerneinfarkt:* Må bare gis av lege med utdanning og erfaring i nevrologisk behandling. Spesielle advarsler/tilstander med redusert nytte/risiko: Pasienter med akutt hjerneinfarkt har en betydelig økt risiko for intrakraniell blødning siden blødninger forekommer hovedsakelig innen infarktområdet. Dette gjelder særlig i situasjoner som angitt under Kontraindikasjoner, tilstander som innebærer en høy blødningsrisiko, samt ved små, asymptomatiske aneurismer i cerebrale kar. Pasienter forbehandlet med acetylsalisylsyre kan ha økt risiko for intracerebral blødning, særlig hvis behandlingen med alteplase settes. Dose >0,9 mg alteplase/kg kroppsvekt (maks. 90 mg) må ikke administreres pga. økt risiko for cerebral blødning. Behandlingen bør ikke påbegynnes senere enn 3 timer etter symptomdebut pga. ugunstig nytte/risiko. Blodtrykket bør følges under infusjonen og 24 timer etter. I.v. antihypertensiv behandling anbefales ved systolisk blodtrykk >180 mm Hg eller diastolisk blodtrykk >105 mm Hg. Redusert terapeutisk gevinst hos pasienter med gjennomgått slag eller med kjent, ukontrollert diabetes. Hos pasienter med svært lett hjerneinfarkt, overstiger risikoen den forventede nytten. Pasienter med svært alvorlig hjerneinfarkt har høyere risiko for intracerebral blødning og død, og skal derfor ikke behandles. Pasienter med omfattende infarkt har høyere risiko for dårlig behandlingsresultat, som alvorlige blødninger og død. Hos slike pasienter må nytte/risiko vurderes nøye. Hos slagpasienter reduseres sannsynligheten for et godt behandlingsresultat med økende alder, økt alvorlighetsgrad av infarkt og økt glukosenivå i blodet ved innleggelse. Sannsynligheten for alvorlig invalidisering og død eller relevante intrakranielle blødninger øker uavhengig av behandlingen. *Andre særlige advarsler:* Reperfusion av det infarkttrammede området kan indusere cerebralt ødem i infarktsonen. Pga. økt blødningsrisiko, bør behandling med plateaggregasjonshekkere ikke startes de første 24 timene etter behandling med alteplase.

**Interaksjoner:** Blødningsrisikoen kan øke ved samtidig behandling med kumarinderivater, orale antikoagulantia, plateaggregasjonshekkere, ufraksjonert eller lavmolekylært heparin eller andre substanser som påvirker koagulasjonen (før, under eller i løpet av 24 timer etter behandling med alteplase). Samtidig behandling med ACE-hemmere synes å øke risikoen for anafylaktoid reaksjon. Samtidig bruk av GPIIb/IIIa-antagonister øker blødningsrisikoen.

**Graviditet/Amming:** Risiko ved bruk under graviditet og amming er ikke klarlagt.

**Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Hjerne/kar: Tilbakevendende iskemi/angina, hypotensjon og hjertesvikt/lungeødem, reperfusjonsarytmier (f.eks. arytmier, ekstrasystoler, AV-blokk grad I til fullstendig blokk, atrieflimmer/flutter, bradykardi, takykardi, ventrikkelarytmi, ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer, elektromekanisk dissosiasjon (EMD)). Øvrige: Blødning fra skadede blodkar (f.eks. hematom), blødning ved injeksjonsstedet (f.eks. blødning ved punksjonssted, hematom, blødning ved innstikksted for kateter), redusert blodtrykk. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning (f.eks. mageblødning, blødende magesår, blødning fra rectum, hematemese, melena, blødning i munnen, blødning fra tannkjøttet), kvalme, oppkast. Hjerne/kar: Hjerterestans,

kardiogent sjokk, reinfarkt. Hud: Ekkymoser. Luftveier: Blødning i luftveiene (f.eks. faryngeal hemoragi, epistakse, hemoptyse). Neurologiske: Intrakraniell blødning ved behandling av akutt hjerneinfarkt (f.eks. cerebral blødning, cerebralt hematoma, hemoragisk transformasjon av slag, intrakranielt hematoma, subaraknoidal blødning). Øvrige: Urogenitalblødning (f.eks. hematuri, urinveisløst blødning), behov for blodtransfusjon, økt kroppstemperatur. *Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ):* Gastrointestinale: Retroperitonealblødning (f.eks. retroperitonealt hematoma). Hjerne/kar: Hemoperikard, mitralregurgitasjon, lungeemboli, annen systemisk emboli/cerebral emboli, ventrikulær septumdefekt, embolisme (tromboembolisme) som kan føre til skade i berørte organer. Neurologiske: Intrakraniell blødning ved behandling av akutt hjerteinfarkt og akutt lungeemboli (f.eks. cerebral blødning, cerebralt hematoma, hemoragisk transformasjon av slag, intrakranielt hematoma, subaraknoidalblødning). Øvrige: Hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaktiske reaksjoner (f.eks. allergiske reaksjoner som hudutslett, urticaria, bronkospasme, angioødem, hypotensjon, sjokk eller andre symptomer på allergiske reaksjoner). *Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ):* Øvrige: Blødning i parenkymatøse organer (f.eks. lever, lungene), fettembolisering (kolesterolkristallembolisering) som kan føre til skade i berørte organer. *Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ):* Neurologiske: Hendelser relatert til nervesystemet (f.eks. epileptisk anfall, konvulsjon, afasi, taleforstyrrelser, delirium, «acute brain syndrom», agitasjon, konfusjon, depresjon, psykose), ofte i forbindelse med samtidige iskemiske eller hemoragiske cerebrovaskulære hendelser. Øye: Blødning. Øvrige: Alvorlig anafylaksi. Symptomatisk intracerebral blødning er vanligste bivirkning ved behandling av akutt hjerteinfarkt (opptil 10% av pasientene uten økning av total mortalitet/morbiditet). Død og vedvarende uførhet er rapportert hos pasienter som har hatt slag (inkl. intrakraniell blødning) og andre alvorlige blødningsepisoder. Ved potensiell alvorlig blødning, særlig ved cerebral blødning, må fibrinolytisk behandling avbrytes. Det er imidlertid vanligvis ikke nødvendig å erstatte koagulasjonsfaktorer pga. kort halveringstid og ubetydelig effekt på systemiske koagulasjonsfaktorer. Ovennevnte hjertekomplikasjoner er rapportert som sekvele etter hjerteinfarkt og/eller trombolytisk behandling, og kan være livstruende.

**Overdosering/Forgiftning:** Klinisk signifikant reduksjon av fibrinogen og andre koagulasjonsfaktorer kan forekomme etter overdosering. Etter avsluttet alteplasebehandling er det i de fleste tilfellene tilstrekkelig å avvete fysiologisk nydannelse av koagulasjonsfaktorene. Ved alvorlige blødningskomplikasjoner anbefales infusjon av plasma eller blod. Syntetiske antifibrinolytika administreres hvis det bedømmes nødvendig. Se Giftinformasjonens anbefalinger [B01A D02](#).

**Egenskaper:** *Klassifisering:* Alteplase (human-vevspasminogen-aktivator) er et glykoprotein, som fremstilles ved genteknologisk rekombinant teknikk. Internasjonalt kalles preparatet «recombinant human tissue-type plasminogen activator» (rt-PA).

*Virkningsmekanisme:* Løser opp tromber ved å binde til fibrin og aktiveres, noe som medfører at plasminogen omdannes til plasmin. Høy affinitet til fibrin, men ved anbefalt dosering liten effekt på koagulasjonssystemet for øvrig. Faren for blødningskomplikasjoner er neppe lavere enn ved annen trombolytisk behandling. Fibrinogennivå og andre koagulasjonsparametre reduseres ubetydelig, derfor kan nødvendige operative inngrep gjennomføres kort tid etter at infusjonen er stoppet. Ved slike tilfeller bør fibrinogennivå iakttas. Preparatet har ingen antigene egenskaper. *Halveringstid:* Administreres intravenøst. Plasmahalveringstid ca. 5 minutter. <10% av opprinnelig plasmakonsentrasjon gjenstår 20 minutter etter stopp av infusjonen. *Utskillelse:* Rask, hovedsakelig via leveren.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Rekonstituert oppløsning bør brukes umiddelbart etter tilberedning og er holdbar 8 timer ved 25°C og 24 timer i kjøleskap (2-8°C).

**Andre opplysninger:** *Tilberedning av infusjonsvæske:* Under aseptiske forhold løses et hetteglass tørrsubstans med sterilt vann (10 mg/10 ml, 20 mg/20 ml, 50 mg/50 ml) til en konsentrasjon på 1 mg alteplase/ml. Rekonstituert oppløsning kan fortynnes med steril NaCl 9 mg/ml oppløsning til injeksjon opp til en minimumskonsentrasjon på 0,2 mg/ml alteplase/ml. Ytterligere fortynning med sterilt vann til injeksjonsvæsker eller karbohydratoppløsning, f.eks. glukose, anbefales ikke. For å oppnå endelig konsentrasjon av 1 mg alteplase/ml, skal hele volumet av medfølgende vann til injeksjonsvæske tilsettes hetteglasset med pulver. Det anbefales å bruke overføringskanylen som følger med 20 mg- og 50 mg-pakningen. Til 10 mg-pakningen bør en sprøyte benyttes. Hetteglasset som inneholder pulveret har et negativt trykk. Derfor må overføringskanylen først tilsluttes hetteglasset med oppløsningsmiddel før den andre delen med overføringskanylen tilsluttes hetteglasset med tørrsubstans. Skal ikke blandes med andre legemidler (heller ikke heparin) i samme infusjonsoppløsning eller gis samtidig med andre legemidler gjennom samme venekanylene. Visuell kontroll for partikler og farge bør utføres før administrering. Kun til engangsbruk, ubrukt oppløsning skal kastes.

**Pakninger og priser:** **10 mg:** 1 sett (hettegl.) kr 1300,40. **20 mg:** 1 sett (hettegl.) kr 1939,60. **50 mg:** 1 sett (hettegl.) kr 4205,20.

## Tenecteplase (Metalyse®), Boehringer Ingelheim) Fellekatalogtekst

**PULVER OG VÆSKE TIL INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 10 000 U:** *Hvert sett inneh.:* I) Hetteglass: Tenecteplase 10 000 U (50 mg), L-arginin, fosforsyre, polysorbat 20. II) Engangssprøyte: Vann til injeksjonsvæsker 10 ml.

**Indikasjoner:** Trombolytisk behandling for voksne ved mistanke om akutt hjerteinfarkt (AMI) med vedvarende ST-hevning eller nylig venstre grenblokk, innen 6 timer fra symptomdebut.

**Dosering:** Metalyse skal forskrives av lege med erfaring med trombolytisk behandling og med utstyr til å monitorere behandlingen. Behandlingen skal starte så raskt som mulig etter symptomdebut. Preparatet bør doseres på bakgrunn av kroppsvekt, med en maks. dose på 10 000 enheter (50 mg). Antall ml oppløsning som kreves for å tilføre korrekt dose kan beregnes ut fra følgende tabell:

Kroppsvekt (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volum av rekonstituert oppløsning (ml)
<60	6000	30	6
60-<70	7000	35	7
70-<80	8000	40	8
80-<90	9000	45	9
≥90	10000	50	10

Dosen administreres som 1 i.v. bolusinjeksjon i løpet av ca. 10 sekunder. En allerede innlagt venekanylene skal kun benyttes for tilførsel av tenecteplase i 0,9% natriumkloridoppløsning. Preparatet er ikke blandbart med dekstroseoppløsning. Ingen andre legemidler skal tilsettes injeksjonsoppløsningen. Tenecteplase er ikke anbefalt til barn <18 år pga. manglende data vedrørende sikkerhet og effekt. *Supplerende behandling:* Antitrombotisk tilleggsterapi med platehemmere og antikoagulantia bør administreres iht. gjeldende retningslinjer for behandling av pasienter med hjerteinfarkt og ST-elevasjon. Ufraksjonert heparin og enoksaparin har vært brukt som antitrombotisk tilleggsterapi i kliniske studier. Acetylsalisylsyre bør initieres snarest mulig etter symptomdebut og fortsettes som livslang behandling, hvis ikke kontraindisert.

**Kontraindikasjoner:** Må ikke gis til pasienter som tidligere har hatt anafylaktisk (livstruende) reaksjon overfor noen av innholdstoffene eller gentamicin (rest fra fremstillingsprosessen). Dersom behandling med Metalyse likevel er påkrevd, må gjenopplivningstiltak kunne iverksettes umiddelbart ved behov. Signifikant blødningsforstyrrelse, enten pågående eller i løpet av de siste 6 måneder. Samtidig peroral antikoagulasjonsbehandling (INR >1,3). Tidligere skader i sentralnervesystemet (f.eks. neoplasme, aneurisme, intrakraniell eller spinal kirurgi). Kjent, medfødt hemoragisk diatese. Alvorlig ukontrollert hypertensjon. Omfattende kirurgiske inngrep, biopsi av parenkymvev, eller signifikant traume i løpet av de siste 2 måneder (inkl. ethvert traume i forbindelse med det pågående hjerteinfarkt). Nylig hode- eller kranieskade. Langvarig kardiopulmonal resuscitering (>2 minutter)

i løpet av de siste 2 ukene. Akutt perikarditt og/eller subakutt bakteriell endokarditt. Akutt pankreatitt. Betydelig nedsatt leverfunksjon inkl. leversvikt, cirrhose, portahypertensjon (øsofagusvaricer), aktiv hepatitt. Aktivt peptisk ulcus. Arteriell aneurisme eller kjent arteriovenøs malformasjon. Neoplasme med økt blødningsrisiko. Tidligere hjerneblødning eller slag av ukjent opprinnelse. Kjent hjerneinfarkt eller forbigående iskemisk attack (TIA) siste 6 måneder. Demens.

**Forsiktighetsregler:** Samtidig bruk av heparin kan bidra til blødninger. Da fibrin løses opp kan blødning fra nylig punkterte kar forekomme. Behandlingen krever derfor nøye tilsyn med alle mulige blødningspunkter (innstikksteder for katetre, arterie- og venepunksjoner, operasjonssår og nålestikksteder). Bruk av stive kateter så vel som i.m. injeksjoner og unødvendig håndtering av pasienten bør unngås. Hvis alvorlige blødninger oppstår, særlig hjerneblødning, skal samtidig heparinbehandling avsluttes umiddelbart. Tilførsel av protamin bør overveies hvis heparin er gitt <4 timer før blødningen begynte. Hos pasienter som ikke svarer på slike tiltak, kan varsom behandling med transfusjoner være indisert. Transfusjon av kryopresipitat, fersk frosset plasma og trombocytter bør overveies på bakgrunn av kliniske og laboratoriemessige vurderinger etter hver tilførsel. Fibrinogennivået bør være 1 g/liter ved kryopresipitatinfusjon. Antifibrinolytiske legemidler er tilgjengelige som et siste alternativ. Risikoen ved tenecteplasebehandling kan være økt og må vurderes nøye mot forventede fordeler av behandlingen i følgende situasjoner: Systolisk blodtrykk >160 mm Hg, cerebrovaskulær sykdom, nylig gjennomgått gastrointestinal eller urogenital blødning (siste 10 dager), høy sannsynlighet for tromber i venstre hjertehalvdel (f.eks. mitralstenose med atrieflimmer), nylig gitt i.m. injeksjon (siste 2 dager), høy alder (>75 år), lav kroppsvekt (<60 kg). Koronar trombolyse kan føre til reperfusionsarytmier. Det er anbefalt at antiarytmisk behandling av bradykardi og/eller ventrikulær takyarytmi (pacemaker, defibrillator) er tilgjengelig når tenecteplase administreres. Samtidig bruk av GPIIb/IIIa-antagonister øker blødningsrisikoen. Da det ikke foreligger erfaring med gjentatt behandling med tenecteplase kan dette ikke anbefales. Forsiktighet ved dosering til personer med kjent overfølsomhet (utenom anafylaktisk reaksjon) overfor noen av innholdsstoffene eller gentamycin (se Kontraindikasjoner). Skulle en anafylaktoid reaksjon oppstå, må behandlingen umiddelbart avsluttes og annen nødvendig behandling iverksettes. Under ingen omstendigheter må behandling gjentas før hemostatiske faktorer som fibrinogen, plasminogen og alfa<sub>2</sub>-antiplasmin er kartlagt.

**Interaksjoner:** Legemidler som påvirker koagulasjonen eller som endrer trombocytffunksjonen (f.eks. tiklopidin, klopidogrel, lavmolekylært heparin) kan øke risikoen for blødning før, under og etter behandling med tenecteplase.

**Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Erfaring mangler. Siden dyrestudier har vist høy risiko for vaginalblødning, sannsynligvis fra placenta, og spontan abort, bør fordelene av behandlingen vurderes mot den potensielle risiko som kan forverre en akutt, livstruende situasjon. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Morsmelk bør ikke brukes de første 24 timer etter trombolysebehandling.

**Bivirkninger:** Blødninger, hovedsakelig overflattisk blødning på injeksjonsstedet, er vanlig. Ekkymoser blir ofte observert, men krever vanligvis ingen spesielle tiltak. Død og vedvarende nedsatt funksjonsevne er rapportert hos pasienter som har fått slag (også intrakraniell blødning) og andre alvorlige blødningsepisoder. *Svært vanlige (≥1/10):* Hjerne/kar: Hemoragi. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning (f.eks. mageblødning, blødende magesår, blødning fra rektum, hematemese, melena, blødning i munnen). Hud: Ekkymose. Luftveier: Neseblødning. Nyre/urinveier: Urogenitalblødning (f.eks. hematuri, urinveisblødning). *Øvrige:* Blødning fra injeksjonsstedet. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Retroperitonealblødning (f.eks. retroperitonealt hematom). Hjerne/kar: Reperfusionsarytmier (f.eks. asystole, tiltagende idioventrikulær arytmi, ekstrasystoler, atrieflimmer, AV-blokk grad 1 til fullstendig blokk, bradykardi, takykardi, ventrikkelarytmi, ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi) forekommer i nær tidmessig sammenheng til tenecteplasebehandling. Kan føre til hjertestans, være livstruende og kreve konvensjonell antiarytmibehandling. Nevrologiske: Intrakraniell hemoragi (f.eks. cerebral blødning, cerebralt hematom, hjerneblødning, hemoragisk transformasjon av slag, intrakranielt hematom, subaraknoidalblødning) inkl. assosierte symptomer som somnolens, afasi, hemiparese, konvulsjon. *Øye:* Blødning i øyet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hjerne/kar: Perikardial hemoragi. Emboli (tromboembolisering). Immunsystemet: Anafylaktoid reaksjon (inkl. utslett, urticaria, bronkospasme, larynxødem). Luftveier: Pulmonalhemoragi. *Undersøkelser:* Redusert blodtrykk. *Ukjent:* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast. *Undersøkelser:* Økt kroppstemperatur. *Øvrige:* Fettemboli som kan føre til konsekvenser i de berørte organer. Følgende hendelser er rapportert i forbindelse med akutt hjerneinfarkt og/eller trombolytisk behandling: *Svært vanlige (≥1/10):* Hypotensjon, forstyrrelser i puls og hjerterytme, angina pectoris. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Tilbakevendende iskemi, hjertesvikt, myokardinfarkt, kardiogent sjokk, perikarditt, lungeødem. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjertestans, mitralinsuffisiens, perikard effusjon, venetrombose, hjertetamponade, hjerteruptur. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Lungeemboli. Disse kardiovaskulære hendelsene kan være livstruende og føre til døden.

**Overdosering/Forgiftning:** Økt risiko for blødning. Ved alvorlig og langvarig blødning bør substitusjonsbehandling vurderes (plasma, trombocytter).

**Egenskaper:** *Klassifisering:* Rekombinant fibrin-spesifikk plasminogenaktivator (PA) utviklet fra kroppseget t-PA ved modifikasjoner på tre steder i proteinstrukturen. *Virkningsmekanisme:* Binder seg til fibrin-komponenten av tromben og konverterer selektivt trombebundet plasminogen til plasmin, som nedbryter trombens fibrinmatriks. Tenecteplase har en høyere fibrin-spesifisitet og større motstand mot inaktivering av PAI-1 enn kroppseget t-PA. *Halveringstid:* Den initiale, dominerende halveringstid er 24 minutter. Terminal halveringstid er 129 minutter. *Metabolisme:* Nedbrytes til små peptider i leveren.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Preparatet bør brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis oppløsningen ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid under bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2-8°C.

**Andre opplysninger:** Pulveret løses opp med innholdet i den medfølgende sprøyten. Bruksanvisning er vedlagt pakningen. Rekonstituert oppløsning er fargeløs til svak gul. Kun klare oppløsninger uten partikler skal anvendes. Skal ikke gis i en kanyle som inneholder dekstrose. Ubrukt oppløsning skal kastes.

**Pakninger og priser:** 1 sett (hettegl. + ferdigfylt sprøyte) kr 10286,10.

# **The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial**

## **NOR-TEST**

**Randomised Trial of Tenecteplase vs. Alteplase for  
Recanalisation in Acute Ischemic Stroke**

**A Norwegian Stroke Research Co-operation Project**

#

## **Appendix 2**

**DOSAGE**

**Alteplase**

**Tenecteplase**



## Doserings skjema for Actilyse<sup>®</sup> / 250 ml NaCl

Dose = 0,9 mg / kg. Maksimaldose 90 mg. Konsentrasjon 1 mg/ml.

Hetteglass I: 50 mg sterilt vann // Hetteglass II: 50 mg tPA

Overføringskanylen først i glasset med vann, deretter i glasset med tPA

**Bolus:** 10% av dosen gis ufortynnet iv over ca. 1 minutt

**Infusjon:** 90% av dosen settes inn i en pose 250 ml NaCl 0,9% og gis over en time.

Når posen er tom, etterskylles med ny pose 100 ml NaCl på samme hastighet.

Når etterskyllingen har gått i 10 minutter lar man resten gå raskt inn.

Kropps- vekt kg	Total dose tPA mg	10% iv bolus ufortynnet ml	90% iv infusjon	
			i 250 ml NaCl 0,9% ml	pumpehastighet ml / time
40	36	4	32	282
42	38	4	34	284
44	40	4	36	286
46	41	4	37	287
48	43	4	39	289
50	45	5	40	290
52	47	5	42	292
54	49	5	44	294
56	50	5	45	295
58	52	5	47	297
60	54	5	49	299
62	56	6	50	300
64	58	6	52	302
66	59	6	53	303
68	61	6	55	305
70	63	6	57	307
72	65	6	59	309
74	67	7	60	310
76	68	7	61	311
78	70	7	63	313
80	72	7	65	315
82	74	7	67	317
84	76	8	68	318
86	77	8	69	319
88	79	8	71	321
90	81	8	73	323
92	83	8	75	325
94	85	8	77	327
96	86	9	77	327
98	88	9	79	329
≥ 100	90	9	81	331

### Doserings skjema for Actilyse<sup>®</sup> / 100 ml NaCl

Dose = 0,9 mg / kg. Maksimaldose 90 mg. Konsentrasjon 1 mg/ml.

Hetteglass I: 50 mg sterilt vann // Hetteglass II: 50 mg TPA

Overføringskanylen først i glasset med vann, deretter i glasset med tPA

**Bolus:** 10% av dosen gis ufortynnet iv over ca. 1 minutt

**Infusjon:** 90% av dosen settes inn i en pose 100 ml NaCl 0,9% og gis over en time.

Posen har plass til max.dosen, men man må slippe ut luft.

Når posen er tom, etterskylles med ny pose 100 ml NaCl på samme hastighet.

Når etterskyllingen har gått i 10 minutter lar man resten gå raskt inn.

Kroppsvekt kg	Total dose mg = ml	Bolus ml	Infusjon ml	Pumpehastighet ml/t
40	36	4	32	132
42	38	4	34	134
44	40	4	36	136
46	41	4	37	137
48	43	4	39	139
50	45	5	40	140
52	47	5	42	142
54	49	5	44	144
56	50	5	45	145
58	52	5	47	147
60	54	5	49	149
62	56	6	50	150
64	58	6	52	152
66	59	6	53	153
68	61	6	55	155
70	63	6	57	157
72	65	6	59	159
74	67	7	60	160
76	68	7	61	161
78	70	7	63	163
80	72	7	65	165
82	74	7	67	167
84	76	8	68	168
86	77	8	69	169
88	79	8	71	171
90	81	8	73	173
92	83	8	75	175
94	85	8	77	177
96	86	9	77	177
98	88	9	79	179
≥100	90	9	81	181

### Doserings skjema for Metalyse®

Dose ≈ 0,4 mg/kg. Maksimaldose 40 mg. Konsentrasjon 5 mg/ml (1000 u/ml)

Hetteglass: Tenecteplase 10.000 U (50 mg)

Engangssprøyte: Vann 10 ml til injeksjonsvæske

**Bolus:** Dosen gis iv over ca. 10 sekunder

Etterskyl venekanylen med 20 ml NaCl 0,9%

Kroppsvekt kg	Tenecteplase U	Tenecteplase mg	Bolus ml
40	3200	16	3,2
42	3400	17	3,4
44	3500	18	3,6
46	3700	18	3,6
48	3800	19	3,8
50	4000	20	4,0
52	4200	21	4,2
54	4300	22	4,4
56	4500	22	4,4
58	4600	23	4,6
60	4800	24	4,8
62	5000	25	5,0
64	5200	26	5,2
66	5300	26	5,2
68	5400	27	5,4
70	5600	28	5,6
72	5800	29	5,8
74	5900	30	6,0
76	6100	30	6,0
78	6200	31	6,2
80	6400	32	6,4
82	6600	33	6,6
84	6700	34	6,8
86	6900	34	6,8
88	7000	35	7,0
90	7200	36	7,2
92	7400	37	7,4
94	7600	38	7,6
96	7600	38	7,6
98	7800	39	7,8
≥100	8000	40	8,0

# **The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial**

## **NOR-TEST**

**Randomised Trial of Tenecteplase vs. Alteplase for  
Recanalisation in Acute Ischemic Stroke**

**A Norwegian Stroke Research Co-operation Project**

#

## **Appendix 3**

**ASPECTS**

**Modified Rankin Scale**

**SAE Report Form**

# ASPECT Scoring

## Norwegian Tenecteplase Trial

### NOR-TEST

Patient

Dato

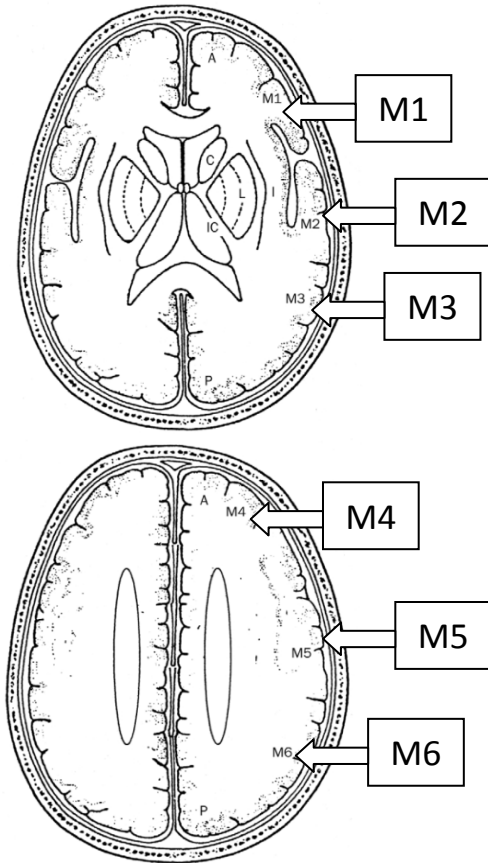
Kl.

CT<sub>0</sub>  CT<sub>24</sub>  MR<sub>24</sub>

Klinisk lesjon hø  ve

Hyperdens arterietegn ACM<sub>1</sub>  ACM<sub>2</sub>  ACA  ACP

Infarktforandringer (hypodensitet/ødem)



Infarktforandringer?

Ja nei

Ncl. Caudatus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
Ncl. Lentiforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Capsula interna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
insula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
M1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
M2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6
M3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7
M4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8
M5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
M6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10
Total score	<input type="text"/>		

Hemorragisk transformasjon?

Ja nei

Små petekier langs infarktkanten	HI 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konfluerende petekiale blødninger uten masseeffekt	HI 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blødning <30% av infarktområdet med lett masseeffekt	Ph 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blødning >30% av infarktområdet med tydelig masseeffekt	PH 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PH lokalisert fjernt (remote) fra infarktområdet	PHr 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Modifisert Rankin Scale

## Norwegian Tenecteplase Trial

### NOR-TEST

Patient

Dato

Kl.

Score

<b>0</b>	Ingen symptomer og ingen begrensninger i dagliglivet
<b>1</b>	Lette symptomer, men i stand til å utføre alle vanlige aktiviteter <i>"Er det problemer med å lese/skrive, snakke eller finne riktige ord, problemer med balanse, synsproblemer, nummenhet, svakhet, vanskeligheter med å svelge, eller andre symptomer som følge av slaget?"</i>
<b>2</b>	Begrensninger i sosiale aktiviteter, men uavhengig i ADL <i>"Er det endring i arbeidsevne eller evne til å ta seg av andret?" "Er det endring i evnen til å delta i tidligere sosiale aktiviteter eller fritidsaktiviteter?" "Har han/hun problemer i samvær eller er blitt isolert?"</i>
<b>3</b>	Har behov for noe hjelp (instrumental ADL), men kan gå uten hjelp <i>"Er det nødvendig med hjelp til å lage et enkelt måltid, gjøre husarbeid, passe på penger, gjøre innkjøp eller reise med buss, bil nær hjemmet?"</i>
<b>4</b>	Kan ikke gå uten hjelp, trenger hjelp i daglige aktiviteter (basic ADL), men trenger ikke kontinuerlig oppfølging og hjelp <i>"Er det nødvendig med hjelp til spising, daglig hygiene, bruk av toalettet, eller å gå?"</i>
<b>5</b>	Sengeliggende, inkontinent, avhengig av kontinuerlig hjelp <i>"Trenger pasienten kontinuerlig pleie og omsorg?"</i>
<b>6</b>	Død

**The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial (NOR-TEST)**

# TELEFAX

Randomised Trial of Tenecteplase vs. Alteplase for Recanalisation in Acute Ischemic Stroke  
EudraCT number 2011-005793-33

## ADVERSE EVENTS FORM

SAE rapporteres <24 timer til Fax nr. 55 97 51 64 eller pr. e-post [nalo@helse-bergen.no](mailto:nalo@helse-bergen.no) til Nicola Logallo, Senter for Nevrovaskulære Sykdommer, Neurologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

**Fax nr. 55 97 51 64**

Dato:

v/ Nicola Logallo MD PhD

Senter nr.

Pasient Nr.

TNK  tPA

**Hemoragisk transformasjon**

Dato påvist

Kl.

- Hemoragisk infarkt HI-1
- Hemoragisk infarkt HI-2
- Parenkymatøs blødning PH-1
- Parenkymatøs blødning PH-2
- Parenkymatøs fjernblødning PH-r

Beskriv hendelsen/bivirkningen

**Død**

Dato

Kl.

- Intrakranial blødning (transformasjon)
  - Hjerneinfarkt
  - Kardial årsak
  - Annen årsak
- \_\_\_\_\_

**Andre bivirkninger**

- \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Sign

## Assessment of adverse events

### SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)

Serious adverse drug reaction that is unexpected or for which the development is uncommon (unexpected issue) observed during a clinical trial and for which there is a relationship with the experimental drug, whatever the tested drug or its comparator.

- Melding om SUSAR sendes til Statens legemiddelverk (SLV) på CIOMS-skjema med kopi til studieledelsen.  
Se <http://www.cioms.ch/form/cioms.pdf>
- Se <http://www.legemiddelverket.no> : Statens legemiddelverk / Helsepersonell / Lover, regelverk og rundskriv / Forskrifter / Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker 2010-10-30
- Se <http://www.lovddata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20091030-1321.html>

### SAE (Serious Adverse Event)

Adverse event

- leading to OR
- are life-threatening OR
- result in hospitalisation (or a prolongation of it) OR
- cause important or long-lasting handicap/disability OR
- cause congenital abnormality or malformation

### AE (Adverse Event)

Any noxious event occurring, though not necessarily related to the treatment.



# **The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial**

## **NOR-TEST**

**Randomised Trial of Tenecteplase vs. Alteplase for  
Recanalisation in Acute Ischemic Stroke**

**A Norwegian Stroke Research Co-operation Project**

#

## **Appendix 4**

**Power calculations**

## Power calculations for Excellent recovery (mRS 0-1) 90 days

<u>Historical</u>	<u>% 0-3 h</u>	<u>% 3-4.5 h</u>	
SITS (n=10231 / n=541)	40	41	
Pooled tPA (n=463)	42		
Bergen NORSTROKE (n=134)	40		
			<b>pooled</b>
<b>Parsons 2012</b> (0-6 <sup>h</sup> ) (TNK 0.25 + 0.1 mg/kg)	<b>alteplase</b>	<b>tenecteplase</b>	<b>P value</b>
Excellent outcome (mRS 0-1) 90 days, n (%)	10 (40)	27 (54)	0.25
Good outcome (mRS 0-2) 90 days, n (%)	11 (44)	36 (72)	0.02
Any parenchymal hemorrhage	5 (20)	3 (6)	0.11
Symptomatic intracranial hemorrhage	3 (12)	2 (4)	0.33

**Selection:** Selection criteria enhanced the power of the study to detect a difference in efficacy. One cannot extrapolate results to the majority of patients who are eligible for thrombolysis.

**Time window:** 0-6 hours weakens the results, but results are still similar to tPA 0-4.5 hours.

**Dose response:** The higher dose of TNK (0.25 mg/kg) was superior to the lower dose (0.1 mg/kg) for all imaging and clinical efficacy outcomes, i.e. a dose-response.

### NOR-TEST compared with Parsons 2012

Extending thrombolysis to all patients will dilute/reduce positive results compared with Parsons

Reducing time window 0-4.5 may increase the effect compared with Parsons

Increasing dose to 0.4 mg/kg will increase the effect compared with Parsons

### Basis for power calculation

Excellent outcome at 90 days with alteplase (SITS)	41 %
Excellent outcome at 90 days with alteplase (Bergen NORSTROKE)	40 %
Excellent outcome at 90 days with tenecteplase (Parsons)	54 %
Excellent outcome at 90 days with alteplase ( <b>NOR-TEST estimate</b> )	40 %
Excellent outcome at 90 days with tenecteplase ( <b>NOR-TEST estimate</b> )	49 %

### NOR-TEST sample size

NOR-TEST aims at detecting a 9 % higher percentage excellent outcome with tenecteplase vs. alteplase, i.e. NOR-TEST total sample 954 patients (477 in each treatment group).

