

Octobre 2006

Rapport sur un nouveau médicament breveté - TNKase

Au titre de son initiative de transparence, le CEPMB publie les résultats des examens des prix des nouveaux médicaments brevetés effectués par les membres de son personnel en application de ses Lignes directrices et ce, pour toutes les nouvelles substances actives lancées sur le marché canadien après le 1^{er} janvier 2002.

Nom de marque : TNKase

Nom générique : *(tenecteplase recombinant)*

DIN : 02244826 fiole de 50 mg

Breveté : Hoffmann-La Roche Canada Limitée

Indication – selon la monographie du médicament :

Administration intraveineuse à des adultes pour la lyse de thrombus coronariens occlusifs que l'on croit responsables d'un infarctus transmural du myocarde en évolution en vue de réduire la mortalité associée à l'infarctus aigu du myocarde.

Date du premier brevet lié au médicament : 17 juin 2003

Date de l'Avis de conformité : 17 octobre 2001

Date de la première vente : Octobre 2001

Classification ATC : J01FA15
Antiinfectieux pour usage systémique, Antibactériens pour usage systémique, Macrolides, Lincosamides et Streptogramines, Macrolides

APPLICATION DES LIGNES DIRECTRICES

Sommaire

Le prix de lancement du médicament breveté TNKase a été jugé conforme aux Lignes directrices. En effet, le coût d'une thérapie au TNKase n'est pas supérieur au coût des thérapies utilisant les médicaments retenus pour la comparaison selon la catégorie thérapeutique. Le prix du médicament TNKase se situe

également dans la fourchette des prix pratiqués dans les pays où le médicament sous examen était déjà vendu au moment de son lancement sur le marché canadien.

Examen scientifique

Le Groupe consultatif sur les médicaments pour usage humain (GCMUH) a recommandé de classer le médicament breveté TNKase dans la troisième catégorie des nouveaux médicaments (médicament apportant à tout le plus une amélioration modeste par rapport aux médicaments de comparaison).

Les Lignes directrices prévoient que le prix d'un médicament de la 3^e catégorie ne peut être plus élevé que les prix des autres médicaments utilisés pour traiter la même maladie ou condition. Les médicaments de comparaison sont habituellement choisis parmi les médicaments existants appartenant au même niveau de la Classification Anatomique Thérapeutique Chimique que le médicament sous examen, soit dans le présent cas le 4^e niveau, qui sont cliniquement équivalents pour traiter l'indication approuvée. Vous trouverez dans le *Compendium des Lignes directrices, politiques et procédures* du CEPMB une description plus complète des Lignes directrices et des politiques concernant la comparaison selon la catégorie thérapeutique.

Le GCMUH a retenu le Streptase (streptokinase), l'Activase (alteplase) et le Retavase (retéplase) comme médicaments de comparaison pour le TNKase. Ces trios médicaments ont la même indication que le TNKase et y sont cliniquement équivalents pour l'indication approuvée du médicament sous examen.

Selon les Lignes directrices, la posologie recommandée pour la comparaison ne doit pas être supérieure à la posologie maximale habituellement recommandée. Les posologies recommandées pour le médicament TNKase et pour les médicaments de comparaison sont celles spécifiées dans les monographies et dans les rapports d'études cliniques.

Examen du prix

Aux termes des Lignes directrices, le prix de lancement d'un nouveau médicament de la catégorie 3 sera considéré excessif s'il est supérieur aux prix de tous les médicaments utilisés dans la Comparaison selon la catégorie thérapeutique ou, encore, s'il est supérieur aux prix pratiqués dans les sept pays de comparaison nommés dans le *Règlement*. Le prix du TNKase a été jugé conforme aux Lignes directrices étant donné que le coût quotidien d'une thérapie à l'aide de ce médicament ne dépasse pas les coûts quotidiens des thérapies utilisant les médicaments utilisés pour la comparaison selon la catégorie thérapeutique.

Période de lancement (Juillet à décembre 2003)			
Médicament	Concentration	Posologie	Coût/traitement
TNKase (<i>tenecteplase recombinant</i>)	fiOLE de 50 mg	0,8 fiOLE	2 196,8000 \$¹
Streptase (<i>streptokinase</i>)	FiOLE de 1,5 MU	1 fiOLE	595,0000 \$ ²
Activase (<i>alteplase</i>)	FiOLE de 100 mg	1 fiOLE	2 746,0000 \$ ¹
Retavase (<i>retéplase</i>)	FiOLE de 10,4U	2 fioles	1 900.0000 \$ ¹

1. PPS Pharma, Janvier 2003

2. Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP), Octobre 2003

Au moment de son lancement sur le marché canadien, la fiOLE de 50 mg du médicament TNKase était vendue dans les sept pays de comparaison nommés dans le *Règlement*. Conformément aux Lignes directrices, le prix du TNKase au Canada se situait au troisième rang des prix les plus élevés pratiqués dans les sept pays de comparaison et, également, au-dessus de la médiane des prix internationaux.

Lorsque référence est faite dans les rapports sommaires au choix des médicaments de comparaison et des formes posologiques, ce choix appartient aux membres du personnel du CEPMB et aux membres du GCMUH aux fins de l'exercice du volet réglementation du mandat du CEPMB qui est de veiller à ce que les médicaments brevetés ne soient pas vendus à des prix excessifs au Canada. La publication de ces rapports s'inscrit dans la foulée de l'engagement pris par le CEPMB de donner plus de transparence à son processus d'examen du prix des médicaments.

L'information présentée dans les rapports sommaires du CEPMB ne doit pas être utilisée à d'autres fins que celles mentionnées et ne doit pas être considérée comme une acceptation, une recommandation ou une approbation de tout médicament. Elle ne peut non plus remplacer les conseils d'un professionnel de la santé qualifié.

Références – TNKase

1. Gillis MC, ed. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. 32nd edition. Canadian Pharmacists Association. Ottawa, ON. 1997.
2. Product Monograph of TNKase (tenecteplase, recombinant) Hoffmann-La Roche Limited. Mississauga, ON. October 17, 2001.
3. Le May MR, Davies RF, Labinaz M, *et al.* Hospitalization costs of primary stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2624-30.
4. Repchinsky C, ed. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Canadian Pharmacists Association. Ottawa, ON. 2003.

5. Health Canada Therapeutics Product Directorate. Drug Product Database [index online]. Internet site: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/index.html> (accessed 13 Jan 2003).
6. Health Canada Therapeutics Product Directorate. Notice of Compliance (NOC) Listings [index online]. Internet site: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_drugs_noc_e.html (accessed 13 Jan 2003).
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2003 [index online]. Internet site: <http://www.whocc.no/atcddd/> (accessed 13 Jan 2003).
8. Heart and Stroke Foundation of Canada. Heart Attack – Causes & Symptoms & Statistics. 2001 Sept 9. Internet site: <http://ww1.heartandstroke.ca/Page.asp?PageID=110&ArticleID=557&Src=heart> (accessed 12 Jan 2003).
9. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, *et al.* TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction; results of the TIMI 10B trial. *Circulation* 1998;98:2805-14.
10. ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999;354:716-22. [electronic attached]
11. ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
12. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, *et al.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting. *Circulation* 2003;108:135-42.
13. Dubois CL, Belmans A, Granger CB, *et al.* Outcome of urgent and elective percutaneous coronary interventions after pharmacologic reperfusion with tenecteplase combined with unfractionated heparin, enoxaparin, or abciximab. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1178-85.
14. Armstrong PW, Wagner G, Goodman SG, *et al.* ST segment resolution in ASSENT 3: insights into the role of three different treatment strategies for acute myocardial infarction *Eur Heart J* 2003;24(16):1515-22.
15. Sinnaeve P, Alexander J, Belmans A, *et al.* One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: A double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146:27-32.
16. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, *et al.* Effect of tenecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: the assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic agent (ASSENT-2) platelet substudy. *Am Heart J* 2003;145(4):636-42.

17. Guigliano RP, Roe MT, Harrington RA, *et al.* Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) phase II angiographic trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1251-60.
18. Al-Shwafi KA, de Meester A, Pirenne, *et al.* Comparative fibrinolytic activity of front-loaded alteplase and the single-bolus mutants tenecteplase and lanoteplase during treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145(2):217-25.
19. Antman EM, Louwerenburg HW, Baas HF, *et al.* Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction; Results of the ENTIRE-thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 23 trial. *Circulation* 2002;105:1642-9.
20. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, *et al.* Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention of long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105(16):1909-13.
21. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, *et al.* Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22(24):2253-61.
22. Angija BG, Alexander JH, Chin R, *et al.* Safety of the weight-adjusted dosing regimen of tenecteplase in the ASSENT-trial. *Am J Cardiol* 2001;88:1240-5.
23. Fu Y, Goodman S, Chang WC, *et al.* Time to treatment influences the impact of ST-segment resolution on one-year prognosis: insights from the assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) trial. *Circulation* 2001;104(22):2653-9.
24. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, *et al.* Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: The ASSENT-1 trial. *Am Heart J* 1999;137:786-91.
25. Dubois CL, Belmans A, Granger CB, *et al.* Outcome of urgent and elective percutaneous coronary interventions after pharmacologic reperfusion with tenecteplase combined with unfractionated heparin, enoxaparin, or abciximab. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1178-85.
26. Lesaffre E, Bluhmki E, Wang-Clow F, *et al.* The general concepts of an equivalence trial, applied to ASSENT-2, a large-scale mortality study comparing two fibrinolytic agents in acute myocardial infarction *Eur Heart J* 2001;22:898-902.
27. Szabo S, Letsch R, Ehlers R, *et al.* Absence of paradoxical thrombin activation by fibrin-specific thrombolytics in acute myocardial infarction. Comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase. *Thromb Res* 2002;106:113-9.

28. ACC/AHA Practice Guidelines. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [electronic document] Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/nov96/1999/amipdf99.pdf> (Accessed 28 Jan 04).
29. Van de Werf FV, Ardissino D, Betriu AM *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66. [electronic attached]
30. Tu JV, Austin PC, Filate WA, *et al.* Outcomes of acute myocardial infarction in Canada. *Can J Cardiol* 2003;19(8):893-901.
31. Ohman EM, Harrington RA, Cannon CP, *et al.* Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *CHEST* 2001;119:253S-77S.
32. The Ottawa Hospital. Physician's Orders. TNKase (tenecteplase). April 2002. [copy attached]
33. Graham M. Acute Coronary Syndromes. Chapter 26. In: Gray J, ed. *Therapeutic Choices*. 4th ed. Canadian Pharmacists Association. Ottawa, On. 2003. P. 284-301.
34. Dundar Y, Hill R, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of thrombolytics in acute myocardial infarction: a systematic review. *Q J Med* 2003;96:103-13. [electronic attached]
35. Wally T, Dundar Y, Hill R, Dickson R. Superiority and equivalence in thrombolytic drugs: an interpretation. *Q J Med* 2003;96:155-60.
36. Vermeer R. Thrombolytic therapy in patients of female gender. *Thromb Res* 2001;103:S101-4.
37. Cannon CP, McCabe CH, Givson CM, *et al.* TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 10A dose-ranging study. *Circulation* 1997;95:351-6.
38. Murphy SA, Gibson CM, Van de Werf F, *et al.* Comparison of errors in estimating weight and in dosing of single-bolus tenecteplase with tissue plasminogen activator (TIMI 10B and ASSENT I). *Am J Cardiol* 2002;90(1):51-4.