

Istruttoria relativa all'uso del farmaco Tenecteplase verso Alteplase

04/03/2026

Quesito

In quali casi il nuovo farmaco tenecteplase approvato per il trattamento dell'ictus ischemico può essere preferito alla terapia standard con alteplase?

Farmaco

Tenecteplase METALYSE

PREMESSA

L'ictus ischemico rappresenta una delle principali cause di mortalità e disabilità nella popolazione adulta, con un impatto rilevante sui servizi sanitari e sul tessuto socio-economico del Paese. Nella Regione Lazio, il miglioramento della tempestività diagnostica, l'accesso uniforme ai trattamenti di riperfusione e il potenziamento della rete tempo-dipendente costituiscono priorità strategiche per ridurre la variabilità assistenziale e garantire esiti clinici ottimali.

Alcune stroke unit della Regione Lazio hanno chiesto la completa sostituzione dell'alteplase con il tenecteplase sostenendo che vi siano evidenze sufficienti per sostituire il trattamento fino ad oggi fatto con alteplase con il nuovo medicinale. Il rapporto costo/indicazione terapeutica è sfavorevole per il tenecteplase e l'AIFA non ha chiarito, nella sua autorizzazione in commercio, quali tipologie di pazienti possa avere un maggior vantaggio dall'uso del nuovo farmaco.

La CoReFa nella seduta del 14/01/2026 ha deciso quindi di condurre un'istruttoria che verificasse le attuali prove di efficacia disponibili e le raccomandazioni ufficiali a livello nazionale ed internazionale.

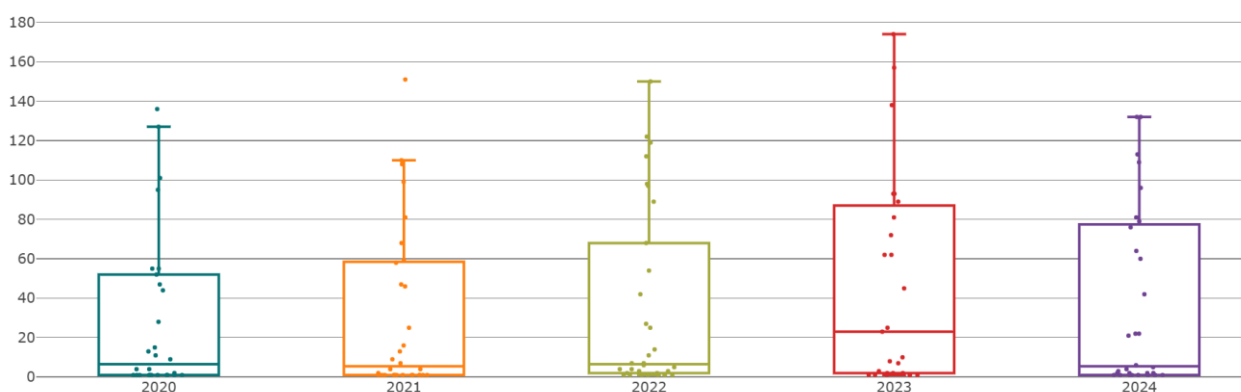
ANALISI DEL FABBISOGNO TERAPEUTICO E DELLE PROVE DI EFFICACIA

Nella Regione Lazio il volume di ricoveri per ictus ischemico con trombolisi è monitorato nell'ambito del progetto PREVALE con periodicità annuale e con un livello di analisi per struttura.

Le fonti informative si basano sul sistema Informativo Ospedaliero (SIO). Gli intervalli di osservazione tengono conto delle dimissioni dal 1° gennaio 2020 al 31 dicembre 2024. I criteri di eleggibilità sono: tipo assistenza - acuti; modalità ricovero - ordinario; Sede struttura di ricovero - regione Lazio; Codici ICD-9-CM nel ricovero indice - diagnosi principale di ictus ischemico (433.x1, 434.x1, 436) e trombolisi (modalità 2, 3 e 4 nel campo trombolisi della SDO XL). I criteri di esclusione: ricoveri con diagnosi di ictus emorragico (codici ICD-9-CM 430, 431, 432.X in qualsiasi campo diagnosi).

STRUTTURA	COMUNE - tutti	ASL - tutti	N (n/N)
Lazio			1084
A.O. S. Camillo	Roma	ASL RM 3	132
A.O.U.U. Tor Vergata	Roma	ASL RM 2	132
A.O.U.U. Umberto I	Roma	ASL RM 1	113
Osp. S. Maria Goretti	Latina	ASL LATINA	109
A.O.U.U. S. Andrea	Roma	ASL RM 1	96
Osp. Di Belcolle	Viterbo	ASL VITERBO	81
Pol.U. A. Gemelli	Roma	ASL RM 1	79
Osp. F. Spaziani	Frosinone	ASL FROSINONE	76
A.O. S. Giovanni Addolorata	Roma	ASL RM 1	64
Nuovo Ospedale dei Castelli	Ariccia	ASL RM 6	60
Osp. S. Eugenio	Roma	ASL RM 2	42
Pol.U. Campus Biomedico	Roma	ASL RM 2	22
Osp. S. Camillo De Lellis	Rieti	ASL RIETI	22

ICTUS: NUMERO TRATTAMENTI DI TROMBOLISI



Nel trattamento dell'ictus ischemico acuto, le terapie trombolitiche rappresentano uno degli interventi più efficaci per ripristinare rapidamente il flusso cerebrale e limitare il danno neurologico. Attualmente, due farmaci rivestono un ruolo centrale nella pratica clinica: alteplase, lo standard consolidato da oltre due decenni, e tenecteplase, molecola più recente che sta emergendo come alternativa grazie alle sue caratteristiche farmacologiche e alla somministrazione semplificata in bolo

unico. In questo ambito sono state analizzate le prescrizioni di queste terapie soprattutto in una logica che aiuti a capire quale sia la collocazione più appropriata delle due alternative terapeutiche.

Struttura Utilizzatrice	Alteplase ACTILYSE – costo medio unitario euro 290		Tenecteplase METALYSE – costo medio unitario euro 877	
	Quantità (N. UP)	Spesa Dichiarata IVA Incl.	Quantità (N. UP)	Spesa Dichiarata IVA Incl.
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea	734	199.661,25	2	1.765,10
Presidio Ospedaliero Nord	257	70.279,37		
Policlinico Umberto I	239	62.103,80		
Po Unificato: Frosinone - Alatri	238	70.408,37	3	2.626,21
Az. Osp. San Camillo-Forlanini	231	71.149,88		
Ospedale Santa Rosa	205	65.094,93	1	882,55
Ospedale S. Eugenio	199	57.964,27		
Az. Osp. Univ. Policlinico Tor Vergata	176	47.326,82		
Ospedale Dei Castelli	161	45.053,92	1	886,04
Azienda Osp. S.Giovanni/Addolorata Roma	152	47.219,42	1	882,55
Polo Ospedaliero Unico Integrato	104	31.367,39	3	2.647,66
Polo Ospedaliero	59	19.410,24	1	882,55
Ospedale G. B. Grassi	49	14.692,88		
Presidio Ospedaliero San Filippo Neri	47	14.558,34		
Presidio Ospedaliero Sud	46	13.925,68		
Ospedale S. Giovanni Evangelista (Tivoli)	40	16.189,80		
Ospedale. Anzio-Nettuno	39	11.762,90	5	4.428,34
Alfredo Fiorini Terracina	34	9.069,03	1	882,55
Ospedale S. Scolastica Cassino	31	11.205,83	3	2.566,14
Polo Ospedaliero Santo Spirito	29	7.494,03		
Ospedale Sandro Pertini	26	6.053,91		
Ospedale Civile S.S.Trinita` N.Sede Sora	21	5.818,27	2	1.642,53
Ospedale Civile Coniugi Bernardini	18	7.285,41	1	882,55
Ospedale.'Paolo Colombo' Velletri	17	4.869,64	2	1.770,74
Ospedale San Paolo	15	5.623,90		
Ospedale L.Parodi Delfino	12	4.856,94	4	3.530,21
Ospedale Di Civitacastellana	6	2.428,27	1	882,55
Inmi 'L.Spallanzani' - Irccs	5	2.023,63		
San Giovanni Di Dio Fondi	5	2.023,62	1	882,55
Ifo - Istituto Regina Elena	4	1.585,49		
Ospedale. S.Sebastiano Frascati	4	1.618,90	2	1.771,51
Ospedale S. Eugenio	2	585,66		
Asl Latina	1	181,32		
Ospedale A. Angelucci			1	882,55
Totale	3.206	930.893,09	35	30.694,89

Il **Tenecteplase** è un attivatore del plasminogeno ricombinante, simile all'alteplase ma con un'emivita più lunga, una maggiore specificità per la fibrina e una maggiore resistenza all'inibizione da parte degli inibitori dell'attivatore del plasminogeno. È indicato negli adulti per il trattamento trombolitico dell'ictus ischemico acuto (AIS) entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi e dopo avere escluso la presenza di emorragia intracranica.

La somministrazione avviene tramite un'unica iniezione endovenosa in bolo. La sostituzione di tre amminoacidi rispetto all'alteplase conferisce una emivita più lunga e permette una somministrazione attraverso un bolo unico evitando l'infusione associata all'utilizzo di alteplase.

In data 18 giugno 2025 l'AIFA ha approvato la rimborsabilità del *Tenecteplase* quale ulteriore trattamento nell'ictus ischemico (entro le 4,5 ore dall'esordio) affiancandolo al farmaco di riferimento Alteplase utilizzato dal 2024 nel trattamento di emergenza dell'ictus ischemico (entro 4,5 ore dall'esordio).

Le recenti Linee guida proposte dalla ISA-AII-Italian Stroke Association - non ancora approvate dall'Istituto Superiore di Sanità - fanno un'ampia analisi degli studi di efficacia e sicurezza dei medicinali raccomandati per pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi di gravità lieve moderata. Tenendo conto degli studi registrativi e delle successive metanalisi che permettono anche delle comparazioni indirette tra le diverse opzioni terapeutiche si evidenzia la **non inferiorità** di efficacia del *tenecteplase* rispetto all'*alteplase*, con una più facile modalità di somministrazione e una maggior durata d'azione, particolarmente utile nei pazienti che devono essere trasferiti in altre strutture, per l'esecuzione della trombectomia. In particolare, come riportato nella sintesi 34 delle stesse linee guida - *i dati di letteratura mostrano che in pazienti adulti con ictus ischemico acuto entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi di gravità lieve moderata, il trattamento con tenecteplase e.v. non si è dimostrato superiore al trattamento con r-TPA e.v. in termini di efficacia e ha presentato un profilo di sicurezza simile. La dose di tenecteplase con il miglior profilo di sicurezza ed efficacia è risultata quella di 0,25 mg/Kg.*

Le raccomandazioni proposte dall'Italian Stroke Association fanno comunque riferimento a quelle sviluppate dall'European Stroke Organisation. Poiché queste ultime seguono in modo preciso la metodologia GRADE vengono qui sotto riportate le raccomandazioni europee.

Pazienti con ictus ischemico acuto con durata <4,5 ore.

- Per i pazienti con ictus ischemico acuto di durata inferiore a 4,5 ore che sono idonei alla trombolisi endovenosa, il tenecteplase 0,25 mg/kg può essere utilizzato come alternativa sicura ed efficace all'alteplase 0,9 mg/kg.

Qualità dell'evidenza: moderata

Forza della raccomandazione: forte

- Per i pazienti con ictus ischemico acuto di durata inferiore a 4,5 ore che sono idonei alla trombolisi endovenosa, si raccomanda di non utilizzare tenecteplase alla dose di 0,40 mg/kg.

Qualità dell'evidenza: bassa

Forza della raccomandazione: forte contro l'intervento

- Per i pazienti con ictus ischemico acuto di durata inferiore a 4,5 ore, trattati in fase pre-ospedaliera con un'unità mobile per il trattamento dell'ictus e idonei alla trombolisi endovenosa, si suggerisce tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto ad alteplase 0,90 mg/kg per aumentare il tasso di riperfusione precoce e ridurre il tempo che intercorre tra l'imaging e l'inizio del trattamento.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: debole

Pazienti con ictus ischemico acuto con durata <4,5 ore da occlusione dei grandi vasi

- Per i pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grandi vasi di durata inferiore a 4,5 ore che sono idonei alla trombolisi endovenosa, si raccomanda tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto ad alteplase 0,9 mg/kg. La trombolisi endovenosa non deve ritardare la trombectomia meccanica.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte

Pazienti con ictus al risveglio o insorgenza sconosciuta

- Per i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio dal sonno o ictus ischemico acuto di insorgenza sconosciuta selezionati senza imaging cerebrale diverso dalla TC semplice, raccomandiamo di non eseguire la trombolisi endovenosa con tenecteplase 0,25 mg/kg al di fuori del contesto di una sperimentazione clinica.

Qualità dell'evidenza: bassa

Forza della raccomandazione: forte contro l'intervento

- Per i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio dal sonno o ictus ischemico acuto di insorgenza sconosciuta e che sono idonei alla trombolisi endovenosa, permane l'incertezza sui potenziali benefici e rischi del tenecteplase rispetto all'alteplase.

Qualità delle prove: molto bassa.

Forza della raccomandazione: NA.

Le raccomandazioni delle Linee guida vengono infine così sintetizzate:

Le persone che subiscono un ictus causato da un coagulo che ostruisce i vasi sanguigni nel cervello possono essere trattate mediante l'iniezione, in una vena del braccio, di farmaci in grado di dissolvere il coagulo: una procedura chiamata trombolisi endovenosa. La trombolisi endovenosa avviata entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi dell'ictus favorisce la dissoluzione dei coaguli nel cervello e consente un miglioramento dei sintomi. Il farmaco trombolitico più utilizzato nei pazienti con ictus è l'alteplase. Tuttavia, esiste un trombolitico più recente chiamato tenecteplase. La tenecteplase è utilizzata per trattare l'infarto miocardico e negli ultimi anni ha suscitato crescente interesse tra i medici che si occupano di ictus. La dose di tenecteplase impiegata per trattare le persone con ictus viene calcolata in base al peso corporeo in chilogrammi. Questo documento fornisce raccomandazioni sull'uso della tenecteplase al posto dell'alteplase nel trattamento dei pazienti con ictus.

1. La tenecteplase alla dose di 0,25 mg/kg è sicura ed efficace quanto l'alteplase per il trattamento dei pazienti che si presentano con sintomi di ictus entro 4,5 ore. Ciò vuol dire che il tenecteplase in questa condizione NON possiede al momento dati di superiorità rispetto all'alteplase
2. La tenecteplase NON deve essere utilizzata a dosi superiori per il trattamento dell'ictus.
3. La tenecteplase alla dose di 0,25 mg/kg potrebbe essere superiore all'alteplase nei pazienti trattati in un'ambulanza specializzata in grado di eseguire imaging cerebrale.
4. I pazienti con ictus dovuto a un coagulo in una grande arteria cerebrale dovrebbero essere trattati con tenecteplase alla dose di 0,25 mg/kg anziché con alteplase, prima di ricevere un intervento per rimuovere il coagulo (trombectomia).
5. Nei pazienti che si accorgono dei sintomi dell'ictus al risveglio o che si presentano senza informazioni sull'orario di insorgenza, i farmaci trombolitici possono essere somministrati solo se è disponibile un imaging cerebrale avanzato. In questo contesto non è noto se la tenecteplase possa essere utilizzata al posto dell'alteplase. L'attuale raccomandazione che suggerisce la possibilità di utilizzare il tenecteplase alla dose di 0,25 mg/kg al posto dell'alteplase nei pazienti che si accorgono dei sintomi al risveglio o che si presentano senza informazioni sull'orario di insorgenza, purché soddisfino specifici criteri all'imaging cerebrale avanzato si basa sull'opinione degli esperti e non su dati di superiorità.

Aggiornamento delle evidenze a seguito delle Linee Guida Europee

L'analisi delle nuove evidenze pubblicate a seguito delle linee guida dell'European Stroke Organisation ha confermato i dati di non inferiorità. In particolare, il trial di fase 3 ORIGINAL (2024), condotto in Cina su 1.489 pazienti, ha confermato la non-inferiorità del tenecteplase rispetto all'alteplase per l'outcome funzionale eccellente, livello di indipendenza funzionale (mRS 0-1 sulla Modified Rankin Scale) a 90 giorni (72,7% vs 70,3%), dimostrando un profilo di sicurezza sovrapponibile anche nella popolazione asiatica. Il trial TASTE (2024) ha valutato il tenecteplase in pazienti selezionati tramite TC con perfusione. Sebbene l'analisi intention-to-treat abbia mancato di poco la soglia statistica per la non-inferiorità, l'analisi per-protocol l'ha pienamente confermata.

Infine, lo studio osservazionale di Rousseau et al. (2025) su 79550 pazienti negli USA conferma che, nella pratica clinica routinaria, non vi sono differenze significative in efficacia (mRS 0-2 alla dimissione) e sicurezza (sICH) tra i due farmaci, supportando il tenecteplase come alternativa ragionevole su larga scala.

CONCLUSIONI

Nella seduta del 27/01/2026 la CoReFa ha esaminato e discusso le evidenze sopra riportate e in considerazione

- dei dati ad oggi disponibili
- delle raccomandazioni basate sulla revisione della letteratura
- dei dati di non inferiorità tra i due farmaci dove l'uso del tenecteplase appare un'alternativa terapeutica equivalente all'alteplase.
- della differenza di costo tra le due specialità e di valutazioni di Costo-opportunità

- e pur tenendo conto della maggiore facilità di somministrazione del tenecteplase per la trombolisi in emergenza - quando si rende necessario un trasporto del paziente verso una unità operativa dotata di emodinamica

Raccomanda l'utilizzo del tenecteplase nell'ambito delle trombolisi di emergenze da parte delle unità che prevedono già un trasferimento verso unità operative all'interno di centri HUB.

LETTERATURA CONSULTATA

1. Terapie di rivascularizzazione dell'ictus ischemico acuto <https://isa-aii.com/linee-guida/>
2. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, Fromm A, Kõrv J, Roaldsen MB, Katsanos AH, Tsivgoulis G. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2023 Mar;8(1):8-54.
3. Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, Asimakopoulos AG, Mavridis D, Schellinger PD, Theodorou A, Lemmens R, Sacco S, Safouris A, Katan M, Sarraj A, Fischer U, Tsivgoulis G. Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke Within 4.5 Hours: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Neurology. 2024 Nov 12;103(9): e209903.
4. Meng X, et al. Tenecteplase vs Alteplase for Patients with Acute Ischemic Stroke: The ORIGINAL Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;332(17):1437-1445.
5. Parsons MW, et al. Tenecteplase versus alteplase for thrombolysis in patients selected by use of perfusion imaging within 4·5 h of onset of ischaemic stroke (TASTE): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2024.
6. Rousseau JF, et al. Short-Term Safety and Effectiveness for Tenecteplase and Alteplase in Acute Ischemic Stroke. JAMA Network Open. 2025;8(3): e250548.

Aggiornamento delle raccomandazioni CoReFa

A seguito della pubblicazione dell'istruttoria CoReFa su Tenecteplase la CoReFa ha ricevuto alcune osservazioni e richieste di integrazione/aggiornamento da parte delle presidenze di **Italian Stroke Association – Associazione Italiana Ictus, Associazione per la Lotta all'Ictus Cerebrale e European Stroke Organisation** dove vengono sollevati diversi punti critici riportati qui di seguito in forma sintetica.

1. *Erroneo riferimento alle Linee guida ISA-ALL-Italian Stroke Association*
2. *Mancato aggiornamento rispetto alle più recenti prove di efficacia del tecteplase e sua supposta superiorità rispetto ad alteplase*
3. *Erroneo calcolo dell'utilizzo e della spesa associata ai due farmaci nel trattamento del paziente con ictus ischemico*

Per quanto concerne il primo punto, in effetti, l'istruttoria regionale fa riferimento ad un annuncio pubblicato sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità riguardanti le prossime Linee Guida che ancora però non sono disponibili (1). Per quanto tale passaggio possa risultare confondente nello stesso documento viene specificato che tali linee guida sono, "non ancora approvate dall'Istituto Superiore di Sanità". È chiaro quindi che le raccomandazioni riportate non possono che fare riferimento alle attuali Linee Guida disponibili e ufficialmente pubblicate. Tali raccomandazioni, sviluppate con metodologia GRADE, vengono riportate per intero nel documento e potranno chiaramente essere aggiornate appena le nuove linee guida saranno disponibili.

Nel merito poi dell'aggiornamento delle evidenze disponibili, è vero che le Linee Guida citate sono quelle del 2023 (2) e in quanto tali queste non tengono conto delle nuove prove di efficacia pubblicate dopo tale data. Tuttavia, come è visibile dalle referenze riportate nelle Linee di indirizzo, l'istruttoria ha verificato anche gli studi svolti successivamente al 2023 per verificare se ci siano degli studi di superiorità del tenecteplase verso l'alteplase capaci di modificare le raccomandazioni delle precedenti linee guida. Ad oggi purtroppo non abbiamo prove di efficacia che permettano di modificare le raccomandazioni riportate nelle Linee Guida del 2023 e di suggerire l'utilizzo *in tutti i setting clinici nei quali ad oggi è impiegato l'alteplase*, come da voi richiesto.

A conferma di come le più attuali raccomandazioni di utilizzo del tenecteplase sono sostanzialmente allineate a quelle già pubblicate in passato vale la pena considerare le raccomandazioni recentemente pubblicate dall'agenzia di HTA francese HAS (3). In queste ultime viene raccomandato l'uso del tenecteplase (0,25 mg/kg) nei pazienti con ictus ischemico associato a occlusione prossimale della circolazione anteriore, in assenza di controindicazioni (Grado A).

Anche l'analisi delle singole metanalisi pubblicate negli ultimi anni (4-13) con lo scopo di confrontare l'efficacia e la sicurezza del tenecteplase rispetto all'alteplase nell'ictus ischemico, mostrano una superiorità clinica del tenecteplase al dosaggio di 0,25 mg/kg, soprattutto **nei pazienti con occlusione di grossi vasi (LVO)**. Questo vantaggio, unito alla semplicità di somministrazione tramite bolo unico che riduce drasticamente le tempistiche, ne giustifica l'uso in situazioni di emergenza, come quelle che prevedono il trasferimento verso unità operative all'interno di centri HUB.

Tuttavia, è fondamentale rilevare che, nonostante i promettenti risultati, una parte della ricerca attuale non ha ancora documentato una superiorità clinica in tutti i setting. Infatti, sebbene la non-inferiorità del farmaco sia ampiamente confermata, molti autori sottolineano la necessità di ulteriori trial randomizzati su campioni ancora più vasti per consolidare definitivamente il beneficio clinico superiore del tenecteplase rispetto all'alteplase. Questo aspetto rimane un elemento critico da considerare attentamente nelle decisioni di politica sanitaria e nei protocolli clinici regionali.

Per quanto riguarda i dati di utilizzo e la spesa riportata per ogni singola struttura è stata condotta una nuova analisi che confronta il costo dei due farmaci per ciclo terapeutico.

Dall'analisi delle rispettive schede tecniche è emerso che, per il trattamento ipotetico di un paziente con ictus ischemico acuto del peso di 70 kg, la dose di alteplase raccomandata è pari a 0,9 mg/kg, per un totale di 63 mg: il 10% della dose totale (6,3 mg) deve essere somministrato come bolo endovenoso iniziale, seguito dalla restante quota (56,7 mg) in infusione endovenosa alla concentrazione di 1 mg/ml per 60 minuti a velocità costante. Per lo stesso paziente, la dose prevista di tenecteplase risulta pari a 20 mg. Considerato che, secondo quanto riportato nella scheda tecnica di alteplase, per l'indicazione ictus ischemico acuto sono utilizzabili esclusivamente i flaconcini da 20 mg o da 50 mg, la stima del costo è stata effettuata sulla base di tali confezionamenti:

Dosaggio	ALTEPLASE	TENECTEPLASE
20 mg	164,84 €	
50 mg	367,95 €	
25 mg		726,64 €
TOTALE	532,79 €	726,64 €

Pertanto, tra i due trattamenti si osserva una differenza di costo pari a **193,85 € per paziente**.

Tenuto conto di queste precisazioni, la CoReFa ritiene utile garantire l'aggiornamento delle raccomandazioni in questa area terapeutica. In quest'ottica il confronto con le società scientifiche permetterebbe di approfondire il modo più appropriato come inserire un altro setting di trattamento dove il tenecteplase si è dimostrato superiore all'alteplase quale quello rappresentato dai pazienti con ictus dovuto a un coagulo in una grande arteria.

In conclusione, tenendo conto delle Linee guida oggi disponibili, della letteratura aggiornata e delle controdeduzioni ricevute in merito alle possibilità criticità rilevate La CoReFa, rispetto al quesito iniziale, aggiorna le proprie raccomandazioni nel modo seguente:

Si raccomanda l'utilizzo preferenziale del tenecteplase alla dose di 0,25 mg/kg nei pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grandi vasi di durata inferiore a 4,5 ore che sono idonei alla trombolisi endovenosa e nei pazienti trattati in un'ambulanza specializzata in grado di eseguire imaging cerebrale.

In tutte le altre condizioni non vi sono dati di superiorità in termini di efficacia e sicurezza di un trattamento verso l'altro e vanno tenute in considerazione le valutazioni di costo-opportunità.

LETTERATURA CONSULTATA

1. <https://www.iss.it/en/-/uso-tenecteplase-terapia-ictus-in-prog>
2. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, Fromm A, Kõrv J, Roaldsen MB, Katsanos AH, Tsivgoulis G. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2023 Mar;8(1):8-54.

3. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2026-01/recommendations_for_the_treatment_of_acute_ischaemic_stroke_2026-01-08_14-19-43_977.pdf
4. Salamatullah HK, Bashrahil B, Alghamdi AM, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in comparison to alteplase in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023; 233:107961.
5. Wu N, Doeppner TR, Hermann DM, Gronewold J. Efficacy and safety of intravenous tenecteplase compared to alteplase before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neurol.* 2024;271(7):3928-3941.
6. Wang Y, Cai X, Fang Q, Zhu J. Efficacy and safety outcomes of Tenecteplase versus Alteplase for thrombolysis of acute ischemic stroke: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *J Neurol Sci.* 2024; 458:122912.
7. Huang J, Zheng H, Zhu X, Zhang K, Ping X. Tenecteplase versus alteplase for the treatment of acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2024;56(1):2320285.
8. Hagag AM, Kormod ME, Ads ME, et al. Tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):726.
9. Waseem MH, Abideen ZU, Khan MH, et al. Comparative Efficacy and Safety of Different Tenecteplase Doses With Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review With Pairwise and Network Meta-Analysis to Determine the Optimal Dose. *Brain Behav.* 2025;15(8): e70756.
10. Shahid S, Saeed H, Iqbal M, et al. Comparative efficacy and safety of tissue plasminogen activators (tPA) in acute ischemic stroke: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2025;34(3):108230.
11. Sheraz M, Asif N, Khan A, et al. Tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischemic stroke: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2025;34(6):108300.
12. Gonçalves OR, Ferreira MY, de Almeida Monteiro G, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke tandem occlusions: a systematic review and meta-analysis of current available literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2025;58(3):411-419.
13. El Din Moawad MH, Serag I, Abo Elnaga AA, et al. Alteplase versus tenecteplase in acute ischemic stroke with large vessel occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2026;82(2):39. Published 2026 Jan 17.

La **European Stroke Organisation (ESO)** (Alamowitch et al., 2023) ha sviluppato delle raccomandazioni sull'uso del tenecteplase nell'ictus ischemico acuto seguendo il framework dell'approccio GRADE. Un gruppo di lavoro (MWG) ha identificato 4 quesiti PICO specifici, definito l'importanza dell'esito, condotto revisioni sistematiche e meta-analisi di studi Randomizzati Controllati (RCT), e valutato la qualità dell'evidenza (alta, moderata, bassa o molto bassa). Per l'analisi di non-inferiorità, è stato predefinito un margine del 3% per l'outcome funzionale eccellente. Laddove le evidenze erano insufficienti per una raccomandazione GRADE, sono state fornite dichiarazioni di consenso degli esperti. Sulla base di un'evidenza di qualità moderata, l'ESO raccomanda fortemente il tenecteplase (0,25 mg/kg) come alternativa sicura ed efficace all'alteplase entro 4,5 ore e lo indica come trattamento preferibile (superiore) per i pazienti con occlusione di grossi vasi (LVO). Viene invece espressa una raccomandazione forte contro l'uso della dose di 0,40 mg/kg (evidenza bassa) e contro l'uso nell'ictus al risveglio se la selezione avviene solo tramite TC senza mezzo di contrasto.

Di seguito è riportata la tabella (riprodotta in italiano) del documento di raccomandazioni della ESO.

Tabella sinottica di tutte le raccomandazioni e delle dichiarazioni di consenso degli esperti della European Stroke Organisation (ESO)

Fonte: Table 6. Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2023;8(1):8-54. doi:10.1177/23969873221150022

Argomento / Quesito PICO	Raccomandazione	Dichiarazione di consenso degli esperti
PICO 1 (Pazienti con Ictus Ischemico Acuto < 4,5 h)		
1.1 Per i pazienti con ictus ischemico acuto di durata < 4,5 h eleggibili per la trombolisi endovenosa, la trombolisi con tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto ad alteplase 0,90 mg/kg porta a una proporzione non inferiore di pazienti con outcome funzionale eccellente (punteggio mRS 0–1) a 90 giorni? risultati non inferiori o migliori su altri outcome di efficacia? una riduzione del rischio di eventi avversi? una riduzione delle metriche temporali chiave (es. tempo esordio-trattamento)? un miglioramento dei parametri di neuroimaging?	Per i pazienti con ictus ischemico acuto di durata < 4,5 h eleggibili per la trombolisi endovenosa, il tenecteplase 0,25 mg/kg può essere utilizzato come alternativa sicura ed efficace all'alteplase 0,9 mg/kg. Qualità dell'evidenza: Moderata ⊕⊕⊕ Forza della raccomandazione: Forte ↑↑	Tutti i membri del MWG (Gruppo di Lavoro) suggeriscono di favorire il tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto all'alteplase 0,9 mg/kg per i pazienti con ictus ischemico acuto < 4,5 h, alla luce dei dati di sicurezza ed efficacia e perché il tenecteplase può essere somministrato con un singolo bolo anziché un'infusione di 1 ora. Votazione: 9/9 membri

Argomento / Quesito PICO	Raccomandazione	Dichiarazione di consenso degli esperti
1.2 Per i pazienti con ictus ischemico acuto di durata < 4,5 h, la trombolisi endovenosa con tenecteplase 0,40 mg/kg rispetto ad alteplase 0,90 mg/kg porta una proporzione non inferiore di pazienti con outcome funzionale eccellente (punteggio mRS 0–1) a 90 giorni? risultati non inferiori o migliori su altri outcome di efficacia? una riduzione del rischio di eventi avversi? una riduzione delle metriche temporali chiave (es. tempo esordio-trattamento)? un miglioramento dei parametri di neuroimaging?	Per i pazienti con ictus ischemico acuto di durata < 4,5 h eleggibili per la trombolisi endovenosa, si raccomanda contro l'uso del tenecteplase alla dose di 0,40 mg/kg. Qualità dell'evidenza: Bassa ⊕⊕ Forza della raccomandazione: Forte contro l'intervento ↓↓	
1.3 Nei pazienti con ictus ischemico acuto di durata < 4,5 h con gestione pre-ospedaliera tramite Unità Mobile Ictus (Mobile Stroke Unit), il tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto all'alteplase 0,90 mg/kg porta a una proporzione non inferiore di pazienti con outcome funzionale eccellente (punteggio mRS 0–1) a 90 giorni? risultati non inferiori o migliori su altri outcome di efficacia? una riduzione del rischio di eventi avversi? una riduzione delle metriche temporali chiave? un miglioramento dei parametri di neuroimaging?	Per i pazienti con ictus ischemico acuto di durata < 4,5 h con gestione pre-ospedaliera tramite Unità Mobile Ictus che sono eleggibili per la trombolisi endovenosa, si suggerisce il tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto all'alteplase 0,90 mg/kg. Qualità dell'evidenza: Bassa ⊕⊕ Forza della raccomandazione: Debole ↑?	
PICO 2 (Pazienti con Occlusione di Grosso Vaso - LVO < 4,5 h)		
2.1 Per i pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grosso vaso di durata < 4,5 h, la trombolisi endovenosa con tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto ad alteplase 0,90 mg/kg porta a una proporzione non inferiore di pazienti con outcome funzionale buono (punteggio mRS 0–2) a 90 giorni? risultati non inferiori o migliori su altri outcome di efficacia? una riduzione del rischio di eventi avversi? una riduzione delle metriche temporali chiave(es. tempo esordio-trattamento)?	Per i pazienti con ictus ischemico acuto da occlusione di grosso vaso di durata < 4,5 h che sono eleggibili per la trombolisi endovenosa, si raccomanda il tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto all'alteplase 0,9 mg/kg. La trombolisi endovenosa non deve ritardare la trombectomia meccanica. Qualità dell'evidenza: Moderata ⊕⊕⊕	Per i pazienti con ictus LVO < 4,5 h eleggibili per trombolisi endovenosa (IVT) e direttamente ammessi in un centro capace di trombectomia, tutti i membri del MWG suggeriscono IVT con tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto al saltare la IVT. Per i pazienti con ictus LVO < 4,5 h eleggibili per IVT e ammessi in un centro senza capacità di trombectomia, tutti i membri del MWG

un miglioramento dei parametri di neuroimaging)	Forza della raccomandazione: Forte ↑↑	suggeriscono IVT con tenecteplase 0,25 mg/kg seguita da rapido trasferimento in un centro capace di trombectomia. Votazione: 9/9 membri
PICO 3 (Ictus al risveglio / Esordio sconosciuto)		
3.1 Per i pazienti con ictus al risveglio o a esordio sconosciuto eleggibili per trombolisi, il tenecteplase 0,25 mg/kg rispetto a nessuna trombolisi porta a una proporzione non inferiore di pazienti con outcome funzionale eccellente (punteggio mRS 0–1) a 90 giorni? risultati non inferiori o migliori su altri outcome di efficacia? una riduzione del rischio di eventi avversi? una riduzione delle metriche temporali chiave (es.tempo esordio-trattamento)? un miglioramento dei parametri di neuroimaging?	Per i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio o a esordio sconosciuto selezionati con TC senza mezzo di contrasto, raccomandiamo contro la trombolisi endovenosa con tenecteplase 0,25 mg/kg al di fuori del contesto di un trial clinico. Qualità dell'evidenza: Bassa ⊕⊕ Forza della raccomandazione: Forte contro l'intervento ↓↓	Tutti i membri del MWG suggeriscono che il tenecteplase 0,25 mg/kg potrebbe essere una ragionevole alternativa all'alteplase 0,9 mg/kg per i pazienti con ictus al risveglio o a esordio sconosciuto eleggibili per trombolisi dopo selezione con imaging avanzato (mismatch FLAIR-DWI o mismatch di perfusione come delineato nelle Linee Guida ESO 2021). Votazione: 9/9 membri
3.2 Per i pazienti con ictus al risveglio o a esordio sconosciuto eleggibili per trombolisi, il tenecteplase (0,25 o 0,40 mg/kg) rispetto ad alteplase 0,90 mg/kg porta a una proporzione non inferiore di pazienti con outcome funzionale eccellente (punteggio mRS 0–1) a 90 giorni? risultati non inferiori o migliori su altri outcome di efficacia? una riduzione del rischio di eventi avversi? una riduzione delle metriche temporali chiave (es.tempo esordio-trattamento)? un miglioramento dei parametri di neuroimaging?	Per i pazienti con ictus ischemico acuto al risveglio o a esordio sconosciuto eleggibili per trombolisi endovenosa, vi è una continua incertezza sui potenziali benefici e danni del tenecteplase rispetto all'alteplase. Qualità dell'evidenza: Molto bassa ⊕ Forza della raccomandazione: -	