

AVIS

Dosage sanguin du ruxolitinib par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS)

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Dosage sanguin du ruxolitinib par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS)

Rédaction

Emmanuelle Tchekanda
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

Kossay Zaoui

Coordination scientifique

Éric Potvin
Patrick Dufort

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de la réunion du 27 juin 2024,

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteur principaux

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Léon Nshimyumukiza, M Sc., Ph. D.

Collaborateur interne

Kossay Zaoui, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Coordonnateur économique

Patrick Dufort, M. Sc.

Directrice adjointe – volet innovation et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D. (depuis le 25 juin 2024)

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD. D

Repérage de l'information scientifique

Mathieu, Plamondon, M.S.I.,

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lourdes Michaela Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Jonathan Aubin, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN : 978-2-550-98799-4 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage sanguin du ruxolitinib par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS). Avis rédigé par Emmanuelle Tchekanda et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2024. 32 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Experts consultés *ad hoc*

Pour ce rapport les cliniciens consultés sont :

D^r Lambert Busque, hématologie, médecine interne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Christopher Lemieux, hématologie, médecine interne, oncologie médicale, Directeur du programme de thérapie cellulaire, Le centre intégré de cancérologie du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

D^r Louis Marois, immunologie clinique et allergie, pédiatrie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

D^r Bruno Michon, hématologie et oncologie pédiatrique, Chef de service d'hémo-oncologie pédiatrique Centre Mère-Enfant, Centre hospitalier de l'Université Laval

Lectrice externe

D^{re} Natasha Szuber, hématologie, oncologie médicale, Professeure agrégée de clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, CUSM, Hôpital général de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, M. Sc., service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), chercheuse au Centre de recherche du CHUM, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

D^{re} Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay – Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, groupe de médecine de famille (GMF) – Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique, Université de Montréal, GMF universitaire (GMF-U) Les Eskers

D^r Benoît Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal et CHUM

D^{re} Paola Diadori, médecin spécialiste en neurologie, professeure agrégée de clinique, Départements de neuroscience et pédiatrie, Université de Montréal

D^r Guy Fink, professeur associé, Département de biochimie – génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval

M^{me} Steffany Grondin, conseillère en génétique, CUSM – Hôpital général de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Suzanne Kocsis Bédard, professionnelle de recherche, équipe de rhumatologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, grappe de biologie médicale Montréal – CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et Président, Prostperia

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Les personnes consultées ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec la présente évaluation.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODE D'ÉVALUATION	2
1.1 Besoin décisionnel du MSSS	2
1.2 Questions d'évaluation	2
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	3
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	3
1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique.....	3
1.4 Données contextuelles et expérientielles	4
1.5 Évaluation économique.....	4
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	4
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	5
2.1 Problématique	5
2.2 Dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS	5
2.2.1 Principe analytique	5
2.2.2 Interventions comparatrices	6
3 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	7
3.1 Le ruxolitinib et son mode d'action	7
3.1.1 Description du médicament.....	7
3.1.2 Métabolisme du ruxolitinib	7
3.2 Les indications du ruxolitinib	8
3.2.1 Néoplasmes myéloprolifératifs (NMP).....	8
3.2.2 La réaction du greffon contre l'hôte réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes	8
3.3 Enjeux liés à l'administration du ruxolitinib	9
3.3.1 Interaction médicamenteuse.....	9
3.3.2 Effets indésirables du ruxolitinib	10
3.4 Situation actuelle et besoins non comblés.....	11
3.5 Constats	11
4 DIMENSION CLINIQUE.....	12
4.1 Validité clinique.....	12
4.1.1 Données issues de la documentation scientifique	12
4.1.2 Évaluation des paramètres pharmacocinétiques du ruxolitinib	14
4.1.3 Perspective des cliniciens	16
4.1.4 Constats	16

4.2	Utilité clinique	16
4.2.1	Données issues de la littérature scientifique	16
4.2.2	Ajustement des doses administrées de ruxolitinib	17
4.2.3	Perspective des cliniciens	18
4.2.4	Constats	18
5	DIMENSION ORGANISATIONNELLE	19
5.1	Constats	20
6	DIMENSION SOCIOCULTURELLE	21
6.1	Recommandations des agences et de groupes d'experts sur le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS	21
6.2	Contexte social	21
6.3	Constats	21
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE	22
7.1	Efficiences	22
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique	22
7.1.2	Évaluation – INESSS	22
7.2	Analyse d'impact budgétaire	23
7.3	Constats	25
	CONSTATS ET INCERTITUDES	26
	RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS	29
	RÉFÉRENCES	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	2
Tableau 2	Effet inhibiteur ou inducteur de l'enzyme CYP3A4 sur les variables et paramètres pharmacocinétiques	10
Tableau 3	Études retenues pour la performance et l'utilité clinique	13
Tableau 4	Données de performance clinique du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS	14
Tableau 5	Valeurs de référence chez les enfants atteints de GVH et HLH	15
Tableau 6	Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS	24

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat confié vise à évaluer la pertinence d'introduire le dosage sanguin du ruxolitinib par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) au *Répertoire*.

Méthodologie

Pour répondre au mandat, une revue rapide de la littérature scientifique a été réalisée à partir de publications répertoriées dans des bases de données bibliographiques et dans d'autres sources d'information. Des consultations *ad hoc* ont également été menées auprès de cliniciens spécialistes et d'autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour de huit questions d'évaluation portant sur les cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction de cette analyse au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur la valeur globale, définie selon les cinq dimensions, afin de guider le processus de délibération des membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) en vue de l'élaboration de la recommandation.

Contexte de l'évaluation

Le ruxolitinib fait partie des traitements ciblés utilisés chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Il est notamment indiqué chez les patients atteints de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) réfractaire ou dépendante des corticostéroïdes, et chez ceux qui présentent la lymphohistiocytose hémophagocytaire, ou autre maladie auto-inflammatoire. Ce traitement est généralement administré simultanément à d'autres médicaments, ce qui prédispose à des interactions médicamenteuses. De ce fait, les patients peuvent recevoir des doses sous-thérapeutiques ou supra-thérapeutiques de ruxolitinib. Ainsi, ils risquent un échec du traitement ou le développement d'effets toxiques excessifs, ce qui pourrait être associé à des coûts supplémentaires évitables pour le système de santé. Le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS favoriserait, à certains égards, la prise en charge des patients recevant le ruxolitinib, et ce, plus particulièrement chez les jeunes enfants.

Dimension populationnelle

- Le ruxolitinib est indiqué pour le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte pour les patients de 12 ans et plus. Selon la littérature et les cliniciens, ce médicament est aussi utilisé exceptionnellement pour prévenir et traiter la GVH ou une autre affection immunitaire rare chez les enfants de moins de 12 ans (hors indication).
- Le ruxolitinib constitue une thérapie ciblée contre les hémopathies malignes et est métabolisé entre autres par l'enzyme hépatique CYP3A4, ce qui le prédispose à une interaction médicamenteuse avec tout inhibiteur ou inducteur de cet enzyme.
- L'interaction médicamenteuse et la survenue des toxicités sont associées à une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.
- Le suivi thérapeutique du ruxolitinib pourrait être bénéfique pour les groupes de patients susceptibles de développer des toxicités.

Dimension clinique

- Les doses optimales de ruxolitinib chez la population pédiatrique n'ont pas été repérées.
- En milieu clinique, plusieurs facteurs tels que le poids, la dose de médicament administrée, la demi-vie d'élimination et les interactions médicamenteuses sont susceptibles d'accroître la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.
- Le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait permettre éventuellement de mieux contrôler les interactions médicamenteuses.
- Selon certains cliniciens consultés, le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait promouvoir une utilisation judicieuse et optimale de ce traitement chez les jeunes enfants de moins de 12 ans (hors indication).
- L'augmentation de la concentration résiduelle du ruxolitinib dans le plasma est associée à un risque de toxicité et d'effets indésirables potentiellement évités en réduisant la dose du traitement.
- Le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait permettre de cibler la dose optimale du traitement et serait préférable à un ajustement de la dose en fonction de la survenue d'effets indésirables.

Dimension organisationnelle

- Advenant son introduction au *Répertoire*, le dosage sanguin du ruxolitinib demeurerait peu fréquent dans un contexte de maladie rare. Pour le moment, l'offre de services à un seul centre permettrait de répondre à l'ensemble des besoins de la province selon les cliniciens.
- L'interprétation des résultats du test devrait être harmonisée partout au Québec.

Dimension socioculturelle

- À ce jour, aucune ligne directrice, aucun guide de pratique clinique, ni aucun consensus d'experts qui recommandent le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS n'ont été repérés.
- L'analyse portant sur le dosage du ruxolitinib est émergente, peu connue et peu utilisée.
- Au Québec, le ruxolitinib peut être utilisé exceptionnellement pour des situations cliniques hors indication par l'entremise de programmes d'accès spéciaux.

Dimension économique

- L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée étant donné qu'aucune donnée fiable ne permet de quantifier justement les bénéfices de santé et les coûts.
- La valeur pondérée de cette analyse est de 85,86. À celle-ci peut s'ajouter celle associée au transport de 4,4.
- L'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts supplémentaires de 74 000 \$ au cours des trois premières années pour 828 analyses. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que la variation nette pourrait être de 62 000 \$ à 82 000 \$.

Conclusions

Les membres du CDP-ADD de l'INESSS reconnaissent le potentiel innovant du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS chez les jeunes enfants tout en soulignant :

- l'insuffisance et le caractère immature des données scientifiques provenant de la littérature et l'impossibilité de soutenir la validité et l'utilité clinique du test à ce jour;
- le stade de développement de l'analyse, qui est encore à l'étape de la recherche et qui n'est pas encore prête à être utilisée comme test de routine en clinique;
- le caractère précoce d'une introduction de cette analyse au *Répertoire*;

- la poursuite de la collecte de preuves scientifiques en recherche, qui est vivement recommandée dans le but de soutenir une future demande de réévaluation de cette analyse.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre de ne pas introduire le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS au *Répertoire*.

SUMMARY

Blood quantification of ruxolitinib by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)

Introduction

A request to introduce a new test to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the “*Répertoire*”) has been submitted to the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) in accordance with the evaluation mechanism for new biomedical tests. The mandate given was to evaluate the relevance of introducing the ruxolitinib blood test by high-performance liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) to the *Répertoire*.

Methodology

To fulfil the mandate, a rapid review of the scientific literature was conducted, based on publications listed in bibliographic databases and other information sources. Ad hoc consultations were also conducted with specialist clinicians and other stakeholders. The methodology was developed around eight evaluation questions covering the five dimensions of the statement of principles of the INESSS framework for evaluating the value of interventions. A budgetary impact analysis was realized, taking into account the costs associated with introducing this analysis into the *Répertoire*. Costs were projected over a three-year time frame from a healthcare system perspective. All scientific, contextual and experiential data were interpreted and evaluated using a value-based approach, defined based on the five dimensions, to guide the deliberation process of members of the Standing Deliberative Committee - Diagnostic Approaches and Screening (CDP-ADD) in developing the recommendation.

Evaluation Background

Ruxolitinib is one of the targeted therapies used in patients with hematological malignancies. In particular, it is indicated for patients with corticosteroid-refractory or corticosteroid-dependent graft-versus-host disease (GVHD), hemophagocytic lymphohistiocytosis or other autoinflammatory diseases. This treatment is usually administered simultaneously with other drugs, which predisposes to drug interactions. As a result, patients may receive sub- or supra-therapeutic doses of ruxolitinib. As a result, they risk treatment failure or the development of excessive toxic effects, which could be associated with additional avoidable costs to the healthcare system. HPLC-MS/MS blood quantification of ruxolitinib would, in some respects, improve the management of patients receiving ruxolitinib, particularly in young children.

Population Dimension

- Ruxolitinib is indicated for the treatment of graft-versus-host disease in patients aged 12 and over. According to the literature and clinicians, this drug is also used exceptionally to prevent and treat GVHD or another rare immune disorder in children under 12 years of age (off-label).
- Ruxolitinib is a targeted therapy for hematological malignancies and is metabolized by the liver enzyme CYP3A4, among others, which predisposes it to drug interaction with any inhibitor or inducer of this enzyme.
- Drug interaction and toxicity are associated with considerable inter-individual variability in pharmacokinetic parameters.
- Therapeutic monitoring of ruxolitinib could be beneficial for groups of patients likely to develop toxicities.

Clinical Dimension

- Optimal doses of ruxolitinib in the paediatric population have not been identified.
- In the clinical setting, several factors such as weight, drug dose, elimination half-life and drug-drug interactions are likely to increase inter-individual variability in pharmacokinetic parameters.
- Blood quantification of ruxolitinib could potentially allow better control of drug interactions.
- According to some clinicians consulted, ruxolitinib blood quantification could promote judicious and optimal use of this treatment in young children under 12 years of age (off-label).
- The increase in plasmatic trough concentration of ruxolitinib is associated with a risk of toxicity and adverse effects that could be avoided by reducing the treatment dose.
- Blood quantification of ruxolitinib could be used to target the optimal treatment dose, rather than adjusting the dose in response to adverse events.

Organizational Dimension

- Should ruxolitinib be included in the *Répertoire*, blood quantification would remain infrequent in the context of a rare disease. For the moment, clinicians believe that the availability of services at a single center would meet all the needs of the province.
- The interpretation of test results should be harmonized across Quebec.

Socio-Cultural Dimension

- To date, no guidelines, clinical practice guidelines or expert consensus recommending ruxolitinib blood quantification by HPLC-MS/MS have been identified.
- The little known and little used ruxolitinib test is emerging.
- In Quebec, ruxolitinib may be used exceptionally in off-label clinical situations through special access programs.

Economic Dimension

- The cost-effectiveness of the proposed analysis cannot be evaluated, as no reliable data are available to accurately quantify health benefits and costs.
- The weighted value of this analysis is 85.86. To this can be added the transport-related value of 4.4.
- The introduction of the analysis recommended in the *Répertoire* could generate additional costs of \$74,000 over the first three years, for 828 analyses. Sensitivity analyses show that the net variation could be between \$62,000 and \$82,000.

Conclusions

Members of the INESSS CDP-ADD recognize the innovative potential of HPLC-MS/MS blood determination of ruxolitinib in young children, while emphasizing:

- the inadequacy and prematurity of scientific data from the literature and the impossibility of supporting the validity and clinical utility of the test to date;
- the test's development stage, which is still in the research stage and not yet ready for use as a routine clinical test;
- the early nature of introducing this test into the *Répertoire*;
- the continued collection of scientific research evidence, which is strongly recommended to support a future request for re-evaluation of this test.

THE INESSS' RECOMMENDATION

In light of the findings stated above, INESSS recommends that the Minister not introduce ruxolitinib blood testing by HPLC-MS/MS into the *Répertoire*.

SIGLES ET ACRONYMES

B.I.D.	Deux fois par jour « bin in die »
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal
ETS	Évaluation des technologies de la santé
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GVH	Réaction du greffon contre l'hôte
GVHa	Réaction aigüe du greffon contre l'hôte
GVHc	Réaction chronique du greffon contre l'hôte
HPLC	Chromatographie liquide de haute performance
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
HRQoL	Qualité de vie liée à la santé
ISO	de l'anglais : International Organization for Standardization
JAK	Janus Kinase
MF	Myélofibrose
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PV	Polycythémie vraie
QUADAS	de l'anglais : Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies
ROBIS	de l'anglais : Risk of bias in systematic reviews
SSC	Surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (de l'anglais AUC – <i>area under the concentration curve</i>)
STAT	Signal transducteur et activateur de la transcription, de l'anglais : Signal Transducer and Activator of Transcription
T.I.D.	Trois fois par jour « ter in die »

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été effectuée par le laboratoire de pharmacologie clinique de la grappe Montréal – Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale¹.

Les principaux éléments décrits par le demandeur sont rapportés au tableau suivant. Ils ont agi comme un point de départ pour amorcer les présents travaux, dont l'objectif était d'évaluer la pertinence d'introduire le dosage sanguin du ruxolitinib par chromatographie liquide de haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) au *Répertoire*. Cette évaluation a été réalisée selon la perspective de tous les laboratoires publics de biologie médicale de la province.

Description de la demande

Demandeur	Grappe Montréal – CHU Sainte-Justine
Nom de l'analyse	Dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS
Objectif	Déterminer l'exposition au ruxolitinib (SSC : surface sous la courbe) en contexte de suivi thérapeutique
Population cible	Patients atteints de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ou de la lymphohistiocytose hémophagocytaire
Intervention proposée	Mesure du ruxolitinib par HPLC-MS/MS réalisée à partir d'un protocole maison
Comparateur	L'absence du dosage sanguin du ruxolitinib
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Le temps de réponse avancé dans la demande initiale est d'environ 48 à 72 heures suivant la réception de l'échantillon. La dose administrée de ruxolitinib pourra être ajustée pour la suite du traitement afin d'atteindre la cible retenue par le clinicien.
Valeur pondérée	85,86 par résultat
Analyses prévues annuellement	160 à 192 analyses la première année, 230 à 276 analyses la deuxième année et 300 à 360 analyses la troisième année

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Biologie médicale* [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medicale/> (consulté le 6 février 2024).

1 MÉTHODE D'ÉVALUATION

1.1 Besoin décisionnel du MSSS

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'INESSS pour évaluer la pertinence du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS dans le contexte de suivi thérapeutique.

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations *ad hoc* menées auprès de cliniciens spécialisés en hématologie/oncologie médicale et en immunologie. Afin de répondre au présent mandat, les questions d'évaluation présentées dans le [tableau 1](#) ont été formulées.

Tableau 1 Questions d'évaluation

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Populationnelle	Dans quelle mesure le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS contribue-t-il à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population susceptible d'en bénéficier?
Clinique	▪ Quelle est la performance clinique du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS? ▪ Quels sont les bénéfices cliniques anticipés qui découleraient de l'utilisation de cette analyse? ▪ L'analyse présente-t-elle un effet sur l'expérience de soins et la qualité de vie des patients?
Organisationnelle	Quelles seraient les répercussions organisationnelles engendrées par l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS en ce qui concerne : les procédés et structures administratives, les installations, les équipements, les compétences professionnelles, l'organisation des ressources hospitalières, médicales ou professionnelles, les protocoles cliniques, les modalités de suivi des patients, le temps de réponse, le transport des échantillons et la volumétrie d'analyses?
Socioculturelle	Quelles sont les caractéristiques du contexte socioculturel entourant l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS?
Économique	▪ Quelle est l'efficience du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS en contexte québécois par rapport à la situation actuelle? ▪ Quel serait l'impact budgétaire lié à l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS?

1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe de projet.

Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) et CINAHL ont été interrogées en avril 2024 en tenant compte des concepts suivants : dosage plasmatique ruxolitinib, pharmacocinétique, myélofibrose, polyglobulie, rejet de la greffe.

Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2014 à 2024. Élaborée d'abord dans MEDLINE, la stratégie a fait l'objet d'une révision par un autre conseiller en information scientifique et a été par la suite adaptée dans chacune des bases de données consultées.

D'autres sources spécialisées, dont des sources de littérature grise, ont été consultées : sites Web d'agences en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux; registres d'essais cliniques; dépôts de thèses et de mémoires; sites Web d'organismes gouvernementaux, d'associations professionnelles et de sociétés savantes.

Enfin, les méthodes de recherche suivantes ont également été utilisées : moteurs de recherche et recherche par références. Les données transmises par le centre demandeur ont été consultées pour compléter la collecte d'informations.

La stratégie élaborée pour chacune des bases de données bibliographiques ainsi que la liste des autres sources consultées se trouvent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Les critères de sélection et d'exclusion des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (annexe D du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée par deux professionnels. L'extraction des informations et des résultats d'intérêt a été réalisée par une professionnelle et validée par le second. Les tableaux d'extraction sont disponibles sur demande.

1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des études (annexe D du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée indépendamment par les deux professionnels au moyen de la grille ROBINS-E et ROBINS-I pour les études primaires, de la grille ROBIS pour les revues systématiques sans méta-analyse, et de la grille AGREE-REX pour les lignes directrices et guides de pratique clinique. Les désaccords ont été réglés par consensus.

1.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, des consultations *ad hoc* ont été réalisées auprès de cliniciens spécialisés en hématologie/oncologie médicale et en immunologie. Les informations et les perspectives pertinentes à l'évaluation sont résumées sous une forme narrative en exposant les principaux constats et incertitudes.

Parallèlement, l'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès des cliniciens spécialisés en hématologie et oncologie médicale et des directeurs de laboratoires de biologie médicale afin de s'enquérir de l'ampleur de la connaissance du test portant sur le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS et de son utilisation dans les laboratoires de la province. Les questions constituant ces sondages sont présentées à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*, suivies des résultats du sondage.

Lorsque jugées pertinentes, les informations recueillies par ces sondages sont présentées comme sources supplémentaires de données contextuelles dans les sections prévues à cet effet.

1.5 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin de repérer des données relativement à l'efficacité du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de ce test a été réalisée. Ces coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur l'appréciation globale de la valeur définie selon cinq dimensions : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Les constats et les incertitudes issus de cette évaluation ont guidé les échanges délibératifs du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects. Les conflits, le cas échéant, sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

À l'instar du ruxolitinib, plusieurs traitements ciblés des hémopathies malignes sont utilisés en coadministration, les prédisposant à d'importantes interactions médicamenteuses [Appeldoorn *et al.*, 2023]. Le ruxolitinib constitue souvent la dernière option de traitement chez certains cas pédiatriques de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) réfractaire ou dépendante des corticostéroïdes, et de lymphohistiocytose hémophagocytaire, ou autre maladie auto-inflammatoire [Li *et al.*, 2022]. En raison de la rareté d'études cliniques randomisées et du manque d'information sur son administration chez les enfants de moins de 12 ans, il s'avère difficile de déterminer la dose thérapeutique optimale à administrer. Les patients peuvent ainsi recevoir des doses sous-thérapeutiques ou supratherapeutiques de ruxolitinib [Cook *et al.*, 2024]. Ils risquent donc un échec du traitement ou le développement d'effets toxiques, ce qui pourrait être associé à des coûts supplémentaires évitables pour le système de santé.

Les données préliminaires de l'étude REACH5, financée par le fabricant, ont montré qu'il y a une réponse au ruxolitinib oral administré à des doses fixes chez des enfants de 2 ans à moins de 18 ans, atteints d'une GVH chronique naïve ou réfractaire aux corticostéroïdes [Locatelli *et al.*, 2024].

2.2 Dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS

L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale.

Le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS est réalisé à partir de cinq échantillons, dont le premier est prélevé 5 minutes avant la prise du ruxolitinib. Ce prélèvement est suivi de quatre autres, soit à 60 minutes, à 2 heures, à 4 heures et à 6 heures après la prise du ruxolitinib. Les cinq échantillons sont ensuite acheminés vers le laboratoire désigné pour l'analyse. Celle-ci est réalisée selon un protocole maison.

2.2.1 Principe analytique

L'acquisition et l'analyse des données sont réalisées à l'aide du logiciel Mass Hunter d'Agilent Technologies Inc.

Les concentrations plasmatiques obtenues sont ensuite analysées à l'aide d'un logiciel d'analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique (Pheonix WinNonlin). Cette analyse permet de quantifier le niveau réel d'exposition au ruxolitinib, en générant une valeur de surface sous la courbe des concentrations plasmatiques du ruxolitinib en fonction du temps (SSC cumulée).

L'analyse est réalisée dans les 48 à 72 heures suivant la réception des échantillons afin de déterminer l'exposition du patient au ruxolitinib et d'ajuster la posologie en conséquence.

2.2.2 Interventions comparatrices

L'analyse proposée est déjà réalisée aux frais du centre à l'origine de la demande (hors *Répertoire*). Cette évaluation considère que l'intervention comparatrice est l'absence du test. Dans ce cas, l'administration du ruxolitinib se fait selon la réponse clinique ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables intolérables.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Le ruxolitinib et son mode d'action

3.1.1 Description du médicament

Le ruxolitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible les enzymes Janus kinases 1 et 2 (JAK1 et JAK2), impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et de différentes cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire [Appeldoorn *et al.*, 2023; INESSS, 2022a]. Il cible également la voie de signalisation de l'activateur et transducteur du signal de transcription (STAT). La désactivation de la voie JAK-STAT réduit l'hyperprolifération cellulaire et la surproduction des cytokines. Ce médicament est administré par voie orale et disponible sous forme de comprimés de 5 mg, de 10 mg, de 15 mg et de 20 mg [Santé Canada, 2023].

Le ruxolitinib est homologué par Santé Canada depuis 2012 et est commercialisé sous le nom de Jakavi^{MC} [Santé Canada, 2012]. Ce traitement est remboursé au Québec pour les indications approuvées par Santé Canada [Santé Canada, 2023; INESSS, 2022a; 2022b; 2019; 2016; 2015]. Dans le contexte québécois, le ruxolitinib est indiqué chez les patients âgés de 12 ans et plus pour le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aigüe ou chronique en cas de résistance ou de dépendance aux corticostéroïdes [RAMQ, 2024]. De plus, il est aussi indiqué pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose (MF) primitive, à la MF consécutive à une polycythémie vraie (PV) ou à une thrombocythémie essentielle et pour le contrôle de l'hématocrite chez les personnes atteintes d'une PV [RAMQ, 2024]. Quelques indications cliniques du ruxolitinib sont présentées dans la [section 3.2](#).

3.1.2 Métabolisme du ruxolitinib

Le métabolisme, l'excrétion et la pharmacocinétique du ruxolitinib ont été évalués chez des sujets sains après leur avoir administré une dose de 25 mg de ruxolitinib marqué au carbone 14 pour prise orale [Shilling *et al.*, 2010]. Après un temps d'absorption moyen de moins d'une heure ($T_{\max_moy} < 1$ h), la radioactivité était présente dans l'urine (74 %) et dans les selles (22 %) provenant d'un total de neuf métabolites. La demi-vie moyenne ($T_{1/2_moy}$) de la molécule mère est de 2,32 heures. La LC-MS/MS réalisée sur un échantillon de plasma montre un total de 10 pics. Le pic dominant dans le plasma étant la molécule mère (m/z 307), elle était l'entité prédominante en circulation, représentant de 58 à 74 % de la radioactivité totale jusqu'à 6 heures après l'administration de la dose du médicament avec une biodisponibilité de 95 % [Appeldoorn *et al.*, 2023]. De même, le métabolite le plus présent était M18 (m/z 323), représentant de 7,3 à 14 % de radioactivité. En conclusion, près de 99 % de la molécule mère est métabolisée dans les urines ou dans les selles [Shilling *et al.*, 2010]. Selon plusieurs études, ces métabolites sont en majorité actifs et contribueraient de 13 à 17 % de l'activité pharmacologique du ruxolitinib [Appeldoorn *et al.*, 2023].

3.2 Les indications du ruxolitinib

3.2.1 Néoplasmes myéloprolifératifs (NMP)

Les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) forment un ensemble de maladies du sang caractérisées par une surproduction d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines par la moelle osseuse [SCC, 2024]. La polycythémie vraie (maladie de Vaquez) se caractérise par une hématopoïèse hyperplasique, qui conduit à l'érythrocytose, à la thrombocytose ou à la leucocytose. Les symptômes de cette affection peuvent être la splénomégalie, la fatigue, les démangeaisons et l'apparition de régions rouges sur la peau. Les complications majeures de la PV à l'origine de la mortalité et de la morbidité sont de type vasculaire, telles que la maladie cardiaque coronaire et un accident vasculaire cérébral [Colafigli *et al.*, 2020; McKeage, 2015], qui résultent d'un état d'hyperinflammation conduisant à un risque élevé d'événements thrombotiques [Appeldoorn *et al.*, 2023; Harrison *et al.*, 2016]. Bien que près de la totalité des patients atteints de PV ont une voie de signalisation JAK/STAT hyperactivée, la pathogénèse de cette maladie pourrait être associée à plusieurs mutations dans les gènes impliqués dans la signalisation JAK/STAT, notamment celles des gènes JAK2, CALR ou MPL [Appeldoorn *et al.*, 2023; Tefferi, 2023].

La PV évolue chez moins de 10 % des patients en myélofibrose (MF) [Colafigli *et al.*, 2020; McKeage, 2015]. La MF primaire est caractérisée par une hyperplasie hématopoïétique et une inflammation systémique. De plus, elle conduit à une hématopoïèse extramédullaire et à une splénomégalie qui affectent la survie [Bankar et Gupta, 2020; Plosker, 2015; Vannucchi *et al.*, 2015]. La progression de la MF entraîne une thrombocytopénie, une anémie et des complications y étant liées, telles que la fatigue, la dyspnée et des problèmes de saignement. Bien que la majorité des patients développent des thrombocytopénies, des complications thrombotiques sont communes chez cette catégorie de patients [Plosker, 2015; Mesa *et al.*, 2013]. La pathogénèse de la MF n'est que partiellement comprise, et presque tous les patients atteints de MF ont une voie de signalisation JAK/STAT hyperactivée [Mesa *et al.*, 2013]. L'état d'approximativement 8 à 30 % des patients atteints de la MF progressera vers une leucémie myéloïde aigüe [Copher *et al.*, 2022].

3.2.2 La réaction du greffon contre l'hôte réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) est une complication qui survient à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) généralement utilisée en traitement des hémopathies malignes, des erreurs génétiques innées ou des syndromes de moelle osseuse défectueuse [Appeldoorn *et al.*, 2023]. Il est à noter que la GVH peut également survenir chez les enfants et les adultes à la suite d'une transplantation d'organes solides, tels que le foie [Cook *et al.*, 2024]. Elle se présente comme une condition inflammatoire systémique qui est premièrement médiée par le système immunitaire du donneur. Lorsqu'elle apparaît pendant les trois premiers mois après la GCSH, elle est aigüe (GVHa), et est chronique si elle apparaît plus tard (GVHc) [de Kort *et*

al., 2020]. Malgré l'amélioration des mesures préventives de cette maladie, la GVH représente une cause considérable de morbidité et de mortalité au sein de la population pédiatrique en contexte de GCSH [Baccelli *et al.*, 2024]. La GVHa touche 50 % des enfants ayant reçu une GCSH, parmi lesquels 20 % présentent une maladie de grade 2 à 4. L'incidence de la GVHc est plus faible, touchant de 6 à 33 % des enfants ayant reçu une GCSH. Les corticostéroïdes constituent la première intention de traitement aussi bien pour la GVHa que pour la GVHc. Toutefois, seulement 50 % des patients répondent au traitement, et le pronostic demeure pauvre avec une survie à long terme de 5 à 30 % [Baccelli *et al.*, 2024].

Une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes se définit comme correspondant à l'un des cas suivants :

- Une progression de la maladie après trois jours de méthylprednisolone (MP);
- Une absence d'amélioration après sept jours de MP;
- Une progression de la maladie à un nouvel organe après la MP pour une GVH de la peau et du tube digestif supérieur;
- Une récurrence de la maladie pendant ou après une diminution des corticostéroïdes [Baccelli *et al.*, 2024].

Une GVHc est dite réfractaire aux corticostéroïdes lorsque les symptômes progressent malgré l'utilisation d'un régime de traitement contenant la prednisone pendant au moins une semaine ou persistent sans amélioration malgré le traitement continu avec prednisone un jour sur deux pendant au moins quatre semaines. En revanche, une GVHc dépendante aux corticostéroïdes pourrait être identifiée lorsque les doses de prednisone administrées un jour sur deux sont nécessaires pour prévenir la récurrence ou la progression des manifestations cliniques [Baccelli *et al.*, 2024].

Une proportion de 55 % des patients atteints de GVH réfractaire aux corticostéroïdes répondent au ruxolitinib [Appeldoorn *et al.*, 2023; Santé Canada, 2023; Le *et al.*, 2022; Jagasia *et al.*, 2018].

3.3 Enjeux liés à l'administration du ruxolitinib

3.3.1 Interaction médicamenteuse

Le problème inhérent aux thérapies ciblées se traduit par le fait que la majorité des médicaments utilisés sont métabolisés par les enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP). Cette réalité prédispose les médicaments à d'importantes interactions médicamenteuses [Bruggemann *et al.*, 2022]. En effet, en présence de la rifampicine, les métabolites pourraient contribuer à 31 % de l'activité pharmacologique du ruxolitinib [Appeldoorn *et al.*, 2023]. De plus, les paramètres pharmacocinétiques ($C_{\max}$ et $C_{\min}$) pourraient doubler en cas de coadministration simultanée de triazoles et de l'azithromycine aux patients atteints de lymphohistiocytose hémophagocytaire [Li *et al.*, 2023]. Ces interactions médicamenteuses sont à l'origine d'une grande variabilité

interindividuelle entre les patients, ce qui pourrait complexifier l'utilisation d'un modèle populationnel de prédiction (popPK) pour simuler des concentrations de ruxolitinib [Isberner *et al.*, 2021].

Plusieurs antifongiques et antimicrobiens constituent des inhibiteurs des enzymes hépatiques CYP3A4 ou CYP2C9 [Isberner *et al.*, 2021]. Ainsi, l'utilisation des traitements ciblés d'hémopathies malignes est associée au risque d'en administrer des doses sous-thérapeutiques ou supratherapeutiques [Bruggemann *et al.*, 2022]. Ces interactions médicamenteuses sont également à l'origine des variations liées aux paramètres pharmacocinétiques (SSC_{0-t} , C_{min} et C_{max}), telles que présentées dans le [tableau 2](#). Enfin, l'utilisation de certains triazoles et leur effet amplificateur sur les enzymes hépatiques pourraient contribuer à une réduction de la dose de ruxolitinib à administrer.

Tableau 2 Effet inhibiteur ou inducteur de l'enzyme CYP3A4 sur les variables et paramètres pharmacocinétiques

TYPE D'IMPACT (MÉDICAMENT)	SSC (%)	$t_{1/2}$ (%)	C_{max} (%)	CL/F (%)
CYP3A4 inhibition (érythromycine)	+ 27	+ 10	+ 8	- 20
CYP3A4 inhibition (ketoconazole)	+ 90	+ 60	+ 30	- 50
CYP3A4 inhibition (fluconazole)	+ 234	+ 250	+ 50	- 70
CYP3A4 inhibition (voriconazole)	+ 100	+ 80	+ 50	- 50
CYP3A4 induction (rifampicine)	- 71	- 50	- 30 à 50	+ 300

Source : Modifiée selon [Appeldoorn *et al.*, 2023].

Abréviations : CL/F clairance apparente : clairance orale sur la biodisponibilité; C_{max} : concentration maximale du médicament; CYP3A4 : cytochrome P450 3A4; $t_{1/2}$: demi-vie (élimination); SSC : surface sous la courbe, de l'anglais : *area under the curve*.

3.3.2 Effets indésirables du ruxolitinib

Les effets indésirables non hématologiques les plus rapportés chez les patients sous le ruxolitinib sont des œdèmes périphériques et des diarrhées. La littérature scientifique révèle que les patients qui ont été exposés plus longtemps au ruxolitinib développeraient moins d'effets indésirables que ceux qui le sont pendant une courte période [Appeldoorn *et al.*, 2023]. De plus, les infections telles que les septicémies, les infections virales, les pneumonies et les infections urinaires sont également rencontrées [Bacelli *et al.*, 2024; Appeldoorn *et al.*, 2023].

Parmi les effets indésirables de nature hématologique, la dépression de la moelle osseuse et une faible numération des cellules sanguines sont observées et traduisent le mécanisme d'action du ruxolitinib en tant qu'inhibiteur de JAK1 et JAK2. Des effets indésirables plus graves comportent l'anémie, la thrombocytopénie, des douleurs abdominales (toxicité hépatique) et de l'insuffisance cardiaque [Bacelli *et al.*, 2024; Appeldoorn *et al.*, 2023]. Ces différents effets indésirables sont généralement traités en réduisant soit la dose de médicament administré ou en instaurant des soins de soutien ou encore en administrant concomitamment d'autres traitements tels que les corticostéroïdes, les antibiotiques ou des transfusions sanguines [Appeldoorn *et al.*, 2023].

3.4 Situation actuelle et besoins non comblés

- Selon les cliniciens consultés, les interactions médicamenteuses génèrent une grande variabilité interindividuelle et pourraient conduire à un échec du traitement ou à la survenue d'effets toxiques.
- Considérant l'utilisation hors indication et le manque d'information sur les doses pédiatriques recommandées, la toxicité demeure, selon la littérature scientifique et les cliniciens consultés, une préoccupation majeure lorsqu'on utilise exceptionnellement le ruxolitinib chez les enfants (hors indication).
- Selon les cliniciens consultés, le poids seul du patient n'est pas toujours un paramètre fiable pour déterminer la dose du médicament à administrer. Dans certains cas, la cible thérapeutique pourrait se trouver en deçà de la dose recommandée pour le poids du patient.

3.5 Constats

- Le ruxolitinib est indiqué pour le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) pour les patients de 12 ans et plus. Selon la littérature et les cliniciens, ce médicament est aussi utilisé exceptionnellement pour prévenir et traiter la GVH ou une autre affection immunitaire rare chez les enfants de moins de 12 ans (hors indication).
- Le ruxolitinib constitue une thérapie ciblée contre les hémopathies malignes et est métabolisé entre autres par l'enzyme hépatique CYP3A4, ce qui le prédispose à une interaction médicamenteuse avec tout inhibiteur ou inducteur de cet enzyme.
- L'interaction médicamenteuse et la survenue des toxicités sont associées à une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.
- Le suivi thérapeutique du ruxolitinib pourrait être bénéfique pour les groupes de patients susceptibles de développer des toxicités.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Validité clinique

4.1.1 Données issues de la documentation scientifique

Une recherche structurée de la documentation scientifique a permis de repérer cinq études dont les objectifs et les caractéristiques sont sommairement présentés dans le [tableau 3](#). La qualité des études a été jugée satisfaisante pour soutenir l'évaluation de cette analyse (Tableau D-1 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires*).

Une étude portant sur l'utilisation d'un modèle de pharmacocinétique populationnelle (PPK) a été retenue dans la mesure où elle contribuerait, tout comme le dosage sanguin, à l'optimisation des doses de ruxolitinib administrées aux patients [Li *et al.*, 2023]. Toutefois, dans le cadre du traitement des patients atteints de la réaction du greffon contre l'hôte, un autre modèle populationnel (popPK) a montré les limites dans la prédiction de l'exposition au ruxolitinib avec des concentrations résiduelles qui s'avéraient être sous-estimées [Isberner *et al.*, 2021].

La validité clinique, désignée comme la capacité d'un test à distinguer deux états de santé, est difficilement appréciable dans le contexte du suivi thérapeutique du ruxolitinib en raison de la nature même du test (mesurer une concentration) et de l'absence d'un intervalle thérapeutique reconnu. En effet, les données actuelles ne permettent pas d'associer une concentration plasmatique de ruxolitinib et l'efficacité clinique du médicament (ou sa toxicité). Toutefois, certaines données concernant les paramètres pharmacocinétiques, tels que la SSC (surface sous la courbe), les concentrations maximales et résiduelles ($C_{\max}$ et $C_{\min}$), le taux de clairance (CL ou CL/F), le temps mis pour atteindre la concentration sanguine maximale ($t_{\max}$) et la demi-vie de l'élimination du ruxolitinib ($t_{1/2}$) sont disponibles.

Force est de constater que le nombre de patients dans les études est généralement limité. Cela pourrait s'expliquer par la nature rare des conditions qui les affectent et qui requièrent l'utilisation du ruxolitinib. De plus, le ruxolitinib est un traitement de deuxième ou troisième intention qui est souvent employé en cas d'échec de traitement de première intention, ou pour renforcer un régime de traitement existant [Baccelli *et al.*, 2024; Appeldoorn *et al.*, 2023].

Tableau 3 Études retenues pour la performance et l'utilité clinique

[AUTEURS, ANNÉE] PAYS, DEVIS	POPULATION, N ÂGE [INTERVALLE]	OBJECTIF	PARAMÈTRES ÉVALUÉS
Performance clinique			
[Cook <i>et al.</i> , 2024] Étude prospective États-Unis	13 enfants atteints de GVH, dont 9 GVHc et 4 GVHa Âge : GVHc : [0 à 18 ans]; GVHa : [0 à <12 ans]	Évaluer l'utilisation du ruxolitinib à petites doses chez les jeunes enfants	CL/F, $t_{1/2}$ et SSC _{24-SS} Plasma
[Li <i>et al.</i> , 2023] Étude prospective Chine	32 enfants atteints de la HLH Âge moyen : $4,9 \pm 3,0$ ans [10 mois à 11 ans et 3 mois]	Développer et valider le modèle PPK afin d'optimiser les doses de ruxolitinib pour les enfants atteints de HLH en contexte d'interaction médicamenteuse	C_{max} , C_{min} , CL Plasma
[Li <i>et al.</i> , 2022] Étude prospective de validation Chine	32 enfants atteints de la HLH selon les critères diagnostiques HLH-2004* Âge moyen : $4,9 \pm 3,0$ ans [10 mois à 11 ans et 3 mois]	Évaluer la performance clinique du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS	C_{max} , t_{max} , SSC _{0-t} , C_{min} à l'état stable, CL, plasma
Utilité clinique			
[Isberner <i>et al.</i> , 2021] Étude prospective Allemagne	30 adultes atteints de GVHa et GVHc Âge médian : 53 ans [22 à 78 ans], IQR : 18	Évaluer l'exposition au ruxolitinib et les effets de la comédication ainsi que l'utilisation d'un modèle popPK afin de déterminer les toxicités liées aux doses de médicament	C_{min} , sérum Ajustement de la dose de ruxolitinib CL/F
[Barabanshikova <i>et al.</i> , 2019] Étude pilote prospective Russie	20 adultes atteints de MFP, MFTE et MFPV Âge : [32 à 64 ans]	Évaluer l'administration du ruxolitinib en prophylaxie pour la GVH	C_{min} , plasma Ajustement de la dose de ruxolitinib

Sigles et acronymes : CL/F : clairance apparente = ratio de la clairance orale sur la biodisponibilité; CL : taux de clairance; C_{max} : concentration maximale du médicament; C_{min} : concentration résiduelle du médicament; GVH : réaction du greffon contre l'hôte; GVHa : réaction aiguë du greffon contre l'hôte; GVHc : réaction chronique du greffon contre l'hôte; HPLC : chromatographie liquide de haute performance; HLH : lymphohistiocytose hémophagocytaire; MF : myélofibrose; MFP : myélofibrose primaire; MFPV : myélofibrose post-polycythémie vraie; MFTE : myélofibrose post-thrombocythémie essentielle; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; $t_{1/2}$: demi-vie (élimination); SSC : surface sous la courbe (de l'anglais : *area under the curve*).

Note de bas de tableau :

* Voir l'avis de l'INESSS sur la dégranulation des cellules NK [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2023].

4.1.2 Évaluation des paramètres pharmacocinétiques du ruxolitinib

4.1.2.1 Variabilité interindividuelle chez la population pédiatrique

Dans l'étude menée par Cook et ses collaborateurs [2024] auprès de patients atteints de GVH, la variabilité interpatient était importante et dépendait des facteurs comme le poids, la dose du médicament, la demi-vie d'élimination et les médicaments qui étaient simultanément administrés aux patients. En effet, le [tableau 4](#) témoigne de la grande variabilité dans la prise en charge des patients et les différences pouvant en découler sur le plan des valeurs pharmacocinétiques [Cook *et al.*, 2024].

La variabilité interpatient associée à l'administration des triazoles ou de l'azithromycine a également été soulignée dans l'étude menée par Li et ses collaborateurs [2023] auprès de patients atteints de la lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH). Les auteurs ont relevé que les valeurs de $C_{\max}$ et de $C_{\min}$ de ruxolitinib doubleraient lorsque ces médicaments étaient administrés simultanément. Or, chez certains enfants, les valeurs réduisaient de moitié [Cook *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2023]. Les interactions médicamenteuses pourraient donc augmenter ou diminuer l'exposition des patients au ruxolitinib.

La réponse clinique des patients au ruxolitinib varie grandement entre les individus [Li *et al.*, 2023]. Chez les enfants de moins de 10 kg, les concentrations mesurées étaient plus faibles possiblement en raison d'une clairance plus élevée du ruxolitinib. Selon Cook et ses collaborateurs [2024], de futures études pourraient permettre une meilleure prise en charge des enfants de moins de 10 kg. Les auteurs ont également souligné les situations de la vie réelle, comme le besoin d'écraser un comprimé avant de l'administrer au patient, ce qui peut modifier la biodisponibilité et augmenter les facteurs de variabilité [Cook *et al.*, 2024].

Tableau 4 Données de performance clinique du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS

ID Patient	Poids (kg)	Dose (mg b.i.d.)	Comédication	CL/F l/h	[SSC] _{24_SS} ng/ml.h	t _{1/2} , h
1	20,6	5	Voriconazole et azithromycine	4,5	2234	3,1
2	20,7	2,5	Posaconazole et azithromycine	6,6	911	3,2
3	12,4	5	Aucun	13,2	911	1,6
4	11,0	2,5	Posaconazole	8,1	616	1,9
5	57,2	10	Posaconazole et azithromycine	12,1	1652	1,8
6	62,9	10	Voriconazole	9,0	2217	2,4
7	88,3	2,5	Isavuconazole	22,6	221	0,9
8	49,4	5	Posaconazole et azithromycine	8,7	1004	2,1
9	6,4	1,25*	posaconazole	8,1	464	2,6
10	9,8	2,5	posaconazole	8,2	778	4,0

ID Patient	Poids (kg)	Dose (mg b.i.d.)	Comédication	CL/F l/h	[SSC] _{24_SS} ng/ml.h	t _{1/2} , h
11	19	1,25 et 2,5	Posaconazole et azithromycine	12,7	818	4,3
12	8,7	2,5	Posaconazole	5,7	876	3,7
13	45,1	1,5 et 2,10	Aucun	23,0	1073	1,0

Sigles et acronymes : CL/F : clairance apparente : clairance orale sur la biodisponibilité; SSC : surface sous la courbe, de l'anglais : *area under the curve*; ID : identification; b.i.d. : deux fois par jour; t.i.d. : trois fois par jour; [SSC]_{24_SS} : exposition individuelle au ruxolitinib par 24 heures jusqu'à sa stabilité; t_{1/2} : demi-vie d'élimination. Source du tableau : Cook et al., 2024.

Notes de bas de tableau :

* La dose administrée au patient 9 est plutôt en mg t.i.d. au lieu de mg b.i.d.

4.1.2.2 Références pharmacocinétiques du ruxolitinib pour la population pédiatrique

Tout en soulignant l'importance de mener des études subséquentes pour confirmer leurs observations, l'étude de Li et ses collaborateurs [2022] a révélé certaines caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients atteints de HLH ([tableau 5](#)). Sur la base de la dose journalière de ruxolitinib administrée aux patients, les auteurs ont observé une corrélation négative entre la SSC et la créatinine sérique en guise d'indicateur de la fonction rénale ($r = -0,517$; $p = 0,011$) de même qu'avec l'âge du patient ($r = -0,550$; $p = 0,007$). Par ailleurs, il existait une corrélation positive, d'une part, entre la concentration résiduelle (C_0/D) stabilisée en fonction du poids, après plusieurs doses de ruxolitinib, et la créatinine sérique ($r = 0,385$; $p = 0,011$) et, d'autre part, C_0/D corrélait significativement avec l'âge ($r = 0,471$; $p = 0,001$). En revanche, aucune corrélation n'a été rapportée entre l'exposition au ruxolitinib et les indicateurs de la fonction hépatique [Li et al., 2022]. Ce dernier aspect est prometteur pour l'efficacité du ruxolitinib, étant donné que les patients atteints de HLH développent souvent des hépatomégalies [Li et al., 2022].

Malgré l'incapacité d'établir les doses optimales à employer chez les patients de moins de 10 kg, l'étude de Cook et ses collaborateurs a prospectivement révélé des valeurs pharmacocinétiques moyennes pouvant donner une idée des doses de ruxolitinib à administrer à cette frange de la population en cas de GVHa ou GVHc [Cook et al., 2024].

Tableau 5 Valeurs de référence chez les enfants atteints de GVH et HLH

Condition visée (n), [Référence]	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	[SSC] _{0-t} (ng/ml.h)	T _{1/2} (h)	CL (ml/h)
Lymphohistiocytose hémophagocytaire (32) [Li et al., 2022]	2,1 ± 2,1	143,0 ± 69,8	708,5 ± 284,1	3,1 ± 1,4*	2,3 ± 2,1*
Réaction chronique et aigüe du greffon contre l'hôte (13) [Cook et al., 2024]	n.d.	n.d.	1060 ± 615†	2,5 ± 1,1	10,8 ± 5,5

Abréviations : n.d. : non déterminé; CL : taux de clairance; C_{max} : concentration plasmatique maximale du ruxolitinib; T_{max} : temps écoulé pour atteindre la concentration plasmatique maximale; SSC : surface sous la courbe, de l'anglais : *area under the curve*; T_{1/2} : demi-vie d'élimination.

Notes de bas de tableau :

* Mesure après 10 doses administrées de ruxolitinib.

† SSC_{24_SS} : Dans l'article de Cook et al., l'exposition au ruxolitinib était évaluée toutes les 24 h jusqu'à sa stabilité.

4.1.3 Perspective des cliniciens

- Selon les cliniciens consultés, les cas de GVH et de HLH sont généralement rares, mais le ruxolitinib est souvent requis pour leur traitement.
- Les cliniciens ont souligné la possibilité d'utiliser le ruxolitinib pour traiter les maladies de gain de fonction de STAT (STAT1 ou STAT3) et d'autres maladies auto-inflammatoires, immunologiques ou rhumatologiques (hors indication).
- Les cliniciens ont attesté la variabilité interpatient importante dans les paramètres pharmacocinétiques du ruxolitinib. Ils ont reconnu l'importance de les évaluer, en l'occurrence la SSC, afin d'avoir l'information sur le niveau d'exposition du patient au ruxolitinib.
- Le dosage sanguin du ruxolitinib permettrait éventuellement, selon eux, de mieux contrôler les interactions médicamenteuses.
- Les cliniciens ont souligné l'intérêt grandissant pour l'usage du dosage sanguin du ruxolitinib en milieu clinique auprès des populations pédiatriques.

4.1.4 Constats

- Les doses optimales de ruxolitinib chez la population pédiatrique n'ont pas été repérées.
- En milieu clinique, plusieurs facteurs tels que le poids, la dose de médicament administrée, la demi-vie d'élimination et les interactions médicamenteuses sont susceptibles d'accroître la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.
- Le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait permettre éventuellement de mieux contrôler les interactions médicamenteuses.

4.2 Utilité clinique

4.2.1 Données issues de la littérature scientifique

La recherche de la documentation scientifique a permis de repérer deux études dont les objectifs et les caractéristiques sont présentés dans le [tableau 3](#). L'utilité clinique du test repose sur sa capacité à optimiser les doses de ruxolitinib à administrer afin d'éviter une surexposition ou une sous-exposition à ce médicament ainsi que l'apparition d'effets indésirables. Ultiment, des données montrant que l'optimisation des doses de ruxolitinib a un effet positif sur la résolution des symptômes de GVH et la survie des patients devraient être disponibles. Aucune étude rapportant ce type de donnée n'a été repérée.

4.2.2 Ajustement des doses administrées de ruxolitinib

Dans le cadre d'un régime de traitement préventif de la GVH et des complications post-greffe, 20 patients adultes atteints de myélofibrose primaire, de myélofibrose post-thrombocytémie essentielle et de myélofibrose post-polycythémie ont reçu un traitement prophylactique de ruxolitinib [Barabanshikova *et al.*, 2019]. Les auteurs ont rapporté un mauvais fonctionnement aggravé de la greffe chez 55 % des patients, qui s'est graduellement résolu pour tous les cas. Deux de ces patients s'en sont remis sans modification de la dose de ruxolitinib, tandis que huit autres avaient eu une réduction de la dose journalière du médicament qui passait de 15 mg à 10 mg. Le dosage sanguin du ruxolitinib a révélé, avec sa concentration résiduelle, une accumulation significative du médicament entre le 7^e et le 14^e jour après la greffe avec les valeurs médianes respectives de 17,7 ng/ml et de 43,8 ng/ml ($p = 0,028$). Cependant, une stabilisation dans les concentrations résiduelles subséquentes a été mentionnée. Par ailleurs, les auteurs ont souligné avoir éliminé les effets indésirables du ruxolitinib issus des cellules souches du donneur. Ceux-ci ont été anticipés en interrompant la prise du médicament à partir d'un jour avant la greffe jusqu'au quatrième jour après la greffe. Les auteurs ont suggéré un changement de dose du ruxolitinib le 20^e jour après la greffe étant donné que la stabilisation de l'exposition au médicament est avérée [Barabanshikova *et al.*, 2019].

Selon l'étude d'Isberner et ses collaborateurs [2021], il existerait une relation entre la concentration résiduelle élevée de ruxolitinib et le risque de toxicité et d'effets indésirables nécessitant une réduction de la dose. Parmi les 18 patients atteints de GVH n'ayant pas nécessité de réduction de la dose suivant la survenue d'un effet indésirable, la concentration moyenne de ruxolitinib au creux était de 39,8 ng/mL (IQR, 29,6 ng/mL).

Pour ceux ayant nécessité une réduction de la dose en raison d'un effet indésirable, la concentration moyenne au creux était significativement plus élevée 60,6 ng/mL (IQR, 5,39 ng/mL; $n = 4$) ($p = 0,042$).

Après la réduction de dose, les valeurs moyennes mesurées étaient de 28,4 ng/mL (IQR, 20,1 ng/mL) chez ces quatre patients. Aucune autre réduction de dose ne fut nécessaire.

Selon les auteurs, le suivi thérapeutique du ruxolitinib pourrait être bénéfique surtout en début de traitement pour certains groupes à risque (p. ex., les patients traités avec des médicaments inhibiteurs de CYP3A4 ou CYP2C9) ou chez des patients avec effets indésirables nécessitant une réduction de dose.

Copher et ses collaborateurs [2022] ont rapporté dans une étude rétrospective un changement de doses de ruxolitinib chez 28 % de patients atteints de MF, et ce, pendant les trois premiers mois de traitement. Ils ont observé une augmentation significative des visites aux urgences ($p < 0,025$) chez les patients qui avaient reçu une dose sous-optimale de ruxolitinib [Copher *et al.*, 2022].

4.2.3 Perspective des cliniciens

Selon les cliniciens consultés :

- le dosage sanguin du ruxolitinib serait préférable à une approche d'augmentation de la dose à administrer jusqu'à l'apparition d'effets indésirables;
- le dosage sanguin favoriserait une utilisation judicieuse et optimale du médicament, en particulier chez les jeunes enfants de moins de 12 ans pour qui il n'existe pas de dose recommandée.

4.2.4 Constats

- Selon certains cliniciens consultés, le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait promouvoir une utilisation judicieuse et optimale de ce traitement chez les jeunes enfants de moins de 12 ans (hors indication).
- L'augmentation de la concentration résiduelle du ruxolitinib dans le plasma est associée à un risque de toxicité et d'effets indésirables potentiellement évité en réduisant la dose du traitement.
- Le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait permettre de cibler la dose optimale du traitement et serait préférable à un ajustement de la dose en fonction de la survenue d'effets indésirables.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

Le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS est déjà réalisé dans le laboratoire de pharmacologie clinique de la grappe Montréal – CHU Sainte-Justine. Bien que le dosage de ce médicament soit exploratoire, les cliniciens consultés n'ont pas laissé entrevoir d'enjeux organisationnels majeurs pouvant empêcher l'implantation de l'analyse évaluée.

Cette section décrit des enjeux soulevés par les cliniciens consultés en intégrant les résultats du sondage adressé aux directeurs des grappes de laboratoires de biologie médicale.

- Un temps de réponse de 48 à 72 heures après la réception des prélèvements demeure cliniquement acceptable.
- De 5 à 6 prélèvements par patient sont nécessaires pour calculer une SSC. Toutefois, le nombre de SSC par patient pourrait varier en fonction de la médication concomitante administrée au patient, de son âge et de sa condition.
- Une augmentation du nombre de demandes du test advenant son introduction au *Répertoire* est possible, même si ce médicament est employé dans un contexte de maladies rares.
- Le manque de personnel de laboratoire spécialisé en HPLC-MS/MS est un enjeu organisationnel.
- Le laboratoire demandeur dispose de six systèmes HPLC couplés à des MS/MS de différentes séries qui peuvent mesurer le ruxolitinib.
- Selon les cliniciens consultés, il serait précoce d'étendre l'implantation du test dans d'autres centres de la province. Toutefois, l'introduction du test au *Répertoire* permettrait aux médecins qui exercent à l'extérieur des grands centres, et qui seraient moins familiers avec le ruxolitinib, de faire le suivi du traitement des patients de retour à leur résidence.
- La mise sur pied d'une charte d'interprétation des résultats du test apporterait des précisions sur les niveaux ciblés d'exposition au ruxolitinib et permettrait d'harmoniser l'utilisation de cette analyse au Québec.

5.1 Constats

- Advenant son introduction au *Répertoire*, le dosage sanguin du ruxolitinib demeurerait peu fréquent dans un contexte de maladie rare. Pour le moment, l'offre de services à un seul centre permettrait de répondre à l'ensemble des besoins de la province selon les cliniciens.
- L'interprétation des résultats du test devrait être harmonisée partout au Québec.

6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

6.1 Recommandations des agences et de groupes d'experts sur le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS

Aucune ligne directrice, aucun guide de pratique clinique, ni aucun consensus d'experts qui recommandent le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS n'ont été repérés dans la littérature.

6.2 Contexte social

Le CHU Sainte-Justine est le plus grand centre mère-enfant du Canada et figure parmi les quatre centres pédiatriques les plus influents d'Amérique du Nord. Dans cette perspective, l'établissement a développé une expérience thérapeutique de référence pour différentes situations cliniques pouvant toucher les enfants. Plusieurs techniques d'optimisation de traitement, particulièrement chez cette population, ont été développées afin d'améliorer leur prise en charge.

Les cliniciens consultés ont souligné la nécessité d'utiliser le ruxolitinib dans certaines situations cliniques hors indication chez les jeunes enfants pour qui ce médicament peut souvent représenter la dernière option de traitement.

6.3 Constats

- À ce jour, aucune ligne directrice, aucun guide de pratique clinique, ni aucun consensus d'experts qui recommandent le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS n'ont été repérés.
- L'analyse portant sur le dosage du ruxolitinib est émergente, peu connue et peu utilisée.
- Au Québec, le ruxolitinib peut être utilisé exceptionnellement pour des situations cliniques hors indication par l'entremise de programmes d'accès spéciaux.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du dosage sanguin de ruxolitinib n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. La documentation scientifique ne fournit donc pas d'orientation quant à la justification du coût de cette analyse par rapport à ses bénéfices cliniques.

7.1.2 Évaluation – INESSS

7.1.2.1 Coûts

Selon la documentation scientifique et les cliniciens consultés, le dosage plasmatique du ruxolitinib serait réalisé de manière concomitante avec les autres outils présentement utilisés pour assurer le suivi thérapeutique des patients sous traitement avec le ruxolitinib, afin d'en optimiser l'efficacité et limiter la toxicité. Ces tests incluent notamment la formule sanguine complète pour détecter une neutropénie et/ou une thrombopénie. Ainsi, les cliniciens n'envisagent pas que le dosage sanguin du ruxolitinib puisse remplacer des analyses figurant actuellement au *Répertoire*. Notons par ailleurs que le laboratoire soutenant la demande d'introduction du dosage sanguin du ruxolitinib au *Répertoire* réalise déjà cette analyse et certains cliniciens y ont eu recours pour optimiser le traitement de leurs patients. Ainsi, l'ajout du test permettant le dosage de ruxolitinib par HPLC-MS/MS engendrera nécessairement des coûts supplémentaires par rapport aux standards de soins. La valeur pondérée² soumise par le centre demandeur et ajustée par le MSSS est de 85,86 (2024) par résultat.

7.1.2.2 Bénéfices de santé

Selon les cliniciens consultés, l'ajout du dosage sanguin du ruxolitinib aux standards de soins pourrait permettre d'optimiser la prise en charge actuelle de certains patients recevant ce traitement, notamment les personnes qui ont eu une greffe de cellules souches et qui sont atteintes du GVH. Les cliniciens consultés mentionnent qu'il est difficile de déterminer, outre sur une base individualisée, l'effet du dosage du ruxolitinib sur le régime posologique à préconiser. En effet, il serait hasardeux de prédire dans quel sens irait l'ajustement posologique, celui-ci pouvant se faire à la baisse ou à la hausse.

² La valeur pondérée (VP) se définit comme la valeur relative associée à chacune des procédures. Elle reflète les ressources nécessaires pour la réalisation d'une procédure. Le calcul de la VP tient compte des manipulations, des contrôles de qualité, des calibrations et des répétitions devant être effectués pour la réalisation de la procédure. L'INESSS effectue une vérification du formulaire soumis par l'établissement soutenant la demande d'introduction au *Répertoire*. Le MSSS s'assure d'une mise à jour de la VP suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*. Plus de détails concernant la VP sont disponibles ici : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-922-01W.pdf>.

Par ailleurs, il faut noter que le traitement de ruxolitinib est coûteux et s'élève approximativement de 5 000 \$ à 9 200 \$ par mois par patient.

Selon les cliniciens, le dosage plasmatique du ruxolitinib serait surtout pertinent dans le contexte de polymédication, où il permettrait de mieux contrôler les interactions avec d'autres médicaments, en ajustant la dose administrée en conséquence. De plus, ce dosage pourrait favoriser une utilisation judicieuse et optimale du traitement, surtout chez les jeunes enfants de moins de 12 ans, pour qui le médicament est utilisé hors monographie de produit.

En résumé, les cliniciens consultés sont d'avis que le dosage du ruxolitinib pourrait concourir à l'augmentation de l'efficacité du traitement et à la diminution de la survenue d'effets indésirables. Cependant, aucune donnée permettant de quantifier justement ces bénéfices de santé n'a été repérée dans la documentation scientifique. Ainsi, l'INESSS ne peut statuer sur l'efficience du test du dosage du ruxolitinib dans le contexte québécois.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du test de dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS au Répertoire a été réalisée. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit : 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test permettant le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS n'est pas introduit au Répertoire; et 2) un nouveau scénario selon lequel il est ajouté. Elle repose sur des renseignements obtenus de diverses sources, dont la consultation de cliniciens impliqués dans la prise en charge de patients sous traitement avec le ruxolitinib. Les principales hypothèses retenues pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Le dosage sanguin du ruxolitinib s'ajouterait aux standards de soins actuels et ne remplacerait aucune analyse actuellement inscrite au Répertoire.
- Il est estimé que les analyses seront réalisées chez 32, 46 et 60 patients au cours de chacune des trois prochaines années, respectivement. Ces estimations ont été corroborées par l'INESSS à partir des données d'allogreffes faites au Québec.
- Il est estimé qu'environ 6 analyses par patient seront nécessaires, ce qui correspond à 192, à 276 et à 360 analyses pour chacune des trois prochaines années, respectivement. Cette volumétrie permettrait de répondre au besoin de la totalité des patients du système de santé publique québécois.
- La valeur pondérée proposée par le laboratoire et ajustée en 2024 par le MSSS est de 85,86.
- Aucun coût lié à l'achat d'équipement n'a été pris en considération pour les raisons suivantes : 1) il est prévu que la réalisation du dosage du ruxolitinib soit centralisée; 2) à la lumière du sondage effectué auprès des différentes grappes de laboratoires, aucun autre centre n'est intéressé à l'offrir; et 3) le laboratoire

soutenant la demande d'introduction possède déjà l'équipement nécessaire au dosage du ruxolitinib par HPLC-MS/MS.

- L'analyse n'inclut pas les coûts du ruxolitinib, considérant que les doses ajustées à la suite de son dosage sanguin demeurent inconnues. En effet, il existe une incertitude concernant le sens de l'ajustement posologique, celui-ci pouvant se faire à la hausse ou à la baisse.
- L'analyse inclut les frais de transport liés aux envois intergruppes (appliqués à 90 % des tests réalisés). La valeur pondérée pour chacun de ces envois est de 4,4 (code 70002 au Répertoire).

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 6](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude sur la volumétrie.

Tableau 6 Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout au Répertoire du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS				
Nombre de patients	32	46	60	138
Nombre de dosage du ruxolitinib	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario : ajout au Répertoire du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS				
Nombre de patients	32	46	60	138
Nombre de dosage du ruxolitinib	192	276	360	828
Coûts	17 245 \$	24 790 \$	32 335 \$	74 371 \$
Impact net*	17 245 \$	24 790 \$	32 335 \$	74 371 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			61 976 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			82 095 \$

* L'impact correspond au différentiel du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au Répertoire et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'effet d'une variation de la croissance de la volumétrie anticipée ($\pm 10\%$) et du nombre de dosages par patient, correspondant à un total sur 3 ans de 690 et de 914 analyses.

Selon les hypothèses retenues, l'introduction du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS au Répertoire pourrait entraîner des dépenses supplémentaires d'environ 74 000 \$ pour le total des trois premières années. Il est estimé que 828 analyses seraient effectuées sur cet horizon. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que les dépenses additionnelles liées à l'introduction du test permettant le dosage sanguin du ruxolitinib au Répertoire pourraient varier d'environ 62 000 \$ à 82 000 \$ sur trois ans.

7.3 Constats

- L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée étant donné qu'aucune donnée fiable ne permet de quantifier justement les bénéfices de santé et les coûts.
- La valeur pondérée de cette analyse est de 85,86. À celle-ci peut s'ajouter celle associée au transport de 4,4.
- L'introduction de l'analyse proposée au Répertoire pourrait engendrer des coûts supplémentaires de 74 000 \$ au cours des trois premières années pour 828 analyses. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net pourrait varier de 62 000 \$ à 82 000 \$.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique ainsi que la perspective des cliniciens consultés permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence d'introduire au Répertoire une analyse portant sur le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS.

	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	- Le ruxolitinib est indiqué pour le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) pour les patients de 12 ans et plus. Selon la littérature et les cliniciens, ce médicament est aussi utilisé exceptionnellement pour prévenir et traiter la GVH ou une autre affection immunitaire rare chez les enfants de moins de 12 ans (hors indication). - Le ruxolitinib constitue une thérapie ciblée contre les hémopathies malignes et est métabolisé entre autres par l'enzyme hépatique CYP3A4, ce qui le prédispose à une interaction médicamenteuse avec tout inhibiteur ou inducteur de cet enzyme. - L'interaction médicamenteuse et la survenue des toxicités sont associées à une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques. - Le suivi thérapeutique du ruxolitinib pourrait être bénéfique pour les groupes susceptibles de développer des toxicités.	Le poids du patient seul n'est pas un paramètre fiable pour déterminer la dose du médicament à administrer.

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	Validité clinique - Les doses optimales de ruxolitinib chez la population pédiatrique n'ont pas été repérées. - En milieu clinique, plusieurs facteurs tels que le poids, la dose de médicament administrée, la demi-vie d'élimination et les interactions médicamenteuses sont susceptibles d'accroître la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques. - Le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait permettre éventuellement de mieux contrôler les interactions médicamenteuses. Utilité clinique - Selon certains cliniciens consultés, le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait promouvoir une utilisation judicieuse et optimale de ce traitement chez les jeunes enfants de moins de 12 ans (hors indication). - L'augmentation de la concentration résiduelle du ruxolitinib dans le plasma est associée à un risque de toxicité et d'effets indésirables potentiellement évités en réduisant la dose du traitement. - Le dosage sanguin du ruxolitinib pourrait permettre de cibler la dose optimale du traitement et serait préférable à un ajustement de la dose en fonction de la survenue d'effets indésirables.	- Il existe une incertitude relative aux valeurs pharmacocinétiques de référence (SSC) pour utiliser l'analyse dans différents contextes. - Les cliniciens consultés ont jugé que l'effet clinique lié au dosage du ruxolitinib chez les adultes n'était pas encore défini. - Il existe une incertitude sur la précision des doses à administrer aux enfants dont le poids corporel est de moins de 10 kg.
ORGANISATIONNELLE	- Advenant son introduction au Répertoire, le dosage sanguin du ruxolitinib demeurerait peu fréquent dans un contexte de maladie rare. Pour le moment, l'offre de services à un seul centre permettrait de répondre à l'ensemble des besoins de la province selon les cliniciens. - L'interprétation des résultats du test devrait être harmonisée partout au Québec.	- Le nombre d'analyses à effectuer par patient est incertain. - La disponibilité du personnel de laboratoire spécialisé en HPLC-MS/MS demeure incertaine.

	CONSTATS	INCERTITUDES
SOCIOCULTURELLE	• À ce jour, aucune ligne directrice, aucun guide de pratique clinique, ni aucun consensus d'experts qui recommandent le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS n'ont été repérés. • L'analyse portant sur le dosage du ruxolitinib est émergente, peu connue et peu utilisée. • Au Québec, le ruxolitinib peut être utilisé exceptionnellement pour des situations cliniques hors indication par l'entremise de programmes d'accès spéciaux.	
ÉCONOMIQUE	• L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée étant donné qu'aucune donnée fiable ne permet de quantifier justement les bénéfices de santé et les coûts. • La valeur pondérée de cette analyse est de 85,86. À celle-ci s'ajoute celle associée au transport de 4,4. • L'introduction de l'analyse proposée au Répertoire pourrait engendrer des coûts supplémentaires de 74 000 \$ au cours des trois premières années pour 828 analyses. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net pourrait varier de 62 000 \$ à 82 000 \$.	• Les bénéfices cliniques issus de l'optimisation des doses à la suite du dosage du ruxolitinib sont incertains. • Le sens de l'évolution des coûts en médicament du ruxolitinib (diminution ou augmentation) à la suite du dosage est incertain.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

Les membres du CDP-ADD de l'INESSS reconnaissent le potentiel innovant du dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS chez les jeunes enfants tout en soulignant :

- l'insuffisance et le caractère immature des données scientifiques provenant de la littérature et l'impossibilité de soutenir la validité et l'utilité clinique du test à ce jour;
- le stade de développement de l'analyse, qui est encore à l'étape de la recherche et qui n'est pas encore prête à être utilisée comme test de routine en clinique;
- le caractère précoce d'une introduction de cette analyse au Répertoire;
- la poursuite de la collecte de preuves scientifiques en recherche, qui est vivement recommandée dans le but de soutenir une future demande de réévaluation de cette analyse.

RECOMMANDATION DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre de ne pas introduire le dosage sanguin du ruxolitinib par HPLC-MS/MS au Répertoire.

RÉFÉRENCES

- Appeldoorn TYJ, Munnink THO, Morsink LM, Hooge MNL, Touw DJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ruxolitinib: A Review. *Clin Pharmacokinet* 2023;62(4):559-71.
- Baccelli F, Gottardi F, Muratore E, Leardini D, Grasso AG, Gori D, et al. Ruxolitinib for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2024;24:24.
- Bankar A et Gupta V. Investigational non-JAK inhibitors for chronic phase myelofibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29(5):461-74.
- Barabanshikova MV, Morozova EV, Moiseev IS, Shakirova AI, Barkhatov IM, Ushal II, et al. Pharmacokinetics of ruxolitinib administered before and after allo-HSCT in patients with myelofibrosis. *Cellular Therapy and Transplantation* 2019;8(3):32-5.
- Bruggemann RJ, Verheggen R, Boerrigter E, Stanzani M, Verweij PE, Blijlevens NMA, Lewis RE. Management of drug-drug interactions of targeted therapies for haematological malignancies and triazole antifungal drugs. *The Lancet Haematology* 2022;9(1):e58-e72.
- Colafigli G, Scalzulli E, Pepe S, Di Prima A, Efficace F, Martelli M, et al. The advantages and risks of ruxolitinib for the treatment of polycythemia vera. *Expert Rev Hematol* 2020;13(10):1067-72.
- Cook E, Dong M, Chiang SCC, Luedeke D, Lake KE, Hoerth C, et al. Ruxolitinib Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children with Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* 2024;22:22.
- Copher R, Kee A, Gerds A. Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Cost in Patients with Myelofibrosis in the United States. *Oncologist* 2022;27(3):228-35.
- de Kort EA, van Dorp S, Blijlevens NMA, van der Velden W. Corticosteroid replacement by ruxolitinib in patients with acute GVHD experiencing severe steroid-induced side effects. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(1):253-5.
- Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016;30(8):1701-7.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dégranulation des cellules NK (Natural Killer). Avis rédigé par Emmanuelle Tchekanda. Québec, Qc : INESSS; 2023.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). JAKAVI (Ruxolitinib) Réaction chronique du greffon contre l'hôte. Québec, Qc : INESSS; 2022a.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Réaction aigüe du greffon contre l'hôte. Avis transmis au ministre. Québec, Qc : INESSS; 2022b.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Médicaments d'exception - Oncologie. Québec, Qc : INESSS; 2019.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). JAKAVI MC - Polycythémie vraie - Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2016.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). JAKAVI MC - Splénomégalie associée à la myélofibrose Avis d'inscription aux listes de médicaments. Québec, Qc : INESSS; 2015.
- Isberner N, Kraus S, Grigoleit GU, Aghai F, Kurlbaum M, Zimmermann S, et al. Ruxolitinib exposure in patients with acute and chronic graft versus host disease in routine clinical practice-a prospective single-center trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;88(6):973-83.
- Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadnaw B, Bubnoff NV. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy* 2018;10(5):391-402.
- Le RQ, Wang X, Zhang H, Li H, Przepiorka D, Vallejo J, et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Failure of One or Two Lines of Systemic Therapy. *Oncologist* 2022;27(6):493-500.
- Li Z, Sun N, Zhang Q, Ma HH, Wang D, Zhao YZ, et al. Development and application of an LC-MS/MS method for pharmacokinetic study of ruxolitinib in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Anal Methods* 2022;14(23):2293-303.
- Li Z, Zhang Q, He H, Sun N, Zhang R, Yang CQ, Zhao LB. Population pharmacokinetics of ruxolitinib in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis: focus on the drug-drug interactions. *Cancer Chemother Pharmacol* 2023;91(2):121-32.
- Locatelli F, Antmen B, Kang HJ, Koh K, Takahashi Y, Kupesiz A, et al. Ruxolitinib in treatment-naïve or corticosteroid-refractory paediatric patients with chronic graft-versus-host disease (REACH5): interim analysis of a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2024;
- McKeage K. Ruxolitinib: A Review in Polycythaemia Vera. *Drugs* 2015;75(15):1773-81.
- Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31(10):1285-92.
- Plosker GL. Ruxolitinib: a review of its use in patients with myelofibrosis. *Drugs* 2015;75(3):297-308.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). LISTE DES MÉDICAMENTS. Régie de l'assurance maladie du Québec 2024;
- Santé Canada. Product monograph including patient medication information JAKAVI. Santé Canada / Novartis Pharmaceuticals Canada Inc 2023;

Santé Canada. Monographie de produit: Comprimés de ruxolitinib (5mg, 10mg, 15mg et 20mg). Santé Canada / Novartis Pharmaceuticals Canada Inc 2012.

Shilling AD, Nedza FM, Emm T, Diamond S, McKeever E, Punwani N, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [14C]INCB018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2010;38(11):2023-31.

Société canadienne du cancer (SCC). Réaction du greffon contre l'hôte (GVH). 2024.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023;98(5):801-21.

Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100(9):1139-45.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

