


AVIS

Dosage sanguin de la fludarabine 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 et de la pertinence des modes d'intervention en santé



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

Rédaction

Myriam Gagné
Christian Kouakou

Collaboration

Maude Bachand-Fournier
Emmanuelle Tchekanda

Coordination scientifique

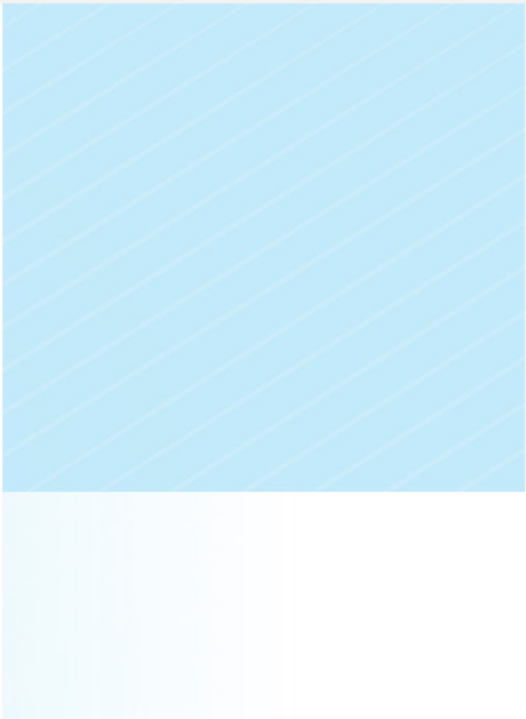
Éric Potvin

Coordination économique

Thomas Mortier

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 sa 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

Myriam Gagné, Ph. D.
Christian Kouakou, Ph. D.

Collaboratrices internes

Maude Bachand-Fournier, Pharm. D., M. Sc, BCOP
Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Coordonnateur économique

Thomas Mortier, Pharm. D, M. Sc.

Directrice adjointe – volet innovation et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD. D.

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lourdes Michaëlla Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Carole Saint-Père, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98717-8 (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 de la fludarabine par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS). Avis rédigé par Myriam Gagné et Christian Kouakou. Québec, Qc : INESSS; 2024. 50 p.

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

Comité consultatif

M. Philippe Bouchard, pharmacien d'établissement, Hôpital Maisonneuve-Rosemont du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Marianne Émond, pharmacienne d'établissement, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval (CHU de Québec – UL)

D^{re} Christopher Lemieux, hémato-oncologue, CHU de Québec – UL

M^{me} Cassandra Ringuette Goulet, biochimiste clinique, CHU de Québec – UL

M. Denis Thibault, biochimiste clinique, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Lectrice(s) et lecteur(s) externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

D^r Olivier Veilleux, hémato-oncologue, HMR du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

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 Benoit 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

Autres contributions

L'institut tient à aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Amélie Marsot, professeure agrégée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des personnes 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 auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles.

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	3
1.1 Besoin décisionnel du MSSS	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	4
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et sélection des publications.....	4
1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique.....	4
1.4 Données contextuelles et expérientielles	4
1.5 Évaluation économique.....	5
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	5
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	6
2.1 Problématique	6
2.2 Dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS	6
2.3 Intervention comparatrice	7
3 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	8
3.1 Situations cliniques requérant l'utilisation de la fludarabine	8
3.1.1 Allo-GCSH et thérapies CAR-T	8
3.2 Monophosphate de fludarabine (F-ara-AMP).....	10
3.2.1 Mécanisme d'action	10
3.2.2 Modèles populationnels de la pharmacocinétique du F-ara-A	10
3.3 Populations ciblées par l'analyse	11
3.3.1 Patients recevant de la fludarabine comme agent de conditionnement préalablement à une allo-GCSH.....	11
3.3.2 Patients recevant de la fludarabine en contexte de chimiothérapie lymphodéplétive	12
3.4 Situation actuelle et besoins non comblés.....	12
3.4.1 Prise en charge et parcours de soins.....	12
3.4.2 Perspectives des cliniciens sur les besoins de santé non comblés.....	13
3.5 Constats	14
4 DIMENSION CLINIQUE.....	15
4.1 Données issues de la documentation scientifique	15
4.2 Performance clinique	19
4.3 Utilité clinique	21
4.3.1 Relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la rechute.....	21
4.3.2 Relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la survie.....	22

4.3.3	Relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la mortalité.....	24
4.3.4	Relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les autres résultats d'intérêt clinique	25
4.3.5	Modification de la prise en charge des patients.....	28
4.3.6	Perspective des parties prenantes consultées sur l'utilité clinique	28
4.4	Constats	29
5	DIMENSION ORGANISATIONNELLE	30
5.1	Capacité du système	30
5.2	Impacts organisationnels	31
5.3	Constats	32
6	DIMENSION SOCIOCULTURELLE	33
6.1	Recommandations des organisations d'intérêts et de groupes d'experts	33
6.2	Contexte social et politique	33
6.3	Constats	34
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE	35
7.1	Efficiences.....	35
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	35
7.1.2	Évaluation – INESSS	35
7.2	Analyse d'impact budgétaire	36
7.2.1	Résultats.....	38
7.3	Constats	40
	CONSTATS ET INCERTITUDES	41
	RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS	44
	RÉFÉRENCES.....	46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande	2
Tableau 2	Questions d'évaluation	3
Tableau 3	Description méthodologique des études incluses dans l'évaluation de l'utilité clinique du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.....	16
Tableau 4	Définition de la sous-exposition, de l'exposition optimale et de la surexposition à la fludarabine chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T	20
Tableau 5	Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la rechute chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T	21
Tableau 6	Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la survie sans événement, sans maladie, ou sans progression chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T	22
Tableau 7	Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la survie globale chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T	23
Tableau 8	Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la mortalité sans rechute chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T.....	24
Tableau 9	Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la réussite (ou l'échec) de l'intervention chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T	25
Tableau 10	Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les effets indésirables cliniques (complications) chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T	27
Tableau 11	Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les biomarqueurs de la réponse immunitaire chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T	28
Tableau 12	Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.....	37
Tableau 13	Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS	38

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) à travers le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat confié vise à évaluer la pertinence d'introduire le dosage sanguin de la fludarabine par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) au *Répertoire*.

Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise, ainsi que des consultations menées auprès d'hématologues, de pharmaciens des établissements de santé et de biochimistes cliniques. La méthodologie a été déployée autour de sept questions d'évaluation portant sur les cinq dimensions de valeur des interventions, soit les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout de l'analyse au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. 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

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) et les thérapies par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (thérapie CAR-T) sont des interventions qui accroissent considérablement la survie de certains patients atteints de cancer, dont certains cancers difficiles à traiter. Il s'agit d'interventions coûteuses, dont la proportion d'échecs, de rechutes et de décès reste élevée. Il est donc impératif d'identifier et d'agir sur les variables qui permettraient d'en optimiser les résultats cliniques. En permettant la quantification du niveau réel d'exposition des patients à la fludarabine, l'analyse servirait à guider l'ajustement des doses restantes, avec pour objectif de cibler un intervalle thérapeutique associé à de meilleures issues.

Résultats

Dimension populationnelle

Populations ciblées

Au Québec, en 2023, environ 200 patients ont été traités par allo-GCSH et une centaine par thérapie CAR-T. Selon les cliniciens, une majorité des patients traités par allo-GCSH et la totalité des patients traités par thérapie CAR-T auraient été exposés à la fludarabine. Ces patients représenteraient les populations ciblées par l'analyse.

Au cours des prochaines années, le nombre de patients pour qui l'analyse pourrait être demandée pourrait augmenter considérablement, notamment en raison de l'inscription de nouvelles thérapies CAR-T à la *Liste des médicaments fournis en établissements*.

Pratique actuelle et besoins non comblés

La dose de fludarabine à administrer est calculée en fonction de la surface corporelle du patient. Cette façon de calculer la dose entraîne des niveaux d'exposition très variables d'un individu à un autre. Le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS permettrait de connaître, pour chaque patient, le niveau réel d'exposition à la fludarabine. Toutefois, présentement, seuls les patients pédiatriques traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T au CHU Ste-Justine ont accès à cette analyse, réalisée hors *Répertoire*. Les patients adultes traités dans les trois autres centres de thérapie cellulaire au Québec n'y ont pas accès.

Dimension clinique

Performance clinique

Des intervalles thérapeutiques définissant le niveau optimal d'exposition à la fludarabine, chez certains patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T, ont été définis.

Utilité clinique

Les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T qui sont sous- ou surexposés à la fludarabine ont un risque instantané de mortalité et d'effets indésirables comme la neurotoxicité plus élevé que les patients qui présentent un niveau optimal d'exposition. Leur probabilité de réussite du traitement et de survie est aussi plus faible en comparaison avec les patients présentant un niveau optimal d'exposition.

En contexte de vie réelle, le résultat du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS pourrait être comparé à l'intervalle thérapeutique définissant le niveau optimal d'exposition à la fludarabine, afin de guider l'ajustement de la ou des doses restantes et ainsi contribuer à optimiser les résultats de l'allo-GCSH ou de la thérapie CAR-T.

Temps de réponse cliniquement acceptable

Pour être utiles à la prise en charge, les résultats du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS doivent être transmis moins de 24 heures après la requête.

Dimension organisationnelle

Capacité du système

Le laboratoire demandeur possède à la fois les ressources matérielles et l'expertise pour réaliser le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS pour tout le Québec.

Impacts organisationnels

L'implantation de l'analyse ajouterait des tâches au personnel infirmier, des procédures au personnel de laboratoire, ainsi que des résultats à interpréter et une ou des doses à modifier pour les médecins et pharmaciens des établissements de santé. Offrir l'analyse dans plus d'un centre pourrait favoriser le respect du temps de réponse inférieur à 24 heures.

Dimension socioculturelle

Recommandations des organisations d'intérêts et de groupes d'experts

Aucune recommandation soutenant le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS dans le contexte d'une allo-GCSH ou d'une thérapie CAR-T n'a été recensée.

Contexte social et politique

L'allo-GCSH et les thérapies CAR-T sont des interventions coûteuses. Malgré leurs bénéfices en matière de survie, le risque de rejet, de rechute ou de mortalité demeure élevé, d'où la nécessité d'identifier et d'agir sur des variables qui ont le potentiel d'optimiser les résultats cliniques. Le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS est perçu comme un des facteurs sur lesquels les cliniciens pourraient agir.

Dimension économique

Efficiences

Aucune étude évaluant l'efficacité du dosage de la fludarabine n'a été repérée dans la littérature. Le potentiel de bénéfices de santé, associé à l'économie de coût potentielle, s'ils sont démontrés, laisse entrevoir que le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS, chez des patients pédiatriques ou adultes recevant de la fludarabine comme agent de conditionnement préalable à une allo-GCSH ou comme chimiothérapie lymphodéplétive dans le contexte d'une thérapie CAR-T, pourrait être efficace, dans le contexte québécois. Toutefois, l'INESSS ne peut statuer formellement sur l'efficacité du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.

Analyse d'impact budgétaire

Environ 5 600 analyses par HPLC-MS/MS seraient effectuées sur un horizon de trois ans advenant son ajout au *Répertoire*. Ainsi, l'introduction du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS au *Répertoire* pourrait entraîner des coûts d'environ 424 000 \$ (352 000 \$ à 488 000 \$) pour le total des trois premières années. En considérant les autres régimes de conditionnement et thérapies CAR-T, l'impact budgétaire s'élèverait à 467 000 \$ (414 000 \$ à 529 000 \$) pour 6 200 analyses par HPLC-MS/MS. Toutefois, il convient de mentionner que l'incidence budgétaire est

possiblement sous-estimée du fait qu'un deuxième dosage n'a pas été considéré chez un nombre limité de patients. Enfin, plusieurs autres thérapies CAR-T ont été évaluées ou sont en cours d'évaluation par l'INESSS, ce qui pourrait accroître significativement l'incidence budgétaire de l'analyse.

Délibération et recommandation de l'INESSS

Les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) de l'INESSS reconnaissent le potentiel innovant du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS et se prononcent à l'unanimité pour l'introduction de l'analyse au *Répertoire*.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS au <i>Répertoire</i> .
Précisions accompagnant la recommandation
<ul style="list-style-type: none">• Le temps de réponse de moins de 24 heures doit être respecté.• La collaboration des cliniciens du centre demandeur (hémato-oncologues et pharmaciens d'établissement) est essentielle dans le contexte de l'utilisation de l'analyse. Ceux-ci doivent être disponibles pour interpréter les résultats et guider l'ajustement de la dose, le cas échéant.• L'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

Considérant l'importance des incertitudes soulevées lors des délibérations, les membres du CDP-ADD ont suggéré qu'une réévaluation de la pertinence de maintenir l'analyse au *Répertoire* soit réalisée par l'INESSS dans un horizon de trois ans.

SUMMARY

Blood quantification of fludarabine 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 fludarabine blood test by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) to the *Répertoire*.

Methodology

The evaluation process included a review of the scientific literature, a search of the grey literature, and consultations with hemato-oncologists, pharmacists in healthcare institutions and clinical biochemists. The methodology was based on seven evaluation questions covering the five dimensions of intervention value: population, clinical, organizational, sociocultural and economic. A budgetary impact analysis was conducted, including the costs associated with adding the test to the *Répertoire*. Costs were projected over a three-year period from the perspective of the Quebec healthcare system. All the scientific, contextual and experiential data were interpreted and evaluated using a comprehensive value-based approach, defined according to the five dimensions, to guide the deliberative process of members of the Standing Deliberative Committee - Diagnostic Approaches and Screening (CDP-ADD) in developing the recommendation.

Evaluation Background

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-GCSH) and chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-T therapy) are interventions that significantly increase the survival of certain cancer patients, including some difficult-to-treat cancers. These are costly procedures, and the proportion of failures, relapses and deaths remains high. It is therefore imperative to identify and act on the variables that would optimize clinical outcomes. By quantifying the actual level of patient exposure to fludarabine, the test could be used to guide adjustment of the remaining doses, with the aim of targeting a therapeutic interval associated with better outcomes.

Results

Population Dimension

Target populations

In Quebec, by 2023, around 200 patients had been treated with allo-GCSH and around 100 with CAR-T therapy. According to clinicians, a majority of patients treated with allo-GCSH and all patients treated with CAR-T therapy would have been exposed to fludarabine. These patients would represent the populations targeted by the test.

Over the next few years, the number of patients for whom the test could be requested could increase considerably, particularly with the listing of new CAR-T therapies on the *Liste des médicaments fournis en établissement*.

Current practice and unmet needs

The dose of fludarabine to be administered is calculated on the basis of the patient's body surface area. This way of calculating the dose results in highly variable exposure levels from one individual to another. HPLC-MS/MS fludarabine blood testing would make it possible to quantify the actual level of fludarabine exposure for each patient. However, at present, only pediatric patients treated with allo-GCSH or CAR-T therapy at CHU Ste-Justine have access to this test, which is performed outside the *Répertoire*. Adult patients treated at the three other cell therapy centres in Quebec do not have access to this testing.

Clinical Dimension

Clinical performance

Therapeutic intervals defining the optimal level of fludarabine exposure for certain patients treated with allo-GCSH or CAR-T therapy have been defined.

Clinical utility

Patients treated with allo-GCSH or CAR-T therapy who are under- or over-exposed to fludarabine have a higher instantaneous risk of mortality and adverse effects such as neurotoxicity than patients with an optimal level of exposure. Their probability of successful treatment and survival is also lower than that of patients with an optimal level of exposure.

In a real-life setting, fludarabine blood level results by HPLC-MS/MS could be compared with the therapeutic range defining the optimal level of fludarabine exposure, to guide adjustment of the remaining dose(s) and thus help optimize the outcome of allo-GCSH or CAR-T therapy.

Clinically acceptable turnaround time

To be useful for management, HPLC-MS/MS fludarabine blood test results must be received within 24 hours of the request.

Organizational Dimension

System capacity

The applying laboratory has both the material resources and the expertise to perform HPLC-MS/MS fludarabine blood testing for all of Québec.

Organizational impact

Testing implementation would add additional tasks for nursing staff, procedures for laboratory staff, as well as results to interpret and one or more tests to adjust for physicians and pharmacists in healthcare establishments. Offering the test in more than one centre could help ensure a turnaround time of less than 24 hours.

Socio-Cultural Dimension

Recommendations from interested organizations and expert groups

No recommendations in support of fludarabine blood testing by HPLC-MS/MS in the context of allo-GCSH or CAR-T therapy have been identified.

Social and political context

Allo-GCSH and CAR-T therapies are costly interventions. Despite their survival benefits, the risk of rejection, relapse or mortality remains high, requiring the identification and control of variables that have the potential to optimize clinical outcomes. The HPLC-MS/MS for blood testing of fludarabine is seen as one of the factors that clinicians could act on.

Economic Dimension

Cost-effectiveness

No studies evaluating the cost-effectiveness of fludarabine testing were found in the literature. The potential health benefits, combined with the potential cost savings, if demonstrated, suggest that HPLC-MS/MS fludarabine blood testing in pediatric or adult patients receiving fludarabine as a conditioning agent prior to allo-GCSH or as lymphodepleting chemotherapy in conjunction with CAR-T therapy, could be effective in the Quebec healthcare system. However, the INESSS cannot formally comment on the cost-effectiveness of HPLC-MS/MS fludarabine blood testing.

Budget impact analysis

Approximately 5,600 HPLC-MS/MS tests would be conducted over a three-year period, should fludarabine be added to the *Répertoire*. Therefore, the introduction of fludarabine blood testing by HPLC-MS/MS to the Repertoire could result in costs of approximately \$424,000 (\$352,000 to \$488,000) for the first three years. Considering other CAR-T conditioning regimens and therapies, the budgetary impact would amount to \$467,000 (\$414,000 to \$529,000) for 6,200 HPLC-MS/MS tests. However, it should be noted that the budget impact may be underestimated, as a second test was not considered for a limited number of patients. Finally, several other CAR-T therapies have been or are being

evaluated by the INESSS, which could significantly increase the budgetary impact of the test.

The INESSS Deliberation and Recommendation

Members of the INESSS Standing Deliberative Committee - Diagnostic Approaches and Screening (CDP-ADD) recognize the innovative potential of the HPLC-MS/MS blood test for fludarabine, and unanimously support its inclusion in the *Répertoire*.

GENERAL INESSS RECOMMENDATION
Based on the above findings, the INESSS recommends that the Minister introduce the HPLC-MS/MS blood test for fludarabine into the <i>Répertoire</i> .
Details accompanying the recommendation
<ul style="list-style-type: none">• The response time of less than 24 hours must be observed.• The collaboration of the requesting centre's clinicians (hemato-oncologists and institutional pharmacists) is essential when using the test. They must be available to interpret results and guide testing adjustment, if necessary.• The test must meet ISO 15189 requirements.

Given the importance of the uncertainties raised during the deliberations, the CDP-ADD members recommended that the INESSS re-evaluate the relevance of maintaining the test in the *Répertoire* within three years.

SIGLES ET ACRONYMES

allo-GCSH	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
axi-cel	Axicabtagène ciloleucel
brexu-cel	Brexucabtagène autoleucel
CAR-T	Lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques
CDP-ADD	Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage
CHU	Centre hospitalier universitaire
cilta-cel	Ciltacabtagène autoleucel
CIUSSS-ESTMTL	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
F-ara-A	Fludarabine-A (métabolite inactif circulant dans le sang)
F-ara-AMP	Monophosphate de fludarabine (promédicament)
F-ara-ATP	Triphosphate de fludarabine (métabolite actif intracellulaire)
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
HPLC	Chromatographie liquide de haute performance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
liso-cel	Lisocabtagène maraleucel
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LGCB r/r	Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire
LLA r/r	Leucémie lymphoblastique aiguë réfractaire ou récidivante
LMC r/r	Lymphome à cellules du manteau réfractaire ou récidivant
MAC	Régime de conditionnement myéloablatif
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NMA	Régime de conditionnement non myéloablatif
RIC	Régime de conditionnement d'intensité réduite
ROBINS-E	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Exposures</i>
SSC	Surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (de l'acronyme anglais AUC – <i>area under the concentration curve</i>)
TCI	<i>Transplant Conditioning Intensity</i>
tisa-cel	Tisagenlecleucel
VP	Valeur pondérée

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

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 effectuée par le laboratoire de pharmacologie clinique de la grappe de laboratoires de biologie médicale du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine) et transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à travers le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale¹. Les principaux éléments décrits par le demandeur sont rapportés dans le [tableau 1](#). Ils ont été pris comme point de départ des présents travaux, dont l'objectif était d'évaluer la pertinence d'introduire le dosage sanguin de la fludarabine par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) au *Répertoire*. Cette évaluation a été réalisée selon une perspective provinciale.

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux. Biologie médicale [site Web]. Consultable à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medicale/>.

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Grappe Montréal-CHU Sainte-Justine
Nom de l'analyse	Dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS
Objectif	Suivi thérapeutique : l'analyse contribuerait à déterminer si un ajustement posologique doit être fait
Population cible	Patients pédiatriques ou adultes recevant de la fludarabine comme agent de conditionnement, préalablement à une allo-GCSH, ou comme chimiothérapie lymphodéplétive dans le contexte d'une thérapie CAR-T
Intervention proposée	Calcul de la dose en mg/m ² Quantification du métabolite F-ara-A dans le plasma à différents moments pré- et post-infusion (analyse réalisée à partir d'un protocole maison) Calcul de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de F-ara-A en fonction du temps
Comparateur	Calcul de la dose en mg/m ² Suivi clinique standard (c.-à-d. sans dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS)
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	Hierarchisation proposée par le demandeur : suprarégionale Les échantillons sanguins sont prélevés, préparés et envoyés au laboratoire désigné pour l'analyse Temps de réponse proposé par le demandeur : moins de 24 heures Modification de la dose en fonction d'un intervalle thérapeutique associé à des résultats cliniques favorables
Valeur pondérée	Valeur pondérée proposée par le demandeur : 72,81 par résultat*
Analyses prévues annuellement	Pour la 1 ^{re} année : 350 analyses (50 patients, 7 échantillons à analyser par patient) Pour la 2 ^e année : 455 analyses (65 patients, 7 échantillons à analyser par patient) Pour la 3 ^e année : 560 analyses (80 patients, 7 échantillons à analyser par patient)

* La valeur pondérée initialement soumise était de 58,81, mais cette valeur a été mise à jour par le MSSS durant la réalisation du projet. C'est la valeur pondérée mise à jour qui est présentée ici.

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; CHU Sainte-Justine : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine; HPLC-MS/MS : chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux

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 de la fludarabine par HPLC-MS/MS.

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès d'hémato-oncologues, de pharmaciens des établissements de santé et de biochimistes cliniques. Sept questions d'évaluation ont été formulées ([Tableau 2](#)).

Tableau 2 Questions d'évaluation

Dimension de valeur	Questions d'évaluation
Populationnelle	<p>Population ciblée</p> <p>Dans quelles situations cliniques est-il recommandé de procéder au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS?</p>
	<p>Situation actuelle et besoins non comblés</p> <p>Quelle est la situation actuelle en matière d'offre de dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS et quelles sont les limites?</p>
Clinique	<p>Efficacité clinique</p> <p>Quelles sont la performance clinique et l'utilité clinique de procéder au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS, le cas échéant, par rapport au comparateur?</p>
Organisationnelle	<p>Capacité du système et usage approprié</p> <p>Quels sont les impacts organisationnels, les obstacles et les facilitateurs de l'implantation du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS?</p>
Socioculturelle	<p>Positions des parties prenantes et contexte social et politique</p> <p>Quels sont les positions officielles des parties prenantes et les éléments du contexte social et politique qui pourraient promouvoir ou restreindre l'accès au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS?</p>
Économique	<p>Efficience</p> <p>Quelle est l'efficience du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS en contexte québécois par rapport au comparateur?</p>
	<p>Impact budgétaire</p> <p>Quel est l'impact budgétaire de l'inscription du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS au <i>Répertoire</i>?</p>

Allo-GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; HPLC-MS/MS : chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

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

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

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe projet. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, EBM Reviews (*Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database*) ont été interrogées le 23 avril 2024 en tenant compte des concepts suivants : GCSH, thérapie CAR-T et fludarabine. En plus du volet clinique, la stratégie ciblait les évaluations économiques. 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 une autre conseillère en information scientifique, et adaptée par la suite dans chacune des bases de données consultées. D'autres sources spécialisées, dont des sources de la littérature grise, ont été consultées : registres d'essais cliniques; sites Web d'organismes gouvernementaux, d'associations professionnelles et de sociétés savantes. Enfin, les méthodes de recherche suivantes ont également été utilisées : recherche manuelle de références auprès d'experts et dans des bibliographies. 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 B du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe C du même document) a été réalisée par deux professionnelles. L'extraction des informations et des résultats d'intérêt a été réalisée par une seule professionnelle, mais vérifiée par une deuxième (les tableaux d'extraction sont consultables 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 en double aveugle au moyen de la grille ROBINS-E (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures*) pour les études de cohortes [Higgins *et al.*, 2024]. Les désaccords ont été réglés par consensus.

1.4 Données contextuelles et expérientielles

Diverses stratégies ont été employées afin de mobiliser les parties prenantes. Les hémato-oncologues et les pharmaciens des établissements de santé ont été invités, par le biais de leur association professionnelle respective, à remplir un sondage électronique. Les codirecteurs de 11 des 12 grappes de laboratoires de biologie médicale ont aussi été sollicités par courriel pour remplir un sondage électronique. Un comité consultatif a également été mis sur pied. Celui-ci était composé d'un clinicien hémato-oncologue, de deux pharmaciens d'établissement de santé et de deux biochimistes cliniques. Les

informations et perspectives pertinentes pour l'évaluation de l'analyse qui ont été recueillies dans le cadre de ces consultations ont été résumées sous forme narrative, de manière à exposer les principaux constats et incertitudes exprimés.

1.5 Évaluation économique

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée afin d'évaluer l'efficacité du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS. Comme mentionné plus haut, la stratégie de recherche documentaire qui est présentée à l'annexe A du document *Annexes complémentaires* incluait des filtres économiques. Aucune étude évaluant l'efficacité du dosage sanguin de la fludarabine n'a toutefois été repérée. Par conséquent, l'efficacité n'a pas pu être évaluée adéquatement. Une analyse d'impact budgétaire, considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS, a été réalisée. Les 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

Les données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont été interprétées et appréciées à l'aide d'une approche basée sur la valeur globale définie selon cinq dimensions : populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique. Les constats issus de cette démarche évaluative ont guidé le processus de délibération 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, tous les cliniciens siégeant au comité consultatif ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects. Ces conflits sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allo-GCSH) et les thérapies par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (thérapies CAR-T) sont des interventions qui accroissent considérablement la survie de patients atteints des diverses hémopathies, y compris des cancers difficiles à traiter [Ernst *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2020; Defilipp *et al.*, 2019; Kassim et Savani, 2017]. Ces interventions demeurent toutefois coûteuses (plusieurs centaines de milliers de dollars par patient) [ASH, 2017], avec une proportion élevée d'échecs, de rechutes et de mortalité (compte tenu du pronostic défavorable des hémopathies à traiter) [INESSS, 2024c; 2024a; 2024b]. Il est donc essentiel de déterminer les facteurs qui en optimiseraient les résultats cliniques [ICER, 2018].

La fludarabine est un agent antinéoplasique administré aux patients, préalablement à l'infusion des cellules souches et des cellules CAR-T (entre autres). Récemment, la relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les résultats d'intérêt cliniques, chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T, a fait l'objet de plusieurs recherches [Scordo *et al.*, 2023; Dekker *et al.*, 2022; Fabrizio *et al.*, 2022; Langenhorst *et al.*, 2019b; Sanghavi *et al.*, 2016]. Les résultats de ces études suggèrent qu'en quantifiant le niveau réel d'exposition des patients à la fludarabine, les cliniciens pourraient effectuer l'ajustement des doses subséquentes à administrer, ce qui aurait le potentiel d'améliorer l'issue thérapeutique des patients.

2.2 Dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS

L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale.

Le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS est réalisé à partir de sept échantillons de sang prélevés chez le patient à différents moments avant et après l'administration du médicament, soit : 5 minutes avant le début de l'infusion de la fludarabine, à la fin de l'infusion, puis 60 minutes, 2 heures, 4 heures, 8 heures et 24 heures post-infusion (le dernier prélèvement est effectué juste avant l'administration de la dose subséquente). Les sept échantillons sont ensuite acheminés vers le laboratoire désigné pour l'analyse.

Pour chacun des échantillons prélevés, la concentration plasmatique de fludarabine est déterminée par HPLC-MS/MS à l'aide du logiciel *Mass Hunter d'Agilent Technologies Inc.* Ces analyses sont réalisées selon un protocole maison.

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

Les résultats (SSC cumulée) doivent être communiqués au clinicien prescripteur dans les 24 heures suivant la réception des échantillons. Ainsi, ils peuvent être utilisés pour ajuster les doses restantes de fludarabine, pour cibler l'intervalle thérapeutique approprié (ces intervalles sont présentés à la [section 4.2](#) ci-dessous).

2.3 Intervention comparatrice

L'analyse proposée est déjà réalisée aux frais du laboratoire demandeur (hors *Répertoire*). Dans le contexte de cette évaluation, la pratique actuelle (intervention comparatrice) consiste à calculer la dose de fludarabine en mg/m^2 , avec un ajustement en présence d'insuffisance rénale, puis à procéder au suivi clinique standard (c.-à-d. sans dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS).

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Situations cliniques requérant l'utilisation de la fludarabine

La fludarabine, commercialisée sous le nom de Fludara^{MC}, ou ses versions génériques, est un agent antinéoplasique approuvé par Santé Canada pour traiter la leucémie lymphoblastique chronique, le lymphome non hodgkinien, la leucémie myéloïde aiguë et la macroglobulinémie de Waldenström [INESSS, 2019a; 2015; 2011; 2003]. Elle était inscrite dans la section *Médicaments d'exception* de la *Liste de médicaments fournis en établissement* (ci-après *Liste des médicaments – Établissements*) jusqu'en 2019, après quoi les critères d'utilisation requis pour le paiement ont été retirés en raison du faible coût du médicament [INESSS, 2019d].

3.1.1 Allo-GCSH et thérapies CAR-T

En plus des indications nommées ci-dessus, la fludarabine est utilisée comme agent de conditionnement préalablement à une allo-GCSH et comme chimiothérapie lymphodéplétive dans le cadre d'une thérapie CAR-T. Au Québec, quatre centres de thérapies cellulaires sont autorisés à réaliser des allo-GCSH et des thérapies CAR-T : le CHU Sainte-Justine, pour la clientèle pédiatrique, et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le CHU de Québec-Université Laval (CHU de Québec-UL) et l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-ESTMTL), pour la clientèle adulte.

Allo-GCSH

L'allo-GCSH est une procédure médicale qui consiste en l'administration d'un régime de conditionnement (une chimiothérapie de haute intensité) puis de cellules souches provenant d'un donneur apparenté ou non apparenté, ou encore de sources alternatives telles que le sang de cordon ou encore d'un donneur haplo-identique [Khaddour *et al.*, 2024]. La fludarabine est utilisée dans certains régimes de conditionnement dans le but de cibler les cellules du système lymphoïde de l'hôte et, ainsi, de prévenir le rejet des cellules souches infusées.

L'allo-GCSH est reconnue pour accroître considérablement la survie de certains patients atteints de divers cancers hématologiques tels que la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie lymphoblastique aiguë, les syndromes myélodysplasiques, le lymphome de Hodgkin et d'autres hémopathies non malignes comme l'anémie aplasique (entre autres) [Khaddour *et al.*, 2024; Bolon *et al.*, 2022; Nagler et Shimoni, 2019]. Pour certains patients atteints d'anémie falciforme ou de granulomatose septique, l'allo-GCSH constitue le seul traitement curatif offert à ce jour [Alonso García *et al.*, 2024; Angelucci *et al.*, 2014]. Malgré les bénéfices de l'allo-GCSH, l'intervention demeure associée à diverses complications (Tableau F-1, annexe F du document *Annexes complémentaires*), dont certaines, comme la maladie du greffon contre l'hôte et les infections, augmentent considérablement le risque de mortalité sans rechute des patients traités [Gyurkocza et Sandmaier, 2014].

Thérapie CAR-T

Les thérapies CAR-T représentent une forme de thérapie cellulaire utilisée en immunothérapie contre le cancer. Elles consistent à prélever par leucaphérèse des lymphocytes T chez un patient, à les modifier génétiquement en laboratoire, puis à injecter les cellules T modifiées au patient, en une seule dose, après une chimiothérapie lymphodéplétive. Cette chimiothérapie repose entre autres sur l'administration de la fludarabine. Pour certains patients dont la leucémie était récidivante malgré une allo-GCSH, les thérapies CAR-T se sont récemment imposées comme traitement de troisième ligne et ont remplacé les traitements essentiellement palliatifs autrefois offerts à ce stade de la maladie [INESSS 2019c].

Sur recommandation de l'INESSS, les deux premières thérapies CAR-T qui ont été inscrites sur la *Liste des médicaments – Établissements* sont (en ordre alphabétique) :

- l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) :
 - pour le traitement d'un lymphome à grandes cellules B réfractaire ou récidivant (LGCB r/r) après au moins deux intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, d'un lymphome à cellules B de haut grade ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire [INESSS, 2019e]
- le tisagenlecleucel (tisa-cel) :
 - pour le traitement des enfants et des jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans atteints de la leucémie lymphoblastique aiguë réfractaire ou récidivante (LLA r/r) – plus précisément, la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B – dont la maladie est réfractaire ou a récidivé après une allo-GCSH (ou pour ceux qui ne sont pas admissibles à l'allo-GCSH), ou pour les patients qui ont subi une deuxième rechute ou plus;
 - pour le traitement des adultes atteints d'un LGCB r/r après au moins deux intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un LDGCB sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire [INESSS, 2019c; 2019b].

Les sections suivantes se focaliseront particulièrement sur l'axi-cel et le tisa-cel, étant donné que les études rapportées à la [section 4](#) n'incluent que les patients traités par ces deux thérapies CAR-T².

² Au Québec, une troisième thérapie CAR-T, le brexucabtagène autoleucel (brexu-cel), a été inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement du lymphome à cellules du manteau réfractaire ou récidivant (LMC r/r) [INESSS, 2021] et de la LLA r/r [INESSS, 2023c]. Récemment, le caractère prometteur de la valeur thérapeutique d'autres thérapies CAR-T – notamment le ciltacabtagène autoleucel (cilta-cel) pour le traitement du myélome multiple et le lisocabtagène maraleucel (liso-cel) pour le traitement du LGCB r/r – a également été reconnu [INESSS, 2023b; 2023a]. Ces thérapies additionnelles ne sont pas discutées dans le cadre de cet avis, car aucune des études répertoriées à la [section 4](#) n'incluait les patients traités par brexu-cel, cilta-cel ou liso-cel.

3.2 Monophosphate de fludarabine (F-ara-AMP)

En contexte d'allo-GCSH ou de thérapie CAR-T, la fludarabine est administrée par voie intraveineuse sous forme de monophosphate de fludarabine (F-ara-AMP) pour injection. La dose est calculée en fonction de la surface corporelle du patient (en mg/m²). Elle peut toutefois être ajustée en présence d'insuffisance rénale [Bodge *et al.*, 2014]. Elle est administrée une fois par jour pendant trois à six jours (plus de détails aux sections [3.3.1](#) et [3.3.2](#) ci-dessous).

3.2.1 Mécanisme d'action

Dans les minutes qui suivent l'injection du F-ara-AMP, le promédicament est rapidement déphosphorylé dans le plasma pour devenir le F-ara-A (métabolite inactif), composé circulant au niveau systémique. Plusieurs transporteurs nucléosidiques transportent ensuite le F-ara-A jusqu'aux cellules, où il est rephosphorylé et devient le triphosphate de fludarabine (F-ara-ATP), le métabolite actif. Le F-ara-ATP inhibe la synthèse de l'ADN et la production de l'ARN, ce qui induit l'apoptose. La quantité de F-ara-A circulant au niveau systémique et la production de F-ara-ATP sont corrélées. La fludarabine est éliminée principalement par les reins. Environ 35 à 60 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine sous forme de F-ara-A. (Les informations rapportées ont été présentées dans différents articles – Langenhorst *et al.* [2019a], Ivaturi *et al.* [2017] et McCune *et al.* [2015]).

3.2.2 Modèles populationnels de la pharmacocinétique du F-ara-A

Plusieurs modèles ont été développés pour estimer la clairance du F-ara-A, notamment au sein de populations de patients pédiatriques [Chung *et al.*, 2019; Ivaturi *et al.*, 2017], de jeunes adultes [Brooks *et al.*, 2022] et/ou d'adultes [Sanghavi *et al.*, 2016] en contexte d'allo-GCSH. Aucun modèle n'a encore été développé pour les patients recevant une thérapie CAR-T (observation corroborée par les cliniciens consultés).

De tous les modèles existants, le modèle de Langenhorst *et al.* [2019a] reste celui qui a été développé parmi la population la plus grande (258 patients pédiatriques et adultes traités par allo-GCSH) et la plus diverse (les patients atteints de maladies autant bénignes que malignes y sont représentés). Ce modèle estime la clairance individuelle du F-ara-A à partir de paramètres comme le poids et le taux de filtration glomérulaire estimé (Tableau F-2, annexe F du document *Annexes complémentaires*).

L'utilisation des modèles existants a montré que la méthode de calcul de la dose de fludarabine à administrer (fondée sur la surface corporelle du patient) produit une grande variabilité des valeurs de SSC cumulées du métabolite F-ara-A (Tableau F-3, annexe F, du document *Annexes complémentaires*). Par exemple, pour une même dose de 40 mg/m²/jour administrée par voie intraveineuse du jour -5 au jour -2 précédant la greffe, Langenhorst *et al.* [2019a] ont mesuré des SSC cumulées allant de 10,5 à 66 mg × h/L. Les cliniciens consultés ont, de plus, exprimé que les valeurs de SSC cumulées demeuraient incertaines pour les patients pédiatriques, âgés, obèses ou

atteints d'insuffisance rénale. En effet, ces patients sont très peu représentés dans les populations recrutées pour développer les différents modèles populationnels pharmacocinétiques existants. Selon les cliniciens, la variabilité interindividuelle des valeurs de SSC cumulée pourrait être plus grande au sein de ces groupes de patients.

3.3 Populations ciblées par l'analyse

Selon les cliniciens consultés, le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS serait utilisé pour les patients pédiatriques et adultes recevant de la fludarabine en contexte d'allo-GCSH ou de thérapie CAR-T.

3.3.1 Patients recevant de la fludarabine comme agent de conditionnement préalablement à une allo-GCSH

En 2023, environ 200 allo-GCSH ont été réalisées au Québec (selon les données de facturation de la Régie de l'assurance maladie du Québec). Parmi les patients traités, la proportion de ceux qui reçoivent de la fludarabine dépend de la fréquence d'utilisation des différents régimes de conditionnement disponibles (Tableau F-4, annexe F du document *Annexes complémentaires*). Les différents régimes se distinguent à la fois par les agents de conditionnement utilisés (certains incluent de la fludarabine, d'autres pas), la dose administrée, le nombre de jours d'administration et la combinaison, ou non, avec de l'irradiation corporelle totale. Ces variables sont prises en compte dans le calcul du score TCI (*Transplant Conditioning Intensity*), outil utilisé pour hiérarchiser l'intensité des différents régimes de conditionnement [Spyridonidis *et al.*, 2020].

Les régimes de conditionnement peuvent aussi être catégorisés selon qu'ils sont myéloablatifs (MAC), d'intensité réduite (RIC), ou non myéloablatifs (NMA). Cette classification sera d'ailleurs utilisée tout au long de cet avis (en cohérence avec les informations présentées dans les études citées à la [section 4](#)). À titre d'exemple, le régime de conditionnement Bu4Flu (classé MAC) requiert l'utilisation d'une dose totale de 180 mg/m² de F-ara-AMP, administrée en 6 jours (d'autres exemples de régimes MAC sont présentés dans le tableau F-4 à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*, mais ne comprennent pas de fludarabine). Le régime Flu/TBI constitue un exemple de régime de conditionnement RIC et comprend l'administration de 90 mg/m² de F-ara-AMP en 3 jours. Les régimes Flu/Treo (classé RIC) et Flu/Cy (classé NMA) consistent en l'administration de 150 mg/m² en 5 jours.

En contexte de vie réelle, le choix du régime se fonde généralement sur les caractéristiques individuelles du patient (notamment son âge et ses comorbidités), la maladie à traiter (y compris son stade), le type de donneur et la provenance des cellules souches [Negrin *et al.*, 2024]. En l'absence d'algorithme reconnu pour guider ce choix, la fréquence d'utilisation des différents régimes, et donc, de la fludarabine, varie considérablement selon les établissements de santé [Negrin *et al.*, 2024]. Au Québec, plus précisément, les cliniciens consultés estiment que 50 % des patients traités par allo-GCSH sont soumis à un régime de conditionnement MAC. Le pourcentage d'entre eux exposés à la fludarabine varie selon l'établissement (CHU de Québec-Université Laval :

20 %; HMR du CIUSSS-ESTMTL : 70 %). Toujours selon les cliniciens consultés, 45 % des patients subissent un régime RIC et 80 % d'entre eux reçoivent de la fludarabine. Les autres patients traités par allo-GCSH (5 %) reçoivent un régime de conditionnement NMA; presque tous (90 %) sont exposés à la fludarabine.

3.3.2 Patients recevant de la fludarabine en contexte de chimiothérapie lymphodéplétive

En 2023, une centaine de thérapies CAR-T ont été réalisées au Québec. Selon les cliniciens consultés, tous les patients traités par axi-cel ou tisa-cel reçoivent du F-ara-AMP en association avec la cyclophosphamide dans les jours précédant l'injection des cellules CAR-T (à moins de contre-indications). L'objectif de cette chimiothérapie lymphodéplétive est de modifier l'environnement cytokinique lymphoprolifératif et de réduire le nombre de cellules T régulatrices, afin d'améliorer l'expansion des cellules CAR-T qui seront infusées (et donc les chances de succès de la thérapie). La dose de F-ara-AMP qui est administrée à ces patients varie selon le protocole de traitement (axi-cel : 90 mg/m² en 3 jours; tisa-cel : 120 mg/m² en 4 jours ou 75 mg/m² en 3 jours, selon l'indication). Des informations complémentaires sont rapportées dans le tableau F-5 à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

L'inscription éventuelle de nouvelles thérapies CAR-T sur la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait faire augmenter considérablement le nombre de patients pour qui l'analyse serait requise, étant donné que ces autres thérapies requièrent aussi l'utilisation de la fludarabine (Tableau F-5, annexe F du document *Annexes complémentaires*).

3.4 Situation actuelle et besoins non comblés

Présentement, au Québec, le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS est une analyse qui est réalisée hors *Répertoire*, pour les patients pédiatriques traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T au CHU Sainte-Justine (qui héberge le laboratoire demandeur). Les patients adultes traités dans les trois autres centres de thérapie cellulaire n'ont pas accès au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.

3.4.1 Prise en charge et parcours de soins

Selon les informations fournies par le demandeur, un premier dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS est réalisé après l'administration de la première dose. Les résultats de l'analyse, transmis sous forme de SSC cumulée, sont alors utilisés pour procéder, s'il y a lieu, à l'ajustement des doses restantes en fonction d'un intervalle thérapeutique cible (voir [section 4.2](#)). Toujours selon le demandeur, un deuxième dosage pourrait être effectué, mais ce dosage supplémentaire ne concerne qu'un nombre limité de patients soumis à des régimes de conditionnement de cinq ou six jours.

3.4.2 Perspectives des cliniciens sur les besoins de santé non comblés

Les cliniciens siégeant au comité consultatif ont nommé plusieurs besoins non comblés par la pratique actuelle au Québec :

- Les patients adultes n'ont pas accès au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.
- Quelques modèles populationnels de la pharmacocinétique de la fludarabine ont été développés et pourraient être utilisés pour prédire, de façon imparfaite, la SSC cumulée de certains patients traités. Toutefois, en l'absence de dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS, la valeur de la SSC cumulée de plusieurs patients n'est pas connue en contexte de vie réelle, p. ex. :
 - les patients obèses;
 - les patients atteints d'insuffisance rénale;
 - les patients pédiatriques ou adultes traités par thérapie CAR-T.
- En l'absence de quantification du niveau réel d'exposition à la fludarabine par HPLC-MS/MS, il peut être difficile, pour les cliniciens, de reconnaître rapidement les symptômes cliniques d'une surexposition des patients à la fludarabine.
- En raison du mécanisme d'action lymphotoxique de la fludarabine, il est possible qu'une surexposition des patients à ce médicament puisse avoir un effet délétère sur les lymphocytes T non modifiés qui participent aussi à la réponse au traitement.

3.5 Constats

DIMENSION POPULATIONNELLE

- La fludarabine est notamment utilisée chez les patients qui sont traités par allo-GCSH ou thérapies CAR-T. Ces patients sont atteints de diverses hémopathies malignes et bénignes, notamment des cancers difficiles à traiter.
- En contexte d'allo-GCSH et de thérapie CAR-T, la dose de fludarabine à administrer est calculée en fonction de la surface corporelle du patient. Le niveau d'exposition au médicament (exprimé par la valeur de la SSC cumulée du métabolite F-ara-A) qui résulte de cette façon de calculer la dose est très variable d'un individu à un autre.
- En l'absence de dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS, la valeur de la SSC cumulée de certains groupes de patients – les patients âgés, obèses, ou avec insuffisance rénale, les patients pédiatriques et adultes traités par CAR-T – n'est pas connue.
- Au Québec, en 2023, environ 200 patients ont été traités par allo-GCSH. Selon les cliniciens, une majorité d'entre eux auraient été exposés à la fludarabine. Ces patients représenteraient une première population ciblée par le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.
- Une centaine de patients ont été traités par thérapie CAR-T au Québec en 2023. Selon les cliniciens, la totalité de ces patients auraient reçu de la fludarabine dans le contexte d'une chimiothérapie lymphodéplétive. Ces patients représenteraient une autre population ciblée par l'analyse.
- Le nombre de patients pour qui l'analyse pourrait être demandée pourrait augmenter considérablement au cours des prochaines années, notamment en raison de l'inscription de nouvelles thérapies CAR-T sur la *Liste des médicaments – Établissements*.
- Les patients adultes qui sont traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T au Québec n'ont présentement pas accès au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Données issues de la documentation scientifique

La recherche de la documentation scientifique portant sur l'utilité clinique du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS a permis de recenser cinq études primaires publiées entre 2016 et 2023 [Scordo *et al.*, 2023; Dekker *et al.*, 2022; Fabrizio *et al.*, 2022; Langenhorst *et al.*, 2019b; Sanghavi *et al.*, 2016]. Toutes ces études étaient des études de cohorte. Elles avaient pour objectif principal d'étudier la relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine (SSC cumulée du métabolite F-ara-A) et les résultats d'intérêt clinique. Le [tableau 3](#) en résume les principaux aspects méthodologiques, notamment les populations d'étude et les résultats d'intérêt évalués. Aucune étude incluse ne comparait les résultats d'intérêt clinique des patients dont l'ajustement de la dose aurait été fondé sur les valeurs SSC cumulées obtenues à la suite d'analyses par HPLC-MS/MS avec ceux de patients exposés à la pratique actuelle (calcul de la dose en mg/m² et suivi thérapeutique standard, c.-à-d. sans dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS). La perspective des parties prenantes consultées, notamment les cliniciens qui ont siégé au comité consultatif, est présentée plus loin à la [section 4.3.6](#).

Tableau 3 Description méthodologique des études incluses dans l'évaluation de l'utilité clinique du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS

Étude Pays	Population	Exposition à la fludarabine	Résultats d'intérêt mesurés
Allo-GCSH			
MAC			
Langenhorst <i>et al.</i> [2019b] Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patients pédiatriques et adultes (N=192) atteints de diverses maladies bénignes et malignes ▪ recevant de la fludarabine dans le contexte d'un régime de conditionnement MAC* ▪ préalablement à une allo-GCSH ▪ au Centre médical universitaire, Utrecht ▪ entre mai 2010 et janvier 2017 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dose administrée : 40 mg/m²/jour pendant 4 jours, du jour -5 au jour -2 précédant la greffe (total de 160 mg/m²) ▪ calcul de la SSC cumulée du F-ara-A 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ reconstitution des lymphocytes T CD4+ ▪ échec de la greffe ▪ survie sans événement (résultat d'intérêt primaire) ▪ mortalité sans rechute ▪ survie globale
RIC			
Sanghavi <i>et al.</i> [2016] États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patients adultes (N=240) atteints de diverses maladies malignes ▪ recevant de la fludarabine dans le contexte d'un régime de conditionnement RIC* ▪ préalablement à une allo-GCSH ▪ centres affiliés à l'Université du Minnesota, Minneapolis ▪ entre 2008 et 2014 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dose administrée : 25 à 40 mg/m²/jour pendant 5 jours, du jour -6 au jour -2 précédant la greffe (total de 125 à 200 mg/m²) ▪ calcul de la SSC cumulée du F-ara-A 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ réussite de la greffe ▪ maladie aiguë du greffon contre l'hôte ▪ mortalité sans rechute (résultat d'intérêt principal)

Étude Pays	Population	Exposition à la fludarabine	Résultats d'intérêt mesurés
CAR-T			
TISA-CEL			
Dekker <i>et al.</i> [2022] Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patients pédiatriques et adultes (N=26) atteints de LLA r/r ▪ recevant de la fludarabine comme chimiothérapie lymphodéplétive ▪ dans le contexte d'une thérapie CAR-T (tisa-cel) ▪ au Centre d'oncologie pédiatrique de la princesse Maxima ▪ entre avril 2019 et juin 2021 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dose administrée : 30 mg/m²/jour pendant 4 jours; les jours précédant l'infusion des cellules CAR-T ne sont pas rapportés (total de 120 mg/m²) ▪ calcul de la SSC cumulée du F-ara-A 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ expansion des cellules CAR-T ▪ récupération des cellules B ▪ survie sans leucémie (résultat d'intérêt principal) ▪ rechute ▪ infections
Fabrizio <i>et al.</i> [2022] États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patients pédiatriques et adultes (N=152) atteints de LLA r/r ▪ recevant de la fludarabine comme chimiothérapie lymphodéplétive ▪ dans le contexte d'une thérapie CAR-T (tisa-cel) ▪ dans un des 15 centres du PRWCC ▪ (dates de recrutement non rapportées) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dose administrée : 30 mg/m²/jour pendant 4 jours (jours précédant l'infusion des cellules CAR-T non rapportés) (total de 120 mg/m²) ▪ calcul de la SSC cumulée du F-ara-A 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ syndrome de relargage des cytokines ▪ ICANS ▪ variable composite : perte de l'aplasie des cellules B ou rechute ▪ rechute ▪ survie globale (résultat d'intérêt principal)

Étude Pays	Population	Exposition à la fludarabine	Résultats d'intérêt mesurés
AXI-CEL			
Scordo <i>et al.</i> [2023] États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patients adultes (N=199) atteints d'un LGCB ▪ recevant de la fludarabine comme chimiothérapie lymphodéplétive ▪ dans le contexte d'une thérapie CAR-T (axi-cel) ▪ dans un des huit centres universitaires associés au Consortium sur les thérapies cellulaires ▪ entre avril 2018 et juin 2021 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dose administrée : 30 mg/m²/jour pendant 3 jours, du jour -5 au jour -3 précédant l'infusion des cellules CAR-T (total de 90 mg/m²) ▪ calcul de la SSC cumulée du F-ara-A 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ syndrome de relargage des cytokines ▪ ICANS ▪ rechute ou progression de la maladie ▪ survie sans progression ▪ survie globale (résultat d'intérêt principal)

* L'utilisation du score TCI (Transplant Conditioning Intensity) pour classer les différents régimes de conditionnement semble maintenant préférable à la taxonomie MAC/RIC/NMA [Spyridonidis et al., 2020]. Toutefois, afin de refléter les informations extraites des articles inclus, les régimes ont été classifiés selon qu'ils sont MAC, RIC, ou NMA.

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; axi-cel : axicabtagène ciloleucel; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; ICANS : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires; LLA r/r : leucémie lymphoblastique aiguë réfractaire ou récidivante; LGCB : lymphome à grandes cellules B; MAC : régime de conditionnement myéloablatif; NMA : régime de conditionnement non myéloablatif; PRWCC : *Pediatric Real-World CAR Consortium*; RIC : régime de conditionnement d'intensité réduite; SSC : surface sous la courbe des concentrations plasmatiques; tisa-cel : tisagenlecleucel.

4.2 Performance clinique

Plusieurs articles répertoriés dans la littérature ont eu recours à la HPLC-MS/MS pour quantifier la concentration circulante de F-ara-A dans le plasma sanguin chez des patients pédiatriques, jeunes adultes et/ou adultes traités autant par allo-GCSH [Brooks *et al.*, 2022; Chung *et al.*, 2019; Langenhorst *et al.*, 2019a; Mohanan *et al.*, 2017] que par thérapies CAR-T [Sánchez-Salinas *et al.*, 2024; Dekker *et al.*, 2022].

En utilisant les résultats de l'analyse pour guider l'ajustement individualisé de la dose, le clinicien pourrait agir sur la valeur de la SSC cumulée du patient, dans le but de cibler un intervalle thérapeutique définissant un niveau optimal d'exposition à la fludarabine ([Tableau 4](#)). La variabilité interindividuelle des valeurs de SSC cumulées (Tableau F-3, annexe F du document *Annexes complémentaires*) et la proportion significative de patients (entre le tiers et les quatre cinquièmes, selon les études) ne présentant pas un niveau optimal d'exposition ([Tableau 4](#)) soulignent d'ailleurs l'importance d'effectuer le suivi thérapeutique des patients en cours de traitement.

Tableau 4 Définition de la sous-exposition, de l'exposition optimale et de la surexposition à la fludarabine chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T

Étude	Niveau d'exposition	n	%	SSC cumulée du métabolite F-ara-A
Allo-GCSH				
MAC*				
Langenhorst et al. [2019b]	Sous-exposition	12	6 %	<15 mg × h/L
	Exposition optimale	101	53 %	15 mg*h/L à 25 mg × h/L
	Surexposition	79	41 %	>25 mg × h/L
RIC*				
Sanghavi <i>et al.</i> [2016]	Sous-exposition	S. O.	S. O.	S. O.
	Exposition optimale	NR	NR	<6 µg × h/L
	Surexposition	NR	NR	≥6 µg × h/L
CAR-T				
TISA-CEL				
Dekker <i>et al.</i> [2022]	Sous-exposition	11	42 %	<14 mg*h/L
	Exposition optimale	15	58 %	≥14 mg*h/L [†]
	Surexposition	S. O.	S. O.	S. O.
Fabrizio <i>et al.</i> [2022]	Sous-exposition	50	33 %	<13,8 mg × h/L
	Exposition optimale	102	67 %	≥13,8 mg × h/L
	Surexposition	S. O.	S. O.	S. O.
AXI-CEL				
Scordo <i>et al.</i> [2023]	Sous-exposition	135	68 %	<18 mg × h/L
	Exposition optimale	36	18 %	18-20 mg × h/L
	Surexposition	27	14 %	>20 mg × h/L

* L'utilisation du score TCI (*Transplant Conditioning Intensity*) pour classer les différents régimes de conditionnement semble maintenant préférable à la taxonomie MAC/RIC/NMA [Spyridonidis *et al.*, 2020]. Toutefois, afin de refléter les informations extraites des articles inclus, les régimes ont été classifiés selon qu'ils sont MAC, RIC, ou NMA. † Les auteurs ont suggéré l'intervalle thérapeutique suivant pour définir le niveau optimal : 13,5 à 16,0 mg*h/L. Toutefois, dans leurs analyses de la relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les résultats d'intérêt clinique, c'est bien l'intervalle ≥14 mg*h/L qui a été utilisé pour décrire le niveau optimal d'exposition, d'où le choix de l'information présentée dans le tableau.

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; axi-cel : axicabtagène ciloleucel; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; MAC : régime de conditionnement myéloablatif; RIC : régime de conditionnement d'intensité réduite; S. O. : sans objet (le résultat n'a pas été évalué dans l'étude citée); SSC : surface sous la courbe des concentrations plasmatiques; tisa-cel : tisagenlecleucel.

4.3 Utilité clinique

4.3.1 Relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la rechute

Dans une cohorte de patients adultes traités par axi-cel, Scordo *et al.* [2023] ont estimé que les patients dont le niveau d'exposition à la fludarabine était optimal, en comparaison de ceux qui étaient sous-exposés, présentaient un risque de rechute de cancer à 6 mois statistiquement moindre. Dans l'année qui suivait l'infusion de tisa-cel, Dekker *et al.* [2022] ont observé que tous les patients sous-exposés (100 %) à la fludarabine avaient connu une rechute de la maladie traitée à un an, alors que la rechute ne touchait que le quart (27,4 %) des patients dont le niveau d'exposition était optimal (P = 0,0001). À deux ans, le risque instantané de rechute ou de progression de la maladie des patients sous-exposés à la fludarabine était 2,4 fois celui des patients dont le niveau d'exposition était optimal [Fabrizio *et al.*, 2022]. Aucune association statistiquement significative entre le niveau d'exposition à la fludarabine et l'incidence de la rechute de la maladie traitée n'a été trouvée en contexte d'allo-GCSH [Langenhorst *et al.*, 2019b] ([Tableau 5](#)).

Tableau 5 Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la rechute chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T

Étude	Événement d'intérêt	Niveau d'exposition	n	RRI	IC à 95 %	P
Allo-GCSH						
Langenhorst <i>et al.</i> [2019b] Pays-Bas*	Rechute à +2 ans	Sous-exposition	12	NR	NR	NR
		Exposition optimale	101	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	79	0,9	0,3 à 2,0	0,71
CAR-T						
TISA-CEL						
Fabrizio <i>et al.</i> [2022] États-Unis ^{†‡}	Rechute à +2 ans	Sous-exposition	NR	2,4	1,3 à 4,4	0,005
		Exposition optimale	NR	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
AXI-CEL						
Scordo <i>et al.</i> [2023] États-Unis [§]	Rechute ou progression de la maladie à +6 mois	Sous-exposition	135	réf.	réf.	réf.
		Exposition optimale	36	0,5	0,3 à 0,8	0,01
		Surexposition	27	0,7	0,4 à 1,2	0,2

Le RRI présenté est ajusté selon : * l'âge du patient, la maladie traitée (lymphome/leucémie, affection bénigne, syndromes myélodysplasiques, maladies des plasmocytes) et l'occurrence d'une allo-GCSH antérieure (oui/non); † l'âge du patient, le fardeau tumoral (faible/élevé), l'occurrence de rechutes antérieures (oui/non). ‡ L'analyse est restreinte aux 131 patients présentant une réponse complète au jour +28. § Le RRI présenté est ajusté selon le niveau de lactate déshydrogénase (LDH) préchimiothérapie lymphodéplétive (en mg/dl), la maladie volumineuse (oui/non), la chimiothérapie de transition (oui/non).

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; axi-cel : axicabtagène ciloleucel; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NR : donnée non rapportée; RRI : rapport de risques instantanés; S. O. : sans objet (le résultat n'a pas été évalué dans l'étude citée); tisa-cel : tisagenlecleucel.

4.3.2 Relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la survie

Dans une cohorte de patients pédiatriques et adultes soumis à un régime de conditionnement MAC et traités par allo-GCSH, Langenhorst *et al.* [2019b] ont estimé que les patients surexposés à la fludarabine avaient une probabilité de survie sans événement à 2 ans deux fois moins élevée que celle des patients dont le niveau d'exposition était optimal. En contexte de thérapie CAR-T, Scordo *et al.* [2023] ont estimé que la probabilité de survie sans progression à un an était, chez les patients présentant un niveau optimal d'exposition à la fludarabine, supérieure à celle des patients sous-exposés (Tableau 6). Dekker *et al.* [2022] ont rapporté, quant à eux, que la durée médiane de survie sans leucémie était de 1,8 mois chez les patients sous-exposés à la fludarabine, comparativement à 12,9 mois chez les patients dont le niveau d'exposition était optimal. Cette différence était statistiquement significative ($P < 0,001$).

Tableau 6 Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la survie sans événement, sans maladie, ou sans progression chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T

Étude	Événement d'intérêt	Niveau d'exposition	n	RRI	IC à 95 %	P
Allo-GCSH						
Langenhorst <i>et al.</i> [2019b] Pays-Bas*	Survie sans événement à +2 ans	Sous-exposition	12	1,8	0,7 à 4,5	0,21
		Exposition optimale	101	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	79	2,0	1,1 à 3,5	0,01
CAR-T						
Axi-cel						
Scordo <i>et al.</i> [2023] États-Unis†	Survie sans progression à +1 an	Sous-exposition	135	réf.	réf.	réf.
		Exposition optimale	36	0,5	0,3 à 0,9	0,02
		Surexposition	27	0,9	0,5 à 1,4	0,5

* Le RRI présenté est selon l'âge du patient, la maladie traitée (lymphome/leucémie, affection bénigne, syndromes myélodysplasiques, maladies des plasmocytes) et l'occurrence d'une allo-GCSH antérieure (oui/non). Pour cette analyse, les événements d'intérêt étaient : l'échec de la greffe, la rechute et la mortalité sans rechute (alors que le patient était en rémission complète). Un RRI >1 indique que les patients sous- ou surexposés ont une probabilité d'événements supérieure à celle des patients qui présentent un niveau optimal d'exposition. Corollairement, cela signifie que leur probabilité de survie est inférieure, en comparaison des patients qui présentent un niveau optimal d'exposition. † Le RRI présenté est ajusté selon le niveau de lactate déshydrogénase (LDH) préchimiothérapie lymphodéplétive, la maladie volumineuse (oui/non) et la chimiothérapie de transition (oui/non). Pour cette analyse, l'événement d'intérêt était la progression de la maladie. Un RRI <1 indique que les patients dont le niveau d'exposition est optimal ont une probabilité d'événements inférieure à celle des patients qui sont sous-exposés à la fludarabine. Corollairement, cela signifie que leur probabilité de survie est supérieure, en comparaison des patients sous-exposés.

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; axi-cel : axicabtagène ciloleucel; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; RRI : rapport de risques instantanés.

Quelques études se sont intéressées à l'association entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la probabilité de survie globale [Scordo *et al.*, 2023; Dekker *et al.*, 2022; Fabrizio *et al.*, 2022; Langenhorst *et al.*, 2019b]. Seule l'étude de Langenhorst *et al.* [2019b] a observé une association statistiquement significative, rapportant que la probabilité de survie globale des patients surexposés à la fludarabine était, à deux ans, deux fois moins élevée que celle des patients dont le niveau d'exposition était optimal (Tableau 7).

Tableau 7 Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la survie globale chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T

Étude	Événement d'intérêt	Niveau d'exposition	n	RRI	IC à 95 %	P
Allo-GCSH						
Langenhorst <i>et al.</i> [2019b] Pays-Bas*	Survie globale à +2 ans	Sous-exposition	12	1,8	0,7 à 4,8	0,25
		Exposition optimale	101	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	79	2,3	1,3 à 4,0	0,01
CAR-T						
TISA-CEL						
Fabrizio <i>et al.</i> [2022] États-Unis†‡	Survie globale à +2 ans	Sous-exposition	NR	1,97	0,8 à 4,9	0,14
		Exposition optimale	NR	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
AXI-CEL						
Scordo <i>et al.</i> [2023] États-Unis§	Survie globale à +1 an	Sous-exposition	135	réf.	réf.	réf.
		Exposition optimale	36	0,8	0,4 à 1,4	0,4
		Surexposition	27	1,1	0,6 à 1,9	0,8

* Le RRI présenté est ajusté selon l'âge du patient, la maladie traitée (lymphome/leucémie, affection bénigne, syndromes myélodysplasiques, maladies des plasmocytes) et l'occurrence d'une allo-GCSH antérieure (oui/non); † Le RRI présenté est ajusté selon l'âge du patient, le sexe et le fardeau tumoral. Un RRI >1 indique que les patients sous- ou surexposés ont une probabilité d'événements (ici, le décès) supérieure à celle des patients qui présentent un niveau optimal d'exposition. Corollairement, cela signifie que leur probabilité de survie est inférieure, en comparaison des patients qui présentent un niveau optimal d'exposition. ‡ L'analyse est restreinte aux 131 patients présentant une réponse complète au jour +28. Le RRI s'interprète de la même façon que dans l'étude de Langenhorst *et al.* [2019b]. § Le RRI présenté est ajusté selon le niveau de lactate déshydrogénase (LDH) préchimiothérapie lymphodéplétive, la maladie volumineuse (oui/non) et la chimiothérapie de transition (oui/non). Un RRI <1 indique que les patients dont le niveau d'exposition est optimal ont une probabilité d'événements inférieure à celle des patients qui sont sous-exposés à la fludarabine. Corollairement, cela signifie que leur probabilité de survie est supérieure, en comparaison des patients sous-exposés.

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; axi-cel : axicabtagène ciloleucel; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NR : donnée non rapportée; RRI : rapport de risques instantanés; S. O. : sans objet (le résultat n'a pas été évalué dans l'étude citée); tisa-cel : tisagenlecleucel.

4.3.3 Relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la mortalité

L'association entre le niveau d'exposition à la fludarabine et le risque instantané de mortalité sans rechute a été évaluée en contexte d'allo-GCSH [Langenhorst *et al.*, 2019b; Sanghavi *et al.*, 2016]. Langenhorst *et al.* [2019b] ont montré que ce risque était, à deux ans, trois fois supérieur chez les patients sous-exposés à la fludarabine, en comparaison de ceux qui présentaient un niveau optimal d'exposition. Comparativement à un tel groupe de patients, les patients surexposés à la fludarabine présentaient un risque instantané de mortalité sans rechute environ cinq fois supérieur au jour +100 [Sanghavi *et al.*, 2016] et trois fois plus élevé à un an et à deux ans post-allo-GCSH [Langenhorst *et al.*, 2019b; Sanghavi *et al.*, 2016] ([Tableau 8](#)).

Tableau 8 Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la mortalité sans rechute chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T

Étude	Événement d'intérêt	Niveau d'exposition	n	RRI	IC à 95 %	P
Allo-GCSH						
MAC*						
Langenhorst <i>et al.</i> [2019b] Pays-Bas†	Mortalité sans rechute à +2 ans	Sous-exposition	12	3,3	1,2 à 9,4	0,02
		Exposition optimale	101	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	79	3,4	1,6 à 6,9	<0,001
RIC*						
Sanghavi <i>et al.</i> [2016] États-Unis‡	Mortalité sans rechute au jour +100	Sous-exposition	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
		Exposition optimale	NR	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	NR	5,3	1,6 à 17,7	0,01
	Mortalité sans rechute à +6 mois	Sous-exposition	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
		Exposition optimale	NR	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	NR	2,4	0,9 à 6,8	0,09
	Mortalité sans rechute à +1 an	Sous-exposition	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
		Exposition optimale	NR	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	NR	2,7	1,3 à 5,4	0,01

* L'utilisation du score TCI (*Transplant Conditioning Intensity*) pour classer les différents régimes de conditionnement semble maintenant préférable à la taxonomie MAC/RIC/NMA [Spyridonidis *et al.*, 2020]. Toutefois, afin de refléter les informations extraites des articles inclus, les régimes ont été classifiés selon qu'ils sont MAC, RIC, ou NMA. † Le RRI présenté est ajusté selon l'âge du patient et l'occurrence d'une allo-GCSH antérieure (oui/non); ‡ Le RRI présenté est ajusté selon le type de donneur (apparenté/non apparenté/sang de cordon), le risque (standard/élevé), le score de comorbidité (0/1-2/3) et l'occurrence de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë (stade II à IV) avant le décès.

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; axi-cel : axicabtagène ciloleucel; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; MAC : régime de conditionnement myéloablatif; RIC : régime de conditionnement d'intensité réduite; RRI : rapport de risques instantanés; S. O. : sans objet (le résultat n'a pas été évalué dans l'étude citée).

4.3.4 Relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les autres résultats d'intérêt clinique

4.3.4.1 Réussite (ou échec) de la greffe

En contexte d'allo-GCSH, Langenhorst *et al.* [2019b] ont montré que les patients sous-exposés à la fludarabine présentaient un risque statistiquement plus élevé d'échec de la greffe dans les 200 jours qui suivaient l'intervention, en comparaison de ceux qui présentaient un niveau optimal d'exposition. Dans leur étude de cohorte, Sanghavi *et al.* [2016] ont rapporté que le pourcentage de patients chez qui la greffe était considérée comme réussie au jour +42 n'était pas différent selon le niveau d'exposition à la fludarabine (données quantitatives absentes de l'article).

Dans la période de deux ans suivant l'injection d'axi-cel, Fabrizio *et al.* [2022] ont suggéré qu'une sous-exposition à la fludarabine était associée à un risque deux fois plus élevé de perte de l'aplasie des cellules B (marqueur de l'échec du traitement), en comparaison d'un niveau optimal d'exposition ([Tableau 9](#)). Chez les patients pédiatriques et les jeunes adultes traités par tisa-cel, Dekker *et al.* [2022] ont observé que le pic moyen d'expansion des cellules CAR-T dans les 28 jours suivant l'injection (marqueur de la réussite de la thérapie) était différent selon le niveau d'exposition à la fludarabine (pic moyen chez 7 patients sous-exposés = 102 U/L; pic moyen chez 9 patients dont le niveau d'exposition était optimal = 295 U/L; P = 0,03).

Tableau 9 Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la réussite (ou l'échec) de l'intervention chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T

Étude	Événement d'intérêt	Niveau d'exposition	n	RRI	IC à 95 %	P
Allo-GCSH						
Langenhorst <i>et al.</i> [2019b] Pays-Bas*	Échec de la greffe au jour +200	Sous-exposition	12	4,8	1,2 à 19,0	0,02
		Exposition optimale	101	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	79	NR	NR	NR
CAR-T						
TISA-CEL						
Fabrizio <i>et al.</i> [2022] États-Unis ^{†,‡,§}	Échec de la thérapie	Sous-exposition	NR	2,0	1,2 à 3,2	0,01
		Exposition optimale	NR	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.

Le RRI présenté est ajusté selon : * la maladie traitée (bénigne/maligne); † l'âge du patient et le fardeau tumoral (faible/élevé). ‡ Il s'agit d'une variable composite (rechute ou perte de l'aplasie des cellules B à +2 ans). § L'analyse est restreinte aux 131 patients présentant une réponse complète au jour +28.

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; MAC : régime de conditionnement myéloablatif; NR : donnée non rapportée; RRI : rapport de risques instantanés; S. O. : sans objet (le résultat n'a pas été évalué dans l'étude citée); tisa-cel : tisagenlecleucel.

4.3.4.2 Effets cliniques indésirables

Scordo *et al.* [2023] se sont intéressés au syndrome de relargage des cytokines et au syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires, deux complications majeures des thérapies CAR-T. Les événements ont été enregistrés au cours du premier mois suivant l'infusion. Les auteurs ont rapporté que les patients surexposés à la fludarabine avaient un plus grand risque de neurotoxicité ([Tableau 10](#)). Fabrizio *et al.* [2022], quant à eux, ont comparé le pourcentage de patients présentant ces deux complications, mais n'ont pas observé de différence statistiquement significative entre les groupes de patients avec ou sans exposition optimale (syndrome de relargage des cytokines : $P = 0,10$; neurotoxicité : $P = 0,61$).

Tableau 10 Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les effets indésirables cliniques (complications) chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T

Étude	Événement d'intérêt	Niveau d'exposition	n	RRI	IC à 95 %	P
CAR-T						
AXI-CEL						
Scordo <i>et al.</i> [2023] États-Unis	SRC au jour +30	Sous-exposition	135	réf.	réf.	réf.
		Exposition optimale	36	1,1	0,7 à 1,6	0,8
		Surexposition	27	1,2	0,8 à 1,9	0,4
	ICANS au jour +30	Sous-exposition	135	réf.	réf.	réf.
		Exposition optimale	36	1,4	0,8 à 2,3	0,2
		Surexposition	27	1,9	1,1 à 3,2	0,02

* Le RRI présenté est ajusté selon le niveau de lactate déshydrogénase (LDH) préchimiothérapie lymphodéplétive et le nombre d'intentions de traitement antérieures (1-3/4-5/>5).

axi-cel : axicabtagène ciloleucel; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; ICANS : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires; réf. : groupe de référence pour la comparaison; RRI : rapport de risques instantanés; SRC : syndrome de relargage des cytokines; tisa-cel : tisagenlecleucel.

Chez les patients adultes soumis à un régime de conditionnement RIC préalablement à une allo-GCSH, le pourcentage de patients présentant une complication comme la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ne semblait pas différent selon le niveau d'exposition à la fludarabine ($P > 0,05$) [Sanghavi *et al.*, 2016].

En contexte de thérapie CAR-T, Dekker *et al.* [2022] a comparé le nombre d'infections dans les 28 jours suivant l'infusion de tisa-cel selon les niveaux d'exposition à la fludarabine. Le pourcentage de patients présentant une infection n'était pas différent entre les groupes comparés ($P = 0,23$).

4.3.4.3 Biomarqueurs de la réponse immunitaire

Chez les patients pédiatriques et adultes traités par allo-GCSH et soumis à un régime de conditionnement MAC, Langenhorst *et al.* [2019b] ont étudié la relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et la reconstitution des lymphocytes T CD4+, biomarqueur de la réponse immunitaire. L'événement d'intérêt était la première de deux mesures consécutives d'une valeur > 50 cellules T CD4+ par microlitre dans la période de 100 jours suivant la greffe. Les résultats ont montré que les patients surexposés à la fludarabine avaient une probabilité moindre de reconstitution des lymphocytes T CD4+, en comparaison de ceux qui présentaient un niveau optimal d'exposition ([Tableau 11](#)).

Tableau 11 Rapport de risques instantanés entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les biomarqueurs de la réponse immunitaire chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T

Étude	Événement d'intérêt	Niveau d'exposition	n	RRI	IC à 95 %	P
Allo-GCSH						
Langenhorst <i>et al.</i> [2019b] Pays-Bas*	Reconstitution des lymphocytes T CD4+ au jour +200	Sous-exposition	NR	NR	NR	NR
		Exposition optimale	88	réf.	réf.	réf.
		Surexposition	46	0,4	0,3 à 0,7	<0,001

* Le RRI présenté est ajusté selon l'âge du patient.

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NR : donnée non rapportée; RRI : rapport de risques instantanés.

4.3.5 Modification de la prise en charge des patients

Selon le demandeur, les résultats des analyses par HPLC-MS/MS sont utilisés pour ajuster les doses subséquentes de fludarabine à administrer et, ainsi, optimiser les chances de succès de l'allo-GCSH et de la thérapie CAR-T.

4.3.6 Perspective des parties prenantes consultées sur l'utilité clinique

Les cliniciens siégeant au comité consultatif et les pharmaciens consultés des établissements de santé où l'analyse est déjà effectuée ont exprimé les perspectives suivantes :

- Le temps de réponse cliniquement acceptable pour obtenir les résultats du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS sous forme de SSC cumulée doit être inférieur à 24 heures.
 - Ce temps de réponse est déterminé en tenant compte du temps requis pour la collecte des échantillons (sept échantillons sur une période de 24 heures) et leurs analyses, et en tenant compte du nombre de doses qui pourraient être ajustées subséquentement (le nombre total de doses varie généralement entre 3 et 6).
- Les cliniciens consultés reconnaissent que la littérature soutenant l'utilité clinique du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS est limitée. Toutefois, ils sont d'avis que les quelques études disponibles suggèrent une association entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les résultats cliniques des patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T. En contexte de vie réelle, les cliniciens rappellent que le nombre de facteurs sur lesquels ils peuvent intervenir pour optimiser les résultats de ces deux interventions est limité.
- Les intervalles thérapeutiques cibles mis en lumière dans les différentes études pourraient être utilisés pour interpréter les résultats de l'analyse (SSC cumulée) et, ainsi, guider l'ajustement de la dose de fludarabine.

- Les cliniciens siégeant au comité consultatif ont mentionné que la publication de nouvelles études sur la relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les résultats d'intérêt cliniques était attendue. Ces études devraient porter sur des populations qui ne sont pas encore couvertes par les cinq études répertoriées à la [section 4.1](#), y compris les patients traités par brexu-cel, cilta-cel, liso-cel (et autres thérapies CAR-T à venir). Pour les cliniciens consultés, la publication de ces nouvelles études devrait renforcer l'utilité clinique de l'analyse.

4.4 Constats

DIMENSION CLINIQUE

- La HPLC-MS/MS est déjà utilisée pour quantifier la concentration de F-ara-A dans le plasma sanguin des patients.
- Des intervalles thérapeutiques ont été établis pour définir le niveau optimal d'exposition à la fludarabine, autant chez les patients traités par allo-GCSH que chez les patients traités par axi-cel et tisa-cel.
- Les patients qui sont sous- ou surexposés à la fludarabine ont un risque instantané de mortalité et d'effets indésirables, telle la neurotoxicité, plus élevé que les patients qui présentent un niveau optimal d'exposition. Leur probabilité de réussite du traitement et de survie est aussi plus faible en comparaison des patients sous- ou surexposés à la fludarabine.
- En contexte de vie réelle, les valeurs de SSC générées par l'analyse de concentrations de F-ara-A obtenues par HPLC-MS/MS pourraient être comparées aux intervalles thérapeutiques définissant le niveau optimal d'exposition à la fludarabine, afin de guider l'ajustement des doses subséquentes et, ainsi, optimiser les résultats.
- Après la requête, les résultats du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS doivent être transmis dans un délai inférieur à 24 heures, pour être utiles à la prise en charge des patients par les cliniciens.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Capacité du système

Seul le laboratoire de pharmacologie clinique de la grappe de laboratoires de biologie médicale Montréal-CHU Sainte-Justine (le demandeur) effectue présentement et hors *Répertoire* le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS au Québec. L'analyse est réalisée selon un protocole maison. Pour ce faire, le laboratoire possède six appareils. Selon les informations recueillies au cours des différentes consultations, il semble qu'aucun autre laboratoire *clinique* ne soit connu pour effectuer cette analyse au Québec ou ailleurs en Amérique du Nord. Dans un projet de recherche en cours, le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS est réalisé par un laboratoire académique affilié à l'Université de Montréal.

Les cliniciens siégeant au comité consultatif ont confirmé que le laboratoire de pharmacologie clinique du CHU Sainte-Justine détenait l'expertise et la capacité d'effectuer le dosage de médicaments, notamment le dosage sanguin de fludarabine par HPLC-MS/MS. Toutefois, ils se sont exprimés, plus généralement, sur les difficultés qu'ils rencontrent, en contexte de vie réelle, en lien avec la réalisation des dosages sanguins de médicaments. Plus précisément, lorsqu'un seul laboratoire est désigné pour réaliser une analyse dont le temps de réponse est inférieur à 24 heures, les enjeux liés au manque de personnel qualifié, à l'indisponibilité des appareils, ou encore au transport peuvent compromettre la capacité du système à répondre aux demandes d'analyses dans un délai cliniquement acceptable. Selon les cliniciens consultés, avec les années, les enjeux liés à la pénurie de personnel de laboratoire sont de plus en plus grands (surtout à l'approche des fins de semaine ou des vacances) et ajoutent des défis à la logistique déjà complexe des allo-GCSH et des thérapies CAR-T dans les établissements de santé. Toujours selon les cliniciens, la capacité du système pourrait être considérablement accrue si l'analyse était offerte localement, c'est-à-dire dans les quatre centres de thérapies cellulaires qui administrent des allo-GCSH et des thérapies CAR-T, ou, à tout le moins, au CHU Sainte-Justine et au CHU de Québec (seul centre de thérapie cellulaire situé à l'extérieur de l'île de Montréal).

Advenant l'inscription du dosage sanguin de la fludarabine au *Répertoire*, les cliniciens indiquent aussi qu'il est possible, mais très peu probable, que l'analyse soit demandée dans des contextes cliniques autres que l'allo-GCSH ou la thérapie CAR-T. En effet, la fludarabine est également indiquée dans le traitement de la leucémie lymphoblastique chronique (voir [section 3.1](#)), mais peu utilisée de nos jours pour cette indication.

5.2 Impacts organisationnels

Selon les informations recueillies auprès du demandeur, l'implantation du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS au Québec aurait différents impacts organisationnels :

- pour le personnel infirmier : prélever sept échantillons sanguins;
- pour le personnel de laboratoire : centrifuger et décanter les plasmas, congeler les échantillons et en assurer le transport jusqu'au laboratoire désigné pour l'analyse;
- pour le personnel du laboratoire désigné : effectuer les sept analyses par HPLC-MS/MS à partir des sept prélèvements; générer et transmettre la valeur de SSC;
- pour les cliniciens : interpréter les résultats, déterminer si un ajustement de dose est nécessaire et, le cas échéant, obtenir la dose modifiée.

Les cliniciens consultés ont soulevé les difficultés suivantes et les solutions potentielles :

- Le protocole suggéré par le laboratoire demandeur requiert un prélèvement sanguin à 8 heures post-infusion. Ceci peut poser des difficultés pour certains patients traités par CAR-T qui reçoivent la fludarabine en clinique ambulatoire (pour le moment, les patients sont hospitalisés pour l'injection des cellules CAR-T), car les salles de chimiothérapies sont ouvertes uniquement de jour.
 - La solution pourrait être d'employer une méthode d'échantillonnage limitée, qui nécessiterait quatre échantillons prélevés à 30 minutes, 1,5 heure et 6,5 (et non 8) heures après le début de l'infusion, ainsi que 24 heures post-infusion (donc 5 minutes avant la dose subséquente). Ce protocole a été proposé par Salinger *et al.* [2009].
- Le cumul des procédures de dosage par HPLC-MS/MS pourrait être un autre obstacle à l'implantation de l'analyse. Par exemple, le dosage du busulfan, autre agent de conditionnement, est déjà implanté pour les patients traités par allo-GCSH (procédure 30623 du *Répertoire*).
 - La solution pourrait être de quantifier simultanément la concentration plasmatique de la fludarabine et du busulfan, médicaments qui peuvent être regroupés dans la même chromatographie en raison de leurs propriétés physico-chimiques. Un article repéré dans la littérature suggère d'ailleurs que cette approche est faisable [Punt *et al.*, 2017].

5.3 Constats

DIMENSION ORGANISATIONNELLE

- Le laboratoire demandeur a les ressources matérielles et détient l'expertise nécessaire pour réaliser le dosage sanguin de la fludarabine pour l'ensemble du Québec.
- L'implantation de l'analyse ajouterait des tâches au personnel infirmier, des procédures au personnel de laboratoire, ainsi que des résultats à interpréter et une modification de la prise en charge par les médecins et pharmaciens des établissements de santé.
- Offrir l'analyse dans plus d'un centre pourrait favoriser le respect d'un temps de réponse inférieur à 24 heures.

6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

6.1 Recommandations des organisations d'intérêts et de groupes d'experts

La recherche de la littérature scientifique et grise n'a pas permis de repérer de recommandation de pratique clinique relative au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS dans le contexte d'une allo-GCSH ou d'une thérapie CAR-T (Tableau E-1, annexe E du document *Annexes complémentaires*). Toutefois, les cliniciens siégeant au comité consultatif considèrent que l'analyse pourrait être recommandée par des sociétés savantes, en raison des résultats présentés plus haut à la [section 4.3](#). Cinq des sept pharmaciens ayant répondu au sondage électronique ne participaient pas au suivi thérapeutique des patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T et, de ce fait, ne connaissaient pas l'utilité clinique de l'analyse évaluée. Pour les cliniciens consultés, ce résultat s'explique surtout par le fait que les publications soutenant la pertinence du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS sont récentes.

Quelques opinions favorables au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS ont été repérées dans la littérature scientifique. Dans une revue narrative portant sur l'allo-GCSH, Boelens *et al.* [2020] affirment que la dose de fludarabine administrée à chaque patient devrait être ajustée pour cibler un intervalle thérapeutique. Dans une lettre à l'éditeur, Sánchez-Salinas *et al.* [2024] argumentent que la quantification du niveau réel d'exposition à la fludarabine par HPLC-MS/MS (et non son estimation à l'aide d'un modèle populationnel de la pharmacocinétique du médicament) est essentielle pour assurer un suivi thérapeutique personnalisé des patients traités par thérapie CAR-T. Dans une revue des facteurs de succès des thérapies CAR-T, Gupta *et al.* [2024] ont rapporté que le niveau d'exposition des patients à la fludarabine était associé à de meilleurs résultats (en se fondant sur les résultats des études présentées à la [section 4.3](#)). La relation entre la sous-exposition à la fludarabine et les résultats cliniques des patients traités par thérapie CAR-T a été mentionnée dans un texte écrit par un consortium d'experts sur les protocoles de chimiothérapie lymphodéplétive (T2EVOLVE) [Lickefett *et al.*, 2023]. Ces publications témoignent d'un intérêt grandissant pour cette analyse, perçue comme un des facteurs modifiables sur lesquels les cliniciens pourraient intervenir pour optimiser les résultats des allo-GCSH ou des thérapies CAR-T. Cette perception est aussi celle des cliniciens rencontrés.

6.2 Contexte social et politique

L'allo-GCSH et les thérapies CAR-T sont des thérapies dont les bénéfices en termes de survie sont considérables, en particulier chez les patients dont les cancers sont difficiles à traiter [INESSS, 2024b; 2024a]. Il reste néanmoins que les résultats de ces interventions peuvent encore être optimisés. En effet, les risques d'échec, de rechute et de mortalité demeurent élevés, tout comme le risque de complications [INESSS, 2019e; 2019b]. Les cliniciens consultés soulignent que la nécessité d'optimiser les résultats de

ces interventions est de plus en plus pressante, compte tenu des coûts particulièrement élevés de ces interventions. L'allo-GCSH coûte environ 350 000 \$ par patient (en incluant les frais liés au séjour hospitalier) [RAMQ, 2023] et le coût des thérapies CAR-T totalise des centaines de milliers de dollars par patient [Masucci *et al.*, 2024] – 485 000 \$ pour l'axi-cel, plus précisément [INESSS, 2024b]. Ainsi, pour plusieurs autorités administratives, déterminer les variables pouvant optimiser la réponse au traitement et agir sur celles-ci s'impose [Yadav *et al.*, 2020].

6.3 Constats

DIMENSION SOCIOCULTURELLE

- Aucune recommandation soutenant le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS dans le contexte d'une allo-GCSH ou d'une thérapie CAR-T n'a été recensée.
- L'allo-GCSH et les thérapies CAR-T sont des interventions coûteuses comportant un risque de rejet, de rechute ou de mortalité qui demeure élevé, d'où la nécessité de déterminer les variables qui ont le potentiel d'optimiser les résultats cliniques, et d'agir sur celles-ci. Le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS est perçu comme un tel facteur modifiable.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS 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 du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS

En raison du fait que les études actuellement disponibles concernent uniquement les patients recevant de la fludarabine dans le contexte des régimes de conditionnement MAC ou RIC, ou encore d'un traitement par axi-cel et tisa-cel (voir [section 4.3](#)), les cliniciens consultés mentionnent que l'analyse serait demandée uniquement pour ces utilisations. Après la publication de nouvelles études, le dosage sanguin de la fludarabine pourrait aussi être demandé pour les patients traités par allo-GCSH et soumis à un régime de conditionnement NMA, ainsi que pour les patients traités par d'autres thérapies CAR-T. Ainsi, l'ajout de l'analyse au *Répertoire* induira des coûts par rapport à la situation actuelle.

Tous les échantillons des patients adultes devraient être envoyés au CHU Sainte-Justine, étant donné que seul le laboratoire du CHU Sainte-Justine affirme, présentement, avoir les capacités et l'intention d'effectuer l'analyse. L'envoi des échantillons pourrait donc faire augmenter les coûts liés à l'analyse. Toutefois, advenant que d'autres laboratoires soient désignés par le MSSS pour effectuer le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS localement, les coûts liés au transport des échantillons pourraient être réduits.

Les cliniciens consultés rappellent que les coûts liés à la prise en charge des complications (comme le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires) et des rechutes sont importants. Considérant les associations observées entre le niveau d'exposition à la fludarabine et des résultats comme la rechute et la survenue de neurotoxicité (sections [4.3.1](#) et [4.3.4.2](#), respectivement), l'analyse pourrait réduire les coûts associés à la prise en charge de ces événements cliniques. Si le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS peut contribuer à réduire l'ensemble des coûts relatifs à la prise en charge des événements indésirables liés aux traitements par allo-GCSH ou thérapies CAR-T, l'ampleur de l'économie potentielle n'est pas connue.

La valeur pondérée³ (VP) soumise par le demandeur et ajustée par le MSSS est de 72,81 par analyse. Selon le demandeur, la réalisation d'un dosage sanguin (valeur de SSC cumulée) requiert 7 analyses par HPLC-MS/MS par patient.

7.1.2.2 Bénéfices de santé

Selon les cliniciens consultés, l'ajout du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS pourrait permettre d'améliorer les résultats d'intérêt clinique (neurotoxicité, rechute, survie, mortalité) des patients traités par allo-GCSH ou par thérapies CAR-T. En effet, selon la revue de littérature, les patients qui présentent un niveau optimal d'exposition à la fludarabine ont un risque statistiquement moindre de rechute et de mortalité.

L'efficacité du dosage de la fludarabine ne peut pas être estimée en raison de l'absence de données permettant de quantifier les bénéfices de santé découlant de son utilisation. Le potentiel de bénéfices de santé, associé à l'économie de coût potentielle, s'il est démontré, laisse entrevoir que le dosage de la fludarabine chez des patients pédiatriques ou adultes recevant de la fludarabine comme agent de conditionnement préalable à une allo-GCSH ou comme chimiothérapie lymphodéplétive dans le contexte d'une thérapie CAR-T, pourrait être efficace, dans le contexte québécois. Toutefois, il faut rappeler que l'INESSS ne peut statuer formellement sur l'efficacité du dosage de la fludarabine.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée en prenant en considération les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS pour les patients pédiatriques ou adultes recevant la fludarabine comme agent de conditionnement préalable à une allo-GCSH ou comme chimiothérapie lymphodéplétive dans le contexte d'une thérapie CAR-T. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois advenant un ajout au *Répertoire* de l'analyse proposée.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre les deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) un nouveau scénario selon lequel il y est ajouté. L'analyse repose sur des renseignements obtenus de diverses sources, notamment la consultation des cliniciens impliqués dans la prise en charge des patients traités par allo-GCSH et par thérapies CAR-T. Les principaux intrants cliniques et économiques pour les fins de l'analyse sont présentés dans le [tableau 12](#).

³ La VP se définit comme la valeur relative associée à chacune des procédures. Elle reflète les ressources nécessaires à 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 le laboratoire soutenant la demande d'introduction au *Répertoire*. Le MSSS s'assure d'une mise à jour de celle-ci suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*. Les informations concernant la VP sont détaillées ici : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2023/23-922-04W.pdf>.

Tableau 12 Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS

Item	Valeur	Source
Nombre de patients recevant une allo-GCSH ou un CAR-T	336 +11 % d'augmentation annuelle	Estimation à partir des données de ventes du CDH d'IQVIA ^{MC} et des données de facturation de la RAMQ
Nombre d'analyses par HPLC-MS/MS par patient	7	Laboratoire demandeur
Proportion d'adultes	82 %	Estimation INESSS à partir des données du demandeur, des données de ventes du CDH d'IQVIA ^{MC} et des données de facturation de la RAMQ
Répartition, en proportion, des patients selon le traitement : Pédiatrique : allo-GCSH, CAR-T Adulte : allo-GCSH, CAR-T	89 %, 11 % 63 %, 37 %	
Proportion des patients traités par allo-GCSH selon le régime de conditionnement Pédiatrique : MAC, RIC, NMA Adulte : MAC, RIC, NMA	53 %, 25 %, 22 % 50 %, 45 %, 5 %	Laboratoire demandeur et opinion des cliniciens
Proportion de patients traités par CAR-T selon le traitement reçu : Axi-cel et Tisa-cel Autre CAR-T	94 % 6 %	Données de ventes du CDH d'IQVIA ^{MC}
Utilisation de la fludarabine par traitement : Allo-GCSH MAC RIC NMA CAR-T	20 à 70 % 80 à 100 % 90 % 100 %	Laboratoire demandeur et opinion des cliniciens
Valeur pondérée : Dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS Envoi intergrappe Envoi intragrappe	72,81 4,4 2,2	MSSS et Répertoire*.

* Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, édition 2024-2025 :

<https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/>

Allo-GCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; axi-cel : axicabtagène ciloleucel; CAR-T : lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques; CDH : Canadian Drugstore & Hospital; RIC : régime de conditionnement d'intensité réduite; MAC : régime de conditionnement myéloablatif; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; NMA : régime de conditionnement non myéloablatif; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; tisa-cel : tisagenlecleucel.

Il convient de préciser que :

- l'analyse n'inclut ni un deuxième ni un troisième dosage de la fludarabine qui pourrait être fait chez une faible proportion de patients et qui est, de surcroît, difficile à estimer;

- le dosage de la fludarabine est déjà effectué pour les patients pédiatriques, mais les coûts sont présentement assumés par le laboratoire demandeur;
- le coût lié à l'achat d'équipement n'a pas été considéré, parce que le laboratoire soutenant la demande d'introduction possède déjà l'équipement nécessaire au dosage de la fludarabine par HPLC-MS/MS et que les autres centres devraient continuer à y envoyer leurs échantillons;
- dans le scénario principal, seuls les patients recevant une thérapie CAR-T avec l'axi-cel et le tisa-cel, ainsi que ceux ayant un régime de conditionnement RIC et MAC (pour les allo-GCSH) ont été considérés. Les patients recevant une autre thérapie CAR-T et ceux recevant un régime de conditionnement NMA ont été inclus dans un scénario alternatif;
- l'analyse exclut les coûts des traitements par thérapies CAR-T ou par allo-GCSH.

7.2.1 Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent dans le [tableau 13](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment la volumétrie attendue.

Tableau 13 Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario statu quo : sans ajout au Répertoire				
Nombre d'analyses	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario : ajout au Répertoire				
Nombre d'analyses	1 673	1 855	2 065	5 593
Coûts	126 944 \$	140 734 \$	156 679 \$	424 357 \$
Impact net*	126 944 \$	140 734 \$	156 679 \$	424 357 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			351 500 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			487 519 \$
Scénario alternatif : ajout au Répertoire (tous les patients CAR-T et allo-GCSH)				
Nombre d'analyses	1 841	2 051	2 275	6 167
Coûts	139 482 \$	155 409 \$	172 374 \$	467 265 \$
Impact net*	139 482 \$	155 409 \$	172 374 \$	467 265 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			413 584 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			529 476 \$

* L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario statu quo (sans l'ajout des analyses). † Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de l'augmentation annuelle de la volumétrie ($\pm 5\%$), de la proportion des patients selon le traitement reçu ($\pm 5\%$), et selon le régime de conditionnement reçu ($\pm 5\%$).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction du dosage de la fludarabine au *Répertoire* pourrait entraîner des coûts d'environ 424 000 \$ au cours des trois premières années. Il est estimé que 5 593 analyses par HPLC-MS/MS seront effectuées sur cet horizon. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net lié à l'introduction du dosage de la fludarabine au *Répertoire* pourrait varier de 352 000 \$ à 488 000 \$ sur trois ans.

Dans l'éventualité de la publication d'études permettant de définir le niveau optimal d'exposition à la fludarabine dans des populations de patients soumis à un régime NMA (préalablement à une allo-GCSH) ou traités par d'autres thérapies CAR-T, les cliniciens pourraient prescrire l'analyse pour ces patients également. Par conséquent, une analyse de scénario alternatif a été réalisée en considérant les proportions mentionnées dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** L'impact net lié à l'introduction du dosage au *Répertoire* pour les autres régimes de conditionnement ou thérapies CAR-T s'élèverait alors à 467 000 \$ sur 3 ans, pour 6 200 analyses par HPLC-MS/MS effectuées. Selon les analyses de sensibilité, cette augmentation des coûts pourrait varier de 414 000 \$ à 529 000 \$.

Notons également que l'impact budgétaire pourrait être rehaussé advenant l'inscription d'autres thérapies CAR-T sur la *Liste des médicaments – Établissements*. En effet, d'autres thérapies CAR-T ont été évaluées par l'INESSS et le ministre a sursis à sa décision (liso-cel et cilta-cel avec plus de 90 patients attendus par an), d'autres sont en cours d'évaluation par l'INESSS (cilta-cel en 2^e intention en myélome multiple et exagamglogène autotemcel en anémie falciforme).

Enfin, selon les cliniciens consultés, le dosage de la fludarabine pourrait ne plus être nécessaire au fil des années pour certains patients chez qui les valeurs de SSC cumulée pourraient être adéquatement prédites à partir d'un modèle populationnel de la pharmacocinétique de la fludarabine, qui aurait été développé et validé au sein de populations traitées au Québec. La disponibilité d'un tel modèle aurait pour incidence de réduire significativement les coûts liés au dosage.

7.3 Constats

DIMENSION ÉCONOMIQUE

- Aucune étude évaluant l'efficacité du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS n'a été repérée dans la littérature.
- Le potentiel de bénéfices de santé, associé à l'économie de coût potentielle, s'il est démontré, laisse entrevoir que le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS, chez des patients pédiatriques ou adultes recevant de la fludarabine comme agent de conditionnement préalable à une allo-GCSH ou comme chimiothérapie lymphodéplétive dans le contexte d'une thérapie CAR-T, pourrait être efficace, dans le contexte québécois. Toutefois, l'INESSS ne peut statuer formellement sur l'efficacité du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.
- Environ 5 600 analyses par HPLC-MS/MS seraient effectuées sur un horizon de trois ans advenant son ajout au *Répertoire*.
- L'introduction du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS au *Répertoire* pourrait entraîner des coûts d'environ 424 000 \$ (352 000 \$ à 488 000 \$) dans les trois premières années. En considérant les autres régimes de conditionnement et thérapies CAR-T, l'impact budgétaire s'élèverait à 467 000 \$ (414 000 \$ à 529 000 \$) pour 6 200 analyses.
- L'incidence budgétaire est possiblement sous-estimée du fait qu'un deuxième dosage n'a pas été considéré chez un nombre limité de patients.
- Plusieurs autres thérapies CAR-T ont été évaluées ou sont en cours d'évaluation par l'INESSS, ce qui pourrait accroître l'incidence budgétaire du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique et grise, ainsi que de la perspective des différentes parties prenantes consultées, permettent d'établir les incertitudes et constats suivants relativement à la pertinence du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS.

	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	<p>Pratique actuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> La pratique actuelle consiste à déterminer la dose de fludarabine en fonction de la surface corporelle du patient, mais cette façon de faire aboutit à un niveau d'exposition à la fludarabine (représenté par la valeur de la SSC cumulée du F-ara-A) très variable d'un patient à un autre. <p>Population ciblée</p> <ul style="list-style-type: none"> Au Québec, en 2023, environ 200 patients ont été traités par allo-GCSH et environ 100 patients ont été traités par thérapie CAR-T. Les patients pédiatriques et adultes qui reçoivent de la fludarabine comme agent de conditionnement ou chimiothérapie lymphodéplétive représentent les populations qui seraient ciblées par le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS. Ces patients représentent la majorité de ceux traités par allo-GCSH et la totalité de ceux traités par thérapie CAR-T (axi-cel ou tisa-cel). Présentement, au Québec, seuls les patients pédiatriques traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T ont accès au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC/MS (analyse réalisée hors <i>Répertoire</i> par le laboratoire demandeur). Aucun patient adulte n'y a accès. 	<p>Pratique actuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> Le niveau d'exposition à la fludarabine (SSC cumulée) des patients atteints d'insuffisance rénale, des patients obèses, des patients âgés, ou encore des patients pédiatriques et adultes traités par thérapie CAR-T demeure incertain en l'absence de dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS. <p>Population ciblée</p> <ul style="list-style-type: none"> Le nombre de patients pour lesquels le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS serait requis pourrait augmenter considérablement dans l'avenir advenant l'inscription de nouvelles thérapies CAR-T sur la <i>Liste des médicaments - Établissement</i>.

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	<p>Performance clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'intervalle thérapeutique définissant le niveau optimal d'exposition à la fludarabine a été établi dans plusieurs populations traitées, notamment les patients soumis à un régime MAC ou RIC préalablement à une allo-GCSH et les patients traités par axi-cel et tisa-cel. ▪ La grande variabilité des valeurs de SSC cumulées met en lumière l'importance d'effectuer le suivi thérapeutique des patients en cours de traitement. <p>Utilité clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En comparaison des patients qui présentent un niveau optimal d'exposition à la fludarabine, les patients sous- ou surexposés ont un risque accru de rechute ou de mortalité ▪ La probabilité de survie est plus élevée chez les patients qui présentent un niveau optimal d'exposition à la fludarabine, en comparaison de ceux qui sont sous- ou surexposés. ▪ Les rapports de risques instantanés sont ajustés pour diverses variables potentiellement confondantes. ▪ Pour permettre un ajustement des doses subséquentes de fludarabine à administrer, les résultats (SSC cumulées) doivent être communiqués au clinicien prescripteur moins de 24 heures suivant la requête pour l'analyse. 	<p>Performance clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'intervalle thérapeutique définissant le niveau optimal d'exposition à la fludarabine n'a pas été établi pour les patients soumis à un régime NMA préalablement à une allo-GCSH ou pour ceux traités par thérapie CAR-T autre qu'axi-cel et tisa-cel. <p>Utilité clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le risque de biais des études de cohorte incluses est jugé élevé, mais il est peu probable que le biais affecte la direction des rapports de risques instantanés présentés. ▪ Aucune étude repérée n'a évalué les effets de l'individualisation de la thérapie (calcul de la dose de fludarabine en mg/m², dosage sanguin par HPLC-MS/MS, ajustement de la dose et suivi thérapeutique), en comparaison de la pratique actuelle (calcul de la dose de fludarabine, suivi thérapeutique standard, c.-à-d. sans dosage sanguin) sur les résultats d'intérêt clinique des patients. ▪ L'impact de l'analyse sur l'expérience de soins, la qualité de vie et la santé perçue n'a pas été évalué auprès des patients ou de leurs personnes proches aidantes.
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un seul laboratoire au Québec semble avoir à la fois la capacité et l'intention de réaliser le dosage sanguin de la fludarabine. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Considérant le temps de réponse cliniquement acceptable de cette analyse et les incertitudes entourant l'augmentation de la volumétrie dans les prochaines années, la capacité du laboratoire demandeur à effectuer les analyses pour l'ensemble du Québec est incertaine au-delà de l'horizon de trois ans qui concerne ces travaux.

	CONSTATS	INCERTITUDES
SOCIOCULTURELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'allo-GCSH et les thérapies CAR-T sont des interventions coûteuses comportant des risques de complications, d'échec, de rechute ou de mortalité qui demeurent élevés. Pour plusieurs autres autorités administratives, l'importance de déterminer les variables qui ont le potentiel d'optimiser les résultats cliniques de ces interventions, et d'agir sur ces variables a été soulignée. ▪ Des publications récentes témoignent de l'intérêt grandissant des chercheurs pour la relation entre le niveau d'exposition à la fludarabine et les résultats d'intérêt clinique. Le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS, en guidant les ajustements de doses, est perçu comme un facteur sur lequel les cliniciens pourraient intervenir pour améliorer les résultats chez les patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune organisation d'intérêts ni société savante ne recommande le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS. ▪ Il est possible, selon les cliniciens consultés, qu'une recommandation favorable au dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS soit émise dans l'avenir. Cette éventualité demeure toutefois empreinte d'incertitude.
ÉCONOMIQUE	<p>Efficience</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le potentiel de bénéfices de santé, associé à une diminution des coûts liés à la gestion des effets indésirables et des rechutes, laisse entrevoir que le dosage de la fludarabine pourrait être efficient, dans le contexte québécois. <p>Analyse d'impact budgétaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'introduction du dosage de la fludarabine au <i>Répertoire</i> pourrait entraîner des coûts d'environ 424 000 \$ (352 000 \$ à 488 000 \$) pour un total de 5 600 analyses dans les trois premières années. ▪ Lorsque les autres thérapies CAR-T et régimes de conditionnement sont pris en compte, l'impact budgétaire s'élèverait à 467 000 \$ (414 000 \$ à 529 000 \$) pour 6 200 analyses. 	<p>Efficience</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune étude évaluant l'efficience du dosage de la fludarabine n'a été repérée dans la littérature scientifique, ce qui soulève une incertitude quant à l'efficience à long terme du dosage de la fludarabine. ▪ L'INESSS ne peut statuer formellement sur l'efficience du dosage de la fludarabine. <p>Analyse d'impact budgétaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'incidence budgétaire est possiblement sous-estimée du fait qu'un deuxième dosage (qui pourrait être utilisé pour ajuster une deuxième fois la dose chez un nombre très limité de patients) n'a pas été considéré. ▪ La volumétrie pourrait augmenter significativement advenant l'inscription d'autres thérapies CAR-T sur la <i>Liste des médicaments – Établissements</i>.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

Les membres du CDP-ADD reconnaissent le potentiel innovant du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS et soulignent que :

- les données scientifiques disponibles suggèrent qu'une proportion significative des patients traités par allo-GCSH ou thérapie CAR-T (axi-cel, tisa-cel) ne présentent pas un niveau optimal d'exposition à la fludarabine (lorsque ce médicament leur est administré);
- le niveau d'exposition à la fludarabine (SSC cumulée) de plusieurs patients traités en contexte de vie réelle ne peut être prédit à l'aide d'un modèle populationnel de la pharmacocinétique de la fludarabine;
- la situation actuelle, dans laquelle seuls les patients pédiatriques ont accès à l'analyse (puisqu'ils sont traités dans l'établissement de santé qui héberge aussi le laboratoire demandeur) crée une iniquité d'accès pour les patients adultes;
- la cohérence des résultats de différentes études de cohorte suggère que les patients sous-exposés ou surexposés à la fludarabine dans le contexte d'une allo-GCSH ou d'une thérapie CAR-T (axi-cel, tisa-cel) ont un pronostic plus sombre que ceux qui présentent un niveau optimal d'exposition;
- il est impératif, compte tenu de la durée des régimes de conditionnement et des protocoles de chimiothérapie lymphodéplétive, que le temps de réponse soit de moins de 24 heures, et ce, pour assurer l'utilité clinique de l'analyse;
- le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS requiert la collaboration et la coordination de différents acteurs intra- et interétablissement (personnel infirmier, personnel de laboratoire, cliniciens, pharmacien des établissements de santé) afin de pouvoir garantir l'ajustement de la dose de fludarabine, le cas échéant;
- les coûts de l'analyse sont marginaux par rapport au coût total de l'allo-GCSH et des thérapies CAR-T;
- il demeure des incertitudes quant à l'impact de l'individualisation de la dose (calcul et administration de la dose, dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS, modification des doses restantes) sur le niveau d'exposition des patients à la fludarabine (SSC cumulée);
- l'introduction de l'analyse au Répertoire donnerait au système de santé québécois la possibilité de :
 - réduire les incertitudes liées au niveau d'exposition à la fludarabine (SSC cumulée) des patients, en permettant, par exemple, le développement et la validation de modèles populationnels de la pharmacocinétique de la

fludarabine au sein de populations traitées en contexte de vie réelle au Québec;

- réduire les incertitudes liées à la façon d'individualiser la dose et à l'impact que cette nouvelle approche pourrait avoir sur l'évolution clinique des patients et les coûts engendrés, en comparaison de la pratique actuelle (calcul de la dose en mg/m² sans dosage);
- l'introduction de l'analyse au *Répertoire* pourrait représenter, pour les patients, une possibilité d'améliorer leur prise en charge et leur pronostic.

Ainsi, les membres du CDP-ADD se sont prononcés à l'unanimité pour l'introduction du dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS au *Répertoire*.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage sanguin de la fludarabine par HPLC-MS/MS au <i>Répertoire</i> .
Précisions accompagnant la recommandation
<ul style="list-style-type: none">• Le temps de réponse de moins de 24 heures doit être respecté.• La collaboration des cliniciens du centre demandeur (hématologues et pharmaciens d'établissement) est essentielle dans le contexte de l'utilisation de l'analyse, pour interpréter les résultats et guider l'ajustement de la dose, le cas échéant.• L'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

Considérant l'importance des incertitudes soulevées lors des délibérations, les membres du CDP-ADD ont suggéré qu'une réévaluation de la pertinence de maintenir l'analyse au *Répertoire* soit réalisée par l'INESSS dans un horizon de trois ans.

RÉFÉRENCES

- Alonso García L, Bueno Sánchez D, Fernández Navarro JM, Regueiro Garcia A, Blanquer Blanquer M, Benitez Carabante MI, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with chronic granulomatous disease: the Spanish experience. *Frontiers in Immunology* 2024;15
- American Society of Hematology (ASH). CAR T-cell therapies predicted to cost more than \$1 million per patient. 2017. Disponible à : <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/3469/CAR-T-Cell-Therapies-Predicted-to-Cost-More-Than-1> (consulté le 19 janvier 2024).
- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99(5):811-20.
- Bodge MN, Reddy S, Thompson MS, Savani BN. Preparative Regimen Dosing for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Kidney Disease: Analysis of the Literature and Recommendations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014;20(7):908-19.
- Boelens JJ, Hosszu KK, Nierkens S. Immune Monitoring After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Toward Practical Guidelines and Standardization. *Frontiers in Pediatrics* 2020;8
- Bolon Y, Atshan R, Allbee-Johnson M, Estrada-Merly N, Lee S. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: Center for International Blood And Marrow Transplant Research (CIBMTR) summary slides. 2022. Disponible à : <https://cibmtr.org/> (consulté le 12 mars 2024).
- Brooks JT, Solans BP, Lu Y, Kharbanda S, Dvorak CC, Lalefar N, et al. Prospective Validation and Refinement of a Population Pharmacokinetic Model of Fludarabine in Children and Young Adults Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Pharmaceutics* 2022;14(11)
- Chung H, Hong KT, Lee JW, Rhee SJ, Kim S, Yoon SH, et al. Pharmacokinetics of fludarabine and its association with clinical outcomes in paediatric haematopoietic stem cell transplantation patients. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(2):284-92.
- Defilipp Z, Advani AS, Bachanova V, Cassaday RD, Deangelo DJ, Kebriaei P, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019;25(11):2113-23.
- Dekker L, Calkoen FG, Jiang Y, Blok H, Veldkamp SR, De Koning C, et al. Fludarabine exposure predicts outcome after CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with acute leukemia. *Blood Adv* 2022;6(7):1969-76.

- Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9(9):CD013365.
- Fabrizio VA, Boelens JJ, Mauguen A, Baggott C, Prabhu S, Egeler E, et al. Optimal fludarabine lymphodepletion is associated with improved outcomes after CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 2022;6(7):1961-8.
- Gupta S, Kohorst M, Alkhateeb HB. Determinants of outcomes and advances in CD19-directed chimeric antigen receptor therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2024;112(1):51-63.
- Gyurkocza B et Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 2014;124(3):344-53.
- Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA, Taylor KW, Thayer KA, Silva RA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environment International* 2024;186:108602.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). KYMRIA^{MC} (LGCB). Extrait d'avis au ministre. Québec : INESSS; 2024a.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). YESCARTA^{MC} (LGCB). Extrait d'avis au ministre. Québec : INESSS; 2024b.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). TRECONDYV^{MC}. Régime de conditionnement précédant la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Avis transmis au ministre en février 2024. Québec, QC : INESSS; 2024c.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). CARVYKI^{MC}. Myélome multiple. Avis transmis au ministre en octobre 2023. Québec, QC : INESSS; 2023a.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). BREYANZI^{MC}. Lymphome à grandes cellules B. Avis transmis au ministre en mai 2022. Québec, QC : INESSS; 2023b.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tecartus^{MC}. Extrait d'avis au ministre. Québec : INESSS; 2023c.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). TECARTUS^{MC}. Lymphome à cellules du manteau. Avis transmis au ministre en juin 2021. Québec, QC : INESSS; 2021.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Phosphate de fludarabine pour injection. Extrait d'avis au ministre. Québec : INESSS; 2019a.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Rapport rédigé par Nina N. Mombo, Richard Bisailon, Sara Beha, Marie-Ève Brouard, Sylvie Arbour et Mélanie Béland. Québec, QC : INESSS; 2019b.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tisagenlecleucel pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aigue à cellules B récidivante ou réfractaire. Rapport rédigé par Richard Bisailon, Nina N. Mombo, Sara Beha, Marie-Ève Brouard, Sylvie Arbour et Mélanie Béland. Québec, QC : INESSS; 2019c.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Médicaments d'exception – Oncologie. Avis transmis à la ministre en décembre 2018. Québec, QC : INESSS; 2019d.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Axicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Rapport rédigé par Nina N. Mombo, Philippe Martin, Sara Beha, Sylvie Arbour, Léon Nshimyumukiz et Joel Brabant. Québec, QC : INESSS; 2019e.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Phosphate de fludarabine pour injection. Extrait d'avis au ministre. Québec : INESSS; 2015.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Fludara^{MC}. Extrait d'avis au ministre. Québec : INESSS; 2011.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Fludara^{MC}. Extrait d'avis au ministre. Québec : INESSS; 2003.
- Institute of Clinical and Economic Review (ICER). Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for BCell Cancers: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. Boston, MA : ICER; 2018.
- Ivaturi V, Dvorak CC, Chan D, Liu T, Cowan MJ, Wahlstrom J, et al. Pharmacokinetics and Model-Based Dosing to Optimize Fludarabine Therapy in Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(10):1701-13.
- Kassim AA et Savani BN. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2017;10(4):245-51.
- Khaddour K, Hana C, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing; StatPearls 2024.
- Langenhorst JB, Dorlo TPC, van Maarseveen EM, Nierkens S, Kuball J, Boelens JJ, et al. Population Pharmacokinetics of Fludarabine in Children and Adults during Conditioning Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2019a;58(5):627-37.
- Langenhorst JB, van Kesteren C, van Maarseveen EM, Dorlo TPC, Nierkens S, Lindemans CA, et al. Fludarabine exposure in the conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts outcomes. *Blood Adv* 2019b;3(14):2179-87.

- Lickefett B, Chu L, Ortiz-Maldonado V, Warmuth L, Barba P, Doglio M, et al. Lymphodepletion – an essential but undervalued part of the chimeric antigen receptor T-cell therapy cycle. *Frontiers in Immunology* 2023;14
- Masucci L, Tian F, Tully S, Feng Z, McFarlane T, Chan KKW, Wong WWL. CAR T-cell Therapy for Diffuse Large B-cell Lymphoma in Canada: A Cost-Utility Analysis. *Medical Decision Making* 2024;44(3):296-306.
- McCune JS, Mager DE, Bemer MJ, Sandmaier BM, Storer BE, Heimfeld S. Association of fludarabine pharmacokinetic/dynamic biomarkers with donor chimerism in nonmyeloablative HCT recipients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(1):85-96.
- Mohanan E, Panetta JC, Lakshmi KM, Edison ES, Korula A, Fouzia NA, et al. Population pharmacokinetics of fludarabine in patients with aplastic anemia and Fanconi anemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(7):977-83.
- Nagler A et Shimoni A. Conditioning. Dans : Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, réd. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th éd. Cham (CH) : Springer International Publishing; 2019 : 99-107. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091747>.
- Negrin RS, Chao NJ, Rosmarin AG. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. *UpToDate(R)*. 2024. Disponible à : <https://www.uptodate.com/> (consulté le 27 février 2024).
- Punt AM, Langenhorst JB, Egas AC, Boelens JJ, van Kesteren C, van Maarseveen EM. Simultaneous quantification of busulfan, clofarabine and F-ARA-A using isotope labelled standards and standard addition in plasma by LC-MS/MS for exposure monitoring in hematopoietic cell transplantation conditioning. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017;1055-1056:81-5.
- Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Tarifs pour la facturation interprovinciale des transplantations désignées très coûteuses. En vigueur pour les congés obtenus à partir du 1er avril 2023. Québec, QC : Gouvernement du Québec; 2023.
- Salinger DH, Blough DK, Vicini P, Anasetti C, O'Donnell PV, Sandmaier BM, McCune JS. A limited sampling schedule to estimate individual pharmacokinetic parameters of fludarabine in hematopoietic cell transplant patients. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5280-7.
- Sánchez-Salinas MA, Miarons M, Troconiz IF, Navarro V, Varela J, Iacoboni G, Barba P. Is estimated exposure an accurate surrogate for measured fludarabine levels in CAR T-cell patients? *Blood Advances* 2024:bloodadvances. 2023011433.
- Sanghavi K, Wiseman A, Kirstein MN, Cao Q, Brundage R, Jensen K, et al. Personalized fludarabine dosing to reduce nonrelapse mortality in hematopoietic stem-cell transplant recipients receiving reduced intensity conditioning. *Transl Res* 2016;175:103-15 e4.

- Scordo M, Flynn JR, Gonen M, Devlin SM, Parascondola A, Tomas AA, et al. Identifying an optimal fludarabine exposure for improved outcomes after axi-cel therapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2023;7(18):5579-85.
- Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, Niittyvuopio R, Blaise D, Craddock C, et al. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplantation* 2020;55(6):1114-25.
- Yadav RK, Ali A, Kumar S, Sharma A, Baghchi B, Singh P, et al. CAR T cell therapy: newer approaches to counter resistance and cost. *Heliyon* 2020;6(4):e03779.
- Zhu Y, Gao Q, Hu J, Liu X, Guan D, Zhang F. Allo-HSCT compared with immunosuppressive therapy for acquired aplastic anemia: a system review and meta-analysis. *BMC Immunology* 2020;21(1)

**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

