

## Dosage plasmatique du linézolide

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

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



# Dosage plasmatique du linézolide

## *Rédaction*

Kossay Zaoui  
Simon Bélanger

## *Collaboration*

Cynthia Mbuya-Bienge

## *Coordination scientifique*

Éric Potvin

## *Direction*

Sylvie Bouchard  
Mélanie Caron



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors des réunions du 12 octobre 2023 et du 30 novembre 2023.

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

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteurs principaux**

Kossay Zaoui, Ph. D.  
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

#### **Collaboratrice interne**

Cynthia Mbuya-Bienge, M. Sc.

#### **Coordonnateur scientifique**

Éric Potvin, Ph. D.

#### **Directrice** (jusqu'au 31 janvier 2024)

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

#### **Directrice par intérim**

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

#### **Repérage de l'information scientifique**

Karine Bélanger, M.S.I.

#### **Soutien administratif**

Christine Lemire

---

### **Équipe de l'édition**

Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

**Sous la coordination de**  
Catherine Olivier, Ph. D.

**Avec la collaboration de**  
Gilles Bordage, révision linguistique  
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024  
ISBN 978-2-550-97490-1 (PDF)

Tous droits réservés  
© Gouvernement du Québec, 2024

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage plasmatique du linézolide. Avis rédigé par Kossay Zaoui et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2024. 25 p.

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

## Consultations *ad hoc*

Pour ce rapport, les cliniciens consultés sont :

**D<sup>r</sup> Jeannot Dumaresq**, médecin microbiologiste-infectiologue, Centre de recherche du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Chaudière-Appalaches, Université Laval

**D<sup>re</sup> Annie-Claude Labbé**, médecin microbiologiste-infectiologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal

**M. Jean François Tessier**, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île de Montréal

## Lectrice externe

La D<sup>re</sup> Annie-Claude Labbé a relu et commenté l'avis final.

## Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage (ADD)

### Présidente

**D<sup>re</sup> Ewa Sidorowicz**, médecin interniste et directrice des services professionnels (DSP) retraitée, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

### Vice-présidente

**D<sup>re</sup> Madeleine Durand**, médecin spécialiste, 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

**M. Vincent Beaucher**, chargé de cours, Université de Sherbrooke

**D<sup>re</sup> 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<sup>re</sup> 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<sup>r</sup> Benoit Corriveau**, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal et CHUM

**D<sup>re</sup> Paola Diadori**, médecin spécialiste en neurologie, professeure agrégée de clinique, départements de neurosciences et de pédiatrie, Université de Montréal

**D<sup>r</sup> 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 CISSS de Laval

**M<sup>me</sup> Steffany Grondin**, conseillère en génétique, Institut de cardiologie de Montréal

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

**M<sup>me</sup> Suzanne Kocsis Bédard**, professionnelle de recherche, équipe de rhumatologie, Centre de recherche du CHUS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

**D<sup>r</sup> Christian Lavallée**, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical, grappe OPTILAB Montréal – CHUM

**M. Nicolas Martelin**, économiste, chargé de cours et président, Prostoperia

## **Autres contributions**

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

## **Déclaration d'intérêts**

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

Certains cliniciens ont déclaré des intérêts financiers pour la participation à des comités-conseils et des paiements pour des dépenses de congrès par des compagnies pharmaceutiques. Aucune de ces activités n'était en lien avec le sujet du présent document.

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

## **Responsabilité**

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.



# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES .....	VII
INTRODUCTION .....	1
1 MÉTHODE D'ÉVALUATION.....	2
1.1 Question décisionnelle .....	2
1.2 Questions d'évaluation .....	2
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise .....	3
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications .....	3
1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique.....	3
1.4 Données contextuelles et expérientielles .....	3
1.5 Évaluation économique .....	4
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts .....	4
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION .....	5
2.1 Problématique .....	5
2.2 Suivi thérapeutique des patients sous linézolide .....	5
2.2.1 Niveau d'implantation actuel au Québec.....	5
2.2.2 Recommandation de l'INESSS dans les avis précédents.....	5
2.2.3 Principe analytique .....	6
2.2.4 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire serveur .....	6
2.3 Interventions comparatrices .....	6
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	7
3.1 Recommandations des agences et de groupes d'experts à l'égard du dosage du linézolide.....	7
3.2 Contexte social et politique.....	8
3.2.1 Constats .....	8
4 DIMENSION POPULATIONNELLE .....	9
4.1 Le linézolide.....	9
4.1.1 Description et indications cliniques .....	9
4.1.2 Situation actuelle et besoins de santé non comblés .....	9
4.2 Constats.....	11
5 DIMENSION CLINIQUE.....	12
5.1 Utilité clinique .....	12
5.1.1 Données issues de la documentation scientifique .....	12
5.1.2 Qualité méthodologique et limites des publications .....	12
5.1.3 Variabilité interindividuelle de la $C_{min}$ du linézolide .....	12

5.1.4	L'utilité du suivi thérapeutique par rapport à la survenue des effets indésirables du linézolide.....	14
5.2	Constats.....	15
6	DIMENSION ORGANISATIONNELLE .....	16
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	17
7.1	Efficiences .....	17
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	17
7.1.2	Évaluation – INESSS.....	17
7.2	Analyse d'impact budgétaire .....	18
7.3	Constats.....	20
8	CONSTATS ET INCERTITUDES .....	21
9	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS .....	23
	RÉFÉRENCES .....	24

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation .....	2
Tableau 2	Caractéristiques des dosages du linézolide demandés par l'HMR et réalisés au CHUSJ .....	10
Tableau 3	Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du test permettant le dosage du linézolide .....	19

# 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 vise à évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage du linézolide dans le cadre du suivi thérapeutique clinique (TDM, en anglais *Therapeutic Drug Monitoring*). Il s'agit de la deuxième évaluation pour ce mandat. Étant donné que cette demande comporte des éléments nouveaux, l'INESSS a procédé à la réévaluation de la pertinence de réaliser ce dosage selon une perspective provinciale.

## Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens et autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour des cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Une revue de la littérature économique a été réalisée concernant l'efficacité du dosage du linézolide. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction du dosage du linézolide au *Répertoire* a également été effectuée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et synthétisé sous la forme de constats afin de guider le processus de délibération du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

## Contexte de l'évaluation

Le linézolide est un antibiotique qui inhibe la synthèse protéique bactérienne. Il est largement utilisé pour traiter des infections causées par les bactéries à Gram positif multirésistantes et d'autres infections complexes. Son efficacité a été prouvée dans la gestion des pneumonies communautaires et nosocomiales, mais aussi dans le traitement des infections compliquées des tissus mous et de la peau. De plus, il s'agit d'un antibiotique utilisé pour le traitement de la tuberculose multirésistante.

La dose standard du médicament est de 600 mg toutes les 12 heures par voie intraveineuse ou orale. Cependant, des études ont rapporté que des concentrations plasmatiques du linézolide insuffisantes ou trop élevées pourraient être associées à un risque d'échec thérapeutique ou de toxicités graves.

## Dimension socioculturelle

À l'échelle internationale, il existe plusieurs guides d'utilisation du linézolide ayant une portée restreinte à un pays ou à un établissement de santé, y compris au Québec, qui mentionnent la pertinence de doser le linézolide. De plus, les sociétés savantes et autres consensus internationaux se sont positionnés sur le dosage du linézolide. Ils ont publié des recommandations relatives à l'utilité du suivi thérapeutique et à l'individualisation du traitement de linézolide, en particulier chez les patients gravement malades et ceux souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

## Dimension populationnelle

La plage thérapeutique souhaitée du linézolide est relativement étroite et se situe entre 2 et 7 ou 8 mg/L, selon les références. Une variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques du linézolide peut être observée chez des patients traités avec un schéma thérapeutique standard. Des concentrations significativement basses peuvent conduire à un échec du traitement alors que l'inverse expose le patient à la survenue de toxicités graves, notamment lorsque le traitement se prolonge au-delà de 14 jours.

Bien que peu de dosages du linézolide soient actuellement réalisés, la majorité des demandes sont effectuées hors *Répertoire* au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) et proviennent de différents établissements.

## Dimension clinique

Selon les données scientifiques collectées relatives à l'utilité clinique, la variabilité interindividuelle observée liée à l'exposition au linézolide s'expliquerait en partie par l'âge, le poids corporel et une fonction rénale altérée. Les variations interindividuelles des concentrations du linézolide sont associées à un risque d'événements indésirables, comme la thrombocytopénie, l'anémie ou l'acidose lactique, et par conséquent à l'échec thérapeutique du traitement. La mise en place d'un suivi thérapeutique du linézolide réduit la survenue des toxicités graves.

Les cliniciens consultés ont indiqué qu'en raison d'une situation médicale compliquée, telle que des infections documentées à bactéries résistantes, certains patients pourraient être traités selon un schéma thérapeutique plus long. Ils rapportent que la survenue des toxicités, notamment hématologiques et neuropathiques, comme la neuropathie périphérique ou optique, observée en cas d'utilisation prolongée du linézolide ne peut être anticipée adéquatement que par les mesures de concentrations plasmatiques et les résultats d'analyse de la formule sanguine complète. Le temps de réponse annoncé de 24 à 48 heures a été qualifié de cliniquement optimal.

## Dimension organisationnelle

La méthode HPLC-DAD (*High-Performance Liquid Chromatography with Diode-Array Detection*) est disponible au Québec dans plusieurs laboratoires pour répondre à la demande. Toutefois, excluant le laboratoire du CHUSJ, un seul autre laboratoire a manifesté l'intérêt d'offrir éventuellement le test. Les cliniciens consultés ne prévoient pas

d'augmentation du nombre de dosages du linézolide advenant son introduction au *Répertoire*.

## Dimension économique

### Efficiences

Aucune étude évaluant l'efficacité du dosage du linézolide n'a été repérée dans la documentation scientifique. Selon les cliniciens consultés, l'ajout du dosage du linézolide aux standards de soins pourrait permettre d'optimiser la prise en charge actuelle de certains patients recevant ce traitement, notamment en s'assurant de son efficacité et en limitant les toxicités parfois irréversibles. Cependant, la quantification de ces bénéfices pouvant avoir un impact sur les coûts est empreinte d'incertitudes. Ainsi, l'INESSS ne peut statuer sur l'efficacité du test du dosage du linézolide.

### Analyse d'impact budgétaire

Selon les hypothèses retenues, l'introduction du test permettant le dosage du linézolide au *Répertoire* pourrait entraîner des coûts d'environ 8,5 k\$ pour le total des trois premières années. Il est estimé que 120 tests seront effectués sur cet horizon. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net lié à l'introduction du test permettant le dosage du linézolide au *Répertoire* pourrait varier d'environ 7 k\$ à 12 k\$ sur trois ans.

### RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés ci-dessus à partir des cinq dimensions d'évaluation de la valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage plasmatique du linézolide au *Répertoire*.

### Précisions accompagnant la recommandation

Afin de maximiser sa pertinence clinique, le dosage du linézolide devrait être utilisé seulement chez certaines populations. À titre indicatif, voici quelques exemples :

- Patient suivant un traitement prolongé au linézolide (au-delà de 10 jours);
- Altération pharmacocinétique due notamment au poids corporel, à l'âge et à une insuffisance rénale ou hépatique;
- Suspicion de toxicités;
- Interactions médicamenteuses;
- Suspicion de non-observance thérapeutique.

Advenant son introduction au *Répertoire*, l'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

# SUMMARY

## Linezolid Plasma Dosing

### Introduction

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has received a request to include a new assay in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the "*Répertoire*"), through the mechanism for evaluating new medical biology assays. The mandate is to assess the relevance of including linezolid in the *Répertoire* as part of *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM). This is the second evaluation for this mandate. As this request includes new elements, the INESSS has re-evaluated the relevance of this assay from a provincial perspective.

### Methodology

The evaluation process included a review of the scientific literature, a search of the grey literature and consultations with clinicians, and other stakeholders. The methodology was designed around the five dimensions of the statement of principles of the INESSS framework for evaluating the value of interventions: socio-cultural, population-based, clinical, organizational, and economic. A review of the economic literature was conducted on the cost-effectiveness of linezolid dosing. A budgetary impact analysis was also conducted, considering the costs associated with the introduction of linezolid dosing in the *Répertoire*. Costs were projected over a three-year time frame from a healthcare system perspective. All the scientific, contextual, and experiential data were interpreted and synthesized in findings to guide the deliberative process of the Standing Deliberative Committee (SDC) - Diagnostic Approaches and Screening, with a view to making recommendations.

### Evaluation background

Linezolid is an antibiotic that inhibits bacterial protein synthesis. It is widely used to treat infections caused by multi-resistant Gram-positive bacteria and other complex infections. Its efficacy has been proven in the management of community-acquired and nosocomial pneumonia, as well as in the treatment of complicated soft-tissue and skin infections. It is also an antibiotic used in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

The standard dose is 600 mg intravenously or orally every 12 hours. However, studies have reported that insufficient or too high linezolid plasma concentrations may be associated with a risk of therapeutic failure or serious toxicities.

## **Socio-cultural dimension**

Internationally, there are a number of guidelines for the use of linezolid that are restricted to a particular country or healthcare facility, including Quebec, and which mention the relevance of linezolid dosing. In addition, learned societies and other international consensuses have taken a position on linezolid dosing. They have published recommendations on the usefulness of therapeutic follow-up and the individualization of linezolid treatment, particularly in critically ill patients and those suffering from renal or hepatic insufficiency.

## **Population dimension**

The desired therapeutic range for linezolid is relatively narrow, between 2 and 7 or 8 mg/L, depending on the references. Inter-individual variability in linezolid plasma concentrations may be observed in patients treated with a standard regimen. Significantly low concentrations can lead to treatment failure, while the opposite exposes the patient to serious toxicities, particularly when treatment is prolonged beyond 14 days.

Although few linezolid assays are currently performed, the majority of requests for linezolid assays are made to the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) outside the *Répertoire* and come from various institutions.

## **Clinical dimension**

According to the scientific data collected on clinical utility, the inter-individual variability observed in linezolid exposure is partially explained by age, body weight, and impaired renal function. Inter-individual variations in linezolid concentrations are associated with a risk of adverse events, such as thrombocytopenia, anemia or lactic acidosis, and consequent therapeutic failure. Therapeutic monitoring of linezolid reduces the occurrence of serious toxicities.

Clinicians consulted indicated that, due to complicated medical situations such as documented infections with resistant bacteria, some patients may require a longer treatment regimen. They report that the occurrence of toxicities, notably hematological and neuropathic, such as peripheral or optic neuropathy, observed with prolonged linezolid use can only be adequately anticipated by plasma concentration measurements and complete blood count (CBC) results. The predicted response time of 24 to 48 hours has been described as clinically optimal.

## **Organizational dimension**

The HPLC-DAD (*High-Performance Liquid Chromatography with Diode-Array Detection*) method is available in Quebec in several laboratories to meet demand. However, excluding the CHUSJ laboratory, only one other laboratory has expressed interest in offering the test in the future. The clinicians consulted do not foresee an increase in the number of linezolid assays in the event of its inclusion in the *Répertoire*.

## Economic dimension

### Efficacy

No studies evaluating the cost-effectiveness of linezolid dosing were found in the scientific literature. According to the clinicians consulted, adding linezolid dosing to the standard of care could optimize the current management of certain patients receiving this treatment, notably by ensuring its efficacy and limiting the sometimes-irreversible toxicities. However, quantifying the benefits that could have an impact on costs is fraught with uncertainty. Thus, the INESSS cannot rule on the efficacy of the linezolid assay.

### Budget impact analysis

Based on the assumptions made, the introduction of the linezolid assay to the *Repertoire* could cost approximately \$8.5 k for the first three years. It is estimated that 120 tests will be performed over this period. Sensitivity analyses show that the net impact of introducing the linezolid test to the *Repertoire* could vary from around \$7 k to \$12 k over three years.

<b>GENERAL INESSS RECOMMENDATION</b>
In light of the above findings based on the five dimensions of value evaluation, the INESSS recommends that the Minister introduce the linezolid plasma assay into the <i>Répertoire</i> .
<b>Details of the recommendation</b>
Linezolid dosing should only be used in certain populations to maximize its clinical relevance. Here are some examples: <ul style="list-style-type: none"><li>• Patients on long-term linezolid therapy (more than 10 days);</li><li>• Altered pharmacokinetics due to body weight, age, renal, or hepatic impairment;</li><li>• Suspected toxicity;</li><li>• Drug interactions;</li><li>• Suspected non-adherence to therapy.</li></ul> The analysis must meet the requirements of ISO 15189 if it is to be included in the <i>Repertoire</i> .

## SIGLES ET ACRONYMES

AGREE-REX	De l'anglais : <i>Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation – Recommendations EXcellence</i>
CDP	Comité délibératif permanent
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUQ-UL	Centre hospitalier de l'université du Québec-Université Laval
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
ÉTMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
ERV	Entérocoques résistants à la vancomycine
GC-MS/MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem
GPC	Guides de pratique clinique
HPLC-DAD	Chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à un détecteur ultraviolet à barrette de diode; de l'anglais : <i>High-Performance Liquid Chromatography with Diode-Array Detection</i>
IATDMCT	International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
ROBINS-E	De l'anglais : <i>ROBINS-E tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures)</i>
ROBINS-I	De l'anglais : <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
SKML	Du néerlandais : <i>Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek</i> ; en anglais : <i>Dutch Foundation for Quality Assessment in Medical Laboratories</i>
TDM	De l'anglais : <i>Therapeutic drug monitoring</i>
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive



# INTRODUCTION

## Nature de la demande présentée à l'INESSS

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été effectuée par le laboratoire de pharmacologie clinique du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et transmise à l'INESSS via le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale<sup>1</sup>. Cet avis a pour but de présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation relative à l'introduction au *Répertoire* d'une analyse pour le dosage plasmatique du linézolide et le suivi thérapeutique des personnes traitées avec cet antibiotique.

## Description de la demande

Les informations ci-dessous sont basées sur celles transmises par le laboratoire demandeur et agissent comme un point de départ pour amorcer les présents travaux. Bien que la demande ait été effectuée par le CHU Sainte-Justine, l'INESSS a procédé à l'évaluation de la pertinence d'introduire le dosage du linézolide au *Répertoire* pour l'ensemble des besoins à l'échelle du Québec. Il s'agit de la deuxième évaluation de la pertinence du dosage du linézolide.

<b>Demandeur</b>	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
<b>Nom de l'analyse</b>	Dosage plasmatique du linézolide
<b>Objectif</b>	Faire le suivi thérapeutique des patients traités par le linézolide
<b>Population cible</b>	Patients gravement malades traités avec le linézolide pour une infection résistante ou complexe qui demande un traitement prolongé ou dont la condition clinique les expose à un risque d'échec thérapeutique ou de toxicités graves.
<b>Intervention proposée</b>	Mesure de la concentration sérique/plasmatique du linézolide en concomitance avec le suivi clinique du patient (taux d'hémoglobine, de la numération de la formule sanguine et de la numération plaquettaire).
<b>Comparateurs</b>	Suivi clinique sans dosage thérapeutique du linézolide.
<b>Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps réponse</b>	Le prélèvement sanguin (plasma) sera effectué au centre de prélèvement de l'établissement local. Le spécimen sera ensuite envoyé au laboratoire désigné et apprêté pour une analyse sur la HPLC-DAD (la LC-MS/MS pourrait aussi être une option possible). L'analyse est proposée pour une hiérarchisation régionale. Le temps de réponse proposé dans la demande initiale est de 24 à 48 heures.
<b>Valeur pondérée*</b>	70,58 dans le cas où le protocole proposé par le demandeur est utilisé.
<b>Analyses prévues annuellement</b>	Au cours des trois prochaines années, un volume total estimé à 120 dosages pour une trentaine de patients à l'échelle provinciale.

\* La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

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

# 1 MÉTHODE D'ÉVALUATION

## 1.1 Question décisionnelle

Est-ce que le dosage plasmatique du linézolide par des méthodes chromatographiques<sup>2</sup> est suffisamment pertinent pour recommander son introduction au *Répertoire*?

## 1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation menée auprès de cliniciens (infectiologie et pharmacie). Afin de répondre à la question décisionnelle, des questions d'évaluation ont été formulées selon les cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique ([Tableau 1](#)).

**Tableau 1 Questions d'évaluation**

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
<b>Socioculturelle</b>	Quels sont les aspects politiques, historiques, sociaux ou culturels ainsi que les positions publiques et les obstacles soulevés par les différentes parties prenantes concernant le dosage du linézolide?
<b>Populationnelle</b>	Dans quelle mesure l'introduction du test au <i>Répertoire</i> pourrait-elle contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population traitée avec le linézolide dans un souci d'équité?
<b>Clinique</b>	Est-ce que le dosage du linézolide au moyen d'une méthode chromatographique possède une performance clinique adéquate pour effectuer le suivi thérapeutique auprès des populations visées?
	Quels sont les bénéfices cliniques anticipés d'effectuer le dosage du linézolide chez les populations visées?
<b>Organisationnelle</b>	Quelles seraient les répercussions organisationnelles engendrées par l'implantation éventuelle d'un dosage du linézolide par une méthode chromatographique (ressources humaines, matérielles, équipements, besoins de formation, transport, temps de réponse)?
<b>Économique</b>	Est-ce que le suivi thérapeutique du linézolide par une méthode chromatographique est une intervention efficiente?
	Quel serait l'impact budgétaire d'introduire au <i>Répertoire</i> un test permettant d'effectuer le suivi thérapeutique des personnes traitées au linézolide?

<sup>2</sup> Les méthodes chromatographiques couramment utilisées dans le dosage du linézolide sont la LC-MS/MS et la HPLC-DAD [Kokilambigai *et al.*, 2020].

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

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

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) de l'INESSS. La recherche de la littérature scientifique a été menée en interrogeant les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) à l'aide de mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH) en août 2023. Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2015 à 2023 (Annexe A du document *Annexes complémentaires*).

La littérature grise a été recherchée sur les sites d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes afin d'y repérer des guides de pratique clinique, des consensus d'experts ou des énoncés de positions relatives à l'utilisation des tests permettant d'effectuer le suivi thérapeutique du linézolide pour les populations identifiées par les cliniciens au moyen d'une méthode chromatographique comme la HPLC-DAD ou la LC-MS/MS (Annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont aussi été mis à contribution pour repérer des documents pertinents. Les références des documents retenus ont également été consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les documents transmis par le laboratoire à l'origine de la demande initiale d'évaluation ont été consultés pour compléter la collecte d'informations.

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction des informations et des résultats d'intérêt (Annexe E du document *Annexes complémentaires*) ont été réalisées par deux professionnels.

### 1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des études (Annexe G du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée en double aveugle au moyen des grilles suivantes : ROBINS-E pour les études à visée observationnelle, ROBIN-I pour les études à visée interventionnelle et AGREE-REX pour les recommandations des lignes directrices et guides de pratique clinique.

Les désaccords ont été réglés par consensus.

## 1.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, des consultations *ad hoc* ont été réalisées auprès de cliniciens spécialisés en microbiologie médicale et infectiologie et d'un pharmacien. Les informations et les perspectives pertinentes pour l'évaluation sont résumées sous une forme narrative en exposant les principaux constats et incertitudes exprimés.

Parallèlement, l'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès des directeurs de laboratoires Optilab afin de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services pour le dosage du linézolide dans les grappes du Québec. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

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

Une lecture externe du présent avis a été réalisée par un clinicien spécialisé en infectiologie et microbiologie médicale. Les commentaires et suggestions ont été pris en considération dans la version finale de l'avis.

## **1.5 Évaluation économique**

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin d'évaluer l'efficacité de l'analyse du dosage du linézolide par des méthodes chromatographiques. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse du dosage du linézolide par des méthodes chromatographiques a aussi 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**

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une grille synthèse multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que le processus de délibération du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, lesquels sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

## 2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

### 2.1 Problématique

Le linézolide est un antibiotique synthétique à base d'oxazolidinone couramment utilisé chez les patients atteints d'infections graves à Gram positif. Son efficacité a été démontrée dans le traitement de la pneumonie bactérienne, des infections de la peau et des structures cutanées ainsi que des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) ou à l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV), y compris les infections compliquées par une bactériémie telle que la tuberculose multirésistante. Les changements dans la pharmacocinétique de certains patients pourraient affecter l'efficacité et l'innocuité du linézolide. Par conséquent, les schémas posologiques conventionnels ne permettent pas toujours d'obtenir des effets anti-infectieux satisfaisants et l'exposition prolongée à des concentrations supratherapeutiques peut entraîner des toxicités graves parfois irréversibles.

### 2.2 Suivi thérapeutique des patients sous linézolide

Le dosage périodique de la concentration plasmatique du linézolide permettrait de réaliser un suivi thérapeutique, c'est-à-dire aider à l'évaluation initiale de la posologie, s'assurer de l'efficacité du traitement, ajuster la dose du médicament en cas de changement de l'état du patient, détecter ou vérifier la présence de toxicité induite par le linézolide et, par conséquent, limiter le développement d'éventuelles résistances au linézolide.

#### 2.2.1 Niveau d'implantation actuel au Québec

À ce jour, au Québec, le dosage du linézolide est réalisé hors *Répertoire*.

#### 2.2.2 Recommandation de l'INESSS dans les avis précédents

À la suite de l'évaluation de la pertinence de l'introduction du dosage plasmatique du linézolide au *Répertoire* en 2014, l'INESSS avait jugé que les données probantes en soutien à l'utilité clinique étaient insuffisantes pour appuyer cette démarche. De plus, l'absence de valeurs de référence établies pour le linézolide plasmatique et de recommandations provenant de sociétés savantes en appui à l'utilisation des dosages avait également été soulevée. Toutefois, les membres du comité avaient reconnu que le HPLC-DAD était une technologie établie et fiable pour la quantification du linézolide plasmatique.

### **2.2.3 Principe analytique**

Le principe de l'analyse est basé sur la HPLC-DAD qui permet de séparer les différents composants (médicaments) d'un mélange selon leurs propriétés chromophoriques. Le détecteur ultraviolet mesure l'absorbance UV de l'échantillon et fournit un signal continu qui peut être utilisé pour quantifier les composés chromophores émergeant de la colonne de chromatographie. L'analyse des résultats se fait à partir d'un logiciel sur un ordinateur qui, grâce à un chromatogramme, fournit des informations sur les temps de rétention des différents composés. Le dosage du linézolide peut aussi être effectué par LC-MS/MS qui permet de séparer les différents médicaments et métabolites selon leurs propriétés physicochimiques (rapport masse/charge).

### **2.2.4 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire serveur**

L'analyse est proposée pour une hiérarchisation régionale. Le temps de réponse proposé dans la demande initiale est de 24 à 48 heures. Le prélèvement sanguin (plasma) sera effectué au centre de prélèvement de l'établissement local, puis l'échantillon sera ensuite envoyé au laboratoire désigné et apprêté pour une mesure de la concentration.

## **2.3 Interventions comparatrices**

Le suivi thérapeutique du linézolide est utilisé de façon complémentaire à l'évaluation clinique de la personne traitée par cet antibiotique. Le présent rapport vise à statuer sur la pertinence d'utiliser un test de dosage plasmatique du linézolide pour évaluer la réponse clinique et ajuster son schéma posologique pour maximiser l'efficacité tout en minimisant la toxicité de l'antibiotique. L'intervention comparatrice est donc un suivi thérapeutique sans dosage plasmatique avec une surveillance étroite notamment de la formule sanguine complète qui inclut le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire pour déceler d'éventuelles toxicités hématologiques liées à un dosage non optimal du linézolide.

## 3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

### 3.1 Recommandations des agences et de groupes d'experts à l'égard du dosage du linézolide

Depuis la première évaluation, plusieurs protocoles d'utilisation du linézolide destinés par exemple à un pays ou à un établissement de santé et qui soutiennent la pertinence de doser le linézolide ont été repérés. De tels documents existent aussi au Québec<sup>3</sup>. De plus, l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), l'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) et l'International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC) [Abdul-Aziz *et al.*, 2020b] ont pris position sur la mise en place du suivi thérapeutique du linézolide. En effet, elles recommandent le suivi thérapeutique du linézolide pour les patients gravement malades qui exigent une surveillance accrue et un traitement spécialisé en raison d'une défaillance des fonctions de leurs organes vitaux (due à une maladie aiguë ou chronique) ou à cause de séquelles d'un traitement chirurgical ou de tout autre traitement intensif associé à des conditions qui menacent la vie du patient [Abdul-Aziz *et al.*, 2020b]. Un consensus international souligne que le suivi thérapeutique du linézolide est bénéfique également pour les personnes âgées, les personnes qui souffrent d'obésité et celles traitées avec des médicaments connus pour interagir avec le linézolide [Lin *et al.*, 2022]. Par ailleurs, dans les deux documents repérés, il est préconisé d'utiliser la HPLC-DAD ou la LC-MS/MS pour quantifier le linézolide dans le plasma ou le sérum humain. Selon les auteurs de ces documents, le suivi thérapeutique du linézolide vise le maintien d'une concentration minimale ( $C_{\min}$ ) afin de garantir une exposition optimale au traitement tout en minimisant la toxicité hématologique [Lin *et al.*, 2022; Abdul-Aziz *et al.*, 2020a].

Les détails sur les différentes recommandations et lignes directrices émises par les sociétés savantes et consensus internationaux sont rapportés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

La qualité méthodologique des documents repérés a été jugée bonne avec un faible risque de biais (Annexe G du document *Annexes complémentaires*).

---

<sup>3</sup> <https://infolab.iucpq.qc.ca/analyses-detail.asp?ID=1261>  
<https://www.taysideformulary.scot.nhs.uk/chaptersSubDetails.asp?FormularySectionID=5&SubSectionRef=05.01.07&SubSectionID=F100>  
[https://www.childrens.health.qld.gov.au/for-health-professionals/antimicrobial-stewardship/therapeutic-drug-monitoring-tdm#section\\_antimicrobial-tdm-guidelines](https://www.childrens.health.qld.gov.au/for-health-professionals/antimicrobial-stewardship/therapeutic-drug-monitoring-tdm#section_antimicrobial-tdm-guidelines).

## 3.2 Contexte social et politique

La propagation de la résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur, particulièrement chez les bactéries à Gram positif et les mycobactéries résistantes. Bien que le linézolide soit un antibiotique clé dans le traitement de ces infections, des cas de résistance ont été rapportés dès sa commercialisation en 2001 [Tsiodras *et al.*, 2001]. De ce fait, une optimisation du dosage du linézolide guidé par le suivi thérapeutique contribuerait potentiellement à réduire le développement précoce de l'antibiorésistance [Mabilat *et al.*, 2020].

Il est désormais reconnu que des efforts doivent être entrepris afin de favoriser une utilisation judicieuse des antibiotiques au Québec comme ailleurs dans le monde. À cet effet, le MSSS a mis en place un plan de surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques qui vise à limiter l'émergence et la propagation de bactéries multirésistantes et à préserver l'efficacité des antibiotiques. Dans son plan d'action sur l'antibiogouvernance (2017-2022), le MSSS prévoyait la mise en place d'une série de mesures visant à mieux connaître et à endiguer la résistance aux antibiotiques [INSPQ, 2017]. Bien que le dosage des antibiotiques fasse partie des interventions incluses dans la définition du concept de l'antibiogouvernance, le suivi thérapeutique n'est pas une mesure explicitement mentionnée dans ce plan [INSPQ, 2017].

### 3.2.1 Constats

- Les consensus internationaux reconnaissent l'utilité du suivi thérapeutique du linézolide afin de garantir une exposition optimale au traitement tout en minimisant les événements indésirables tels que la toxicité hématologique.
- Le suivi thérapeutique du linézolide est recommandé seulement pour les patients gravement malades, les enfants, les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, les personnes âgées, les personnes souffrant d'obésité et celles prenant des traitements concomitants connus pour interagir avec le linézolide.
- L'utilisation de la HPLC-DAD ou de la LC-MS/MS pour quantifier le linézolide dans le plasma ou le sérum humain est préconisée.
- Le suivi thérapeutique des antibiotiques contribuerait à endiguer l'émergence de souches multirésistantes.

## 4 DIMENSION POPULATIONNELLE

### 4.1 Le linézolide

#### 4.1.1 Description et indications cliniques

Le linézolide est un antibiotique qui est utilisé pour traiter les infections résistantes aux antibiotiques habituels ou comme autre possibilité dans des cas d'infections compliquées comme la nocardiose, et plusieurs infections à mycobactéries, notamment la tuberculose multirésistante [Rao *et al.*, 2020; Dutronc *et al.*, 2005].

La dose traditionnelle du linézolide est de 600 mg toutes les 12 heures [Rao *et al.*, 2020]. Le tiers du linézolide est éliminé par la voie rénale et le reste l'est par la voie non rénale (dans l'urine et dans les selles) [Stalker et Jungbluth, 2003]. La plage souhaitée de la  $C_{\min}$  du linézolide est relativement étroite et se situe entre 2 et 8 mg/L ou entre 2 et 7 mg/L, selon les références.

Des études ont indiqué qu'une variabilité interindividuelle de la  $C_{\min}$  du linézolide peut être observée chez des patients traités avec un schéma thérapeutique standard et de nombreux résultats sont désormais disponibles démontrant que des  $C_{\min}$  significativement inadéquates peuvent être associées à un risque accru d'échec du traitement [Fang *et al.*, 2020]. De plus, des concentrations plasmatiques résiduelles élevées de linézolide exposent le patient à la survenue de toxicités graves lorsque le traitement se prolonge au-delà de 14 jours, notamment la thrombocytopénie [Cattaneo *et al.*, 2016; Matsumoto *et al.*, 2014], une neuropathie périphérique, une acidose lactique et une neuropathie optique pouvant conduire à une perte de vision [Rao *et al.*, 2020]. Le risque d'évènements indésirables augmente avec la durée d'exposition au linézolide et les facteurs physiologiques liés à la fonction rénale, à l'âge et au poids corporel de chaque patient [Bandin-Vilar *et al.*, 2022].

#### 4.1.2 Situation actuelle et besoins de santé non comblés

Actuellement, la majorité des demandes pour le dosage plasmatique du linézolide sont effectuées hors *Répertoire* au CHUSJ et proviennent de différents établissements (88 dosages/34 patients entre 2020 et 2023). À titre d'exemple, l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) a fourni quelques détails sur les raisons justifiant la demande de dosage. Il s'agit de patients suivant un traitement prolongé de linézolide (au moins trois semaines), pouvant être hémodialysés, et atteints de diverses infections à *Mycobacterium*, notamment le *M. tuberculosis* et le *M. abscessus*, à *Nocardia*, à l'*Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine (ERV) ou à l'*Enterococcus faecium* ([Tableau 2](#)).

**Tableau 2 Caractéristiques des dosages du linézolide demandés par l’HMR et réalisés au CHUSJ<sup>4</sup>**

Patients (N)	Durée du traitement	Raisons des dosages
Patients hémodialysés : 4 (allergies, effets indésirables sévères liés aux autres antibiotiques, ostéite d'un pied et péritonite à mycobactéries)	Au moins 3 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement prolongé au linézolide</li> <li>▪ Ajustement de la dose</li> <li>▪ S’assurer de l’observance thérapeutique</li> <li>▪ Éviter les effets indésirables (thrombocytopénie, acidose lactique et neurotoxicité)</li> </ul>
Patients avec une infection à mycobactéries : 5 ( <i>M. tuberculosis</i> ou <i>M. abscessus</i> )	Plusieurs semaines/mois	
Patients autres : 4 (Nocardiose pulmonaire, ostéite chez un patient diabétique, infection à <i>E. faecium</i> , infection intra-abdominale polymicrobienne)	Au moins 4 semaines	

Les cliniciens québécois consultés ont indiqué qu’en raison d’une situation médicale compliquée, telle que des infections documentées à bactéries résistantes, certains patients pourraient être traités selon un schéma thérapeutique plus long afin d’optimiser le succès de l’antibiothérapie. Les cliniciens ont rapporté que la survenue des toxicités, notamment hématologiques et neuropathiques, comme la neuropathie périphérique ou optique, observée en cas d’utilisation prolongée du linézolide ne peut être anticipée adéquatement que par les mesures de concentrations plasmatiques et les résultats d’analyse de la formule sanguine complète

Selon eux, la détermination des valeurs sériques du linézolide dans le cadre du suivi thérapeutique clinique aiderait à maintenir la  $C_{\min}$  du linézolide dans la marge souhaitée et à éviter le risque d’échec du traitement et de toxicité dose-dépendante.

Les cliniciens rappellent que le dosage du linézolide ne doit être réalisé que pour les populations de patients particulières suivantes :

- Traitement prolongé (au-delà de 10 jours);
- Administration de traitements concomitants connus pour interagir avec le linézolide (p. ex. combinaison du linézolide avec d’autres antibiotiques prescrits pour traiter la tuberculose résistante);
- Personnes âgées ou enfants;
- Atteinte de la fonction rénale ou hépatique;
- Signes de toxicités hématologiques et/ou neuropathiques;
- Suspicion de malabsorption;
- Efficacité thérapeutique non constatée.

<sup>4</sup> Les informations cliniques de deux patients n’ont pas pu être communiquées par l’HMR.

## 4.2 Constats

- Au Québec, le linézolide est utilisé principalement pour le traitement d'infections compliquées ou causées par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.
- Peu de dosages du linézolide sont actuellement réalisés et ceux-ci sont faits hors *Répertoire*.
- Les cliniciens jugent que le dosage du linézolide est utile pour prévenir les échecs thérapeutiques et les toxicités graves comme la thrombocytopénie, l'acidose lactique, la neuropathie périphérique ou optique.
- Les cliniciens consultés mentionnent que le dosage du linézolide devrait être réservé aux patients suivant un traitement prolongé ou concomitant avec d'autres médicaments à risque d'interaction, aux enfants, aux personnes âgées, aux patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, de même qu'à ceux suspectés de toxicités, de malabsorption ou lorsque l'efficacité thérapeutique est non constatée.

## 5 DIMENSION CLINIQUE

### 5.1 Utilité clinique

#### 5.1.1 Données issues de la documentation scientifique

Dans le cadre de cette évaluation, l'utilité clinique a été définie comme étant l'impact du suivi thérapeutique du linézolide sur les issues de santé ou la prise en charge des patients traités avec cet antibiotique. Une recherche de la documentation scientifique a permis de repérer sept études observationnelles [Lau *et al.*, 2023; Cattaneo *et al.*, 2021; Cheng *et al.*, 2021; Kawasuji *et al.*, 2021; Fang *et al.*, 2020; Galar *et al.*, 2017; Pea *et al.*, 2017] et une étude interventionnelle [Cojutti *et al.*, 2019] contenant des données permettant d'apprécier l'utilité clinique du suivi thérapeutique du linézolide. L'impact de ce suivi thérapeutique était examiné par rapport à l'optimisation de la dose du linézolide dans la marge souhaitée ( $C_{\min}$  : de 2 à 7 ou 8 mg/L) dans le but de prévenir l'apparition des événements indésirables (essentiellement la thrombocytopénie) chez des populations traitées avec cet antibiotique principalement pour des infections bactériennes multirésistantes.

Les informations et résultats d'intérêt extraits des études retenues sont présentés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires* (Tableaux E-1 et E-2).

#### 5.1.2 Qualité méthodologique et limites des publications

Suivant l'évaluation de la qualité méthodologique des études observationnelles effectuée au moyen de l'outil ROBINS-E, et de l'étude interventionnelle avec ROBINS-I, quelques préoccupations ont été soulevées sans toutefois que ces dernières soient suffisamment élevées pour influencer le risque de biais (Annexe G du document *Annexes complémentaires*). Outre l'hétérogénéité des informations cliniques rapportées dans les études, on trouve, pour la majorité, des variations relatives en particulier à la taille de l'échantillon et au type des patients. De plus, peu d'informations concernant l'implication de la médication concomitante comme un facteur responsable de l'aggravation des effets indésirables provoqués par le linézolide ont été communiquées.

#### 5.1.3 Variabilité interindividuelle de la $C_{\min}$ du linézolide

La revue de littérature a permis de repérer au total quatre études qui avaient pour but d'évaluer la variabilité interindividuelle des concentrations du linézolide et de déterminer si le suivi thérapeutique permettait d'éviter des toxicités notamment chez des patients âgés, avec une insuffisance rénale, avec un poids corporel élevé ou suivant un traitement prolongé au linézolide [Cattaneo *et al.*, 2021; Fang *et al.*, 2020; Galar *et al.*, 2017; Pea *et al.*, 2017].

Dans l'étude de Pea et ses collaborateurs [2017], les résultats d'analyse de 2 484 concentrations du linézolide collectées à partir de 1 049 patients adultes ont rapporté que la  $C_{\min}$  du linézolide était dans la marge standard chez 50,8 % des patients. La surexposition (33 %) s'est produite plus fréquemment que la sous-exposition (16,2 %). La surexposition a été qualifiée de sévère ( $> 20$  mg/L) chez 3,9 % des patients. Des résultats similaires ont été rapportés par l'étude de Fang *et al.* [2020] qui a été réalisée sur 153 mesures du linézolide obtenues à partir de 84 patients. En effet, 57,52 % des échantillons analysés se situaient dans la marge standard du linézolide, alors que 31,37 % des patients étaient en sous-exposition et 11,11 % en surexposition. Les deux études rapportent que la surexposition était significativement associée à la  $CrCL_{C-G} \leq 40$  ml/min<sup>5</sup> (OR = 1,463; IC95 % 1,124–1,904,  $p = 0,005$ ), alors que la sous-exposition au linézolide était aussi significativement associée à la  $CrCL_{C-G} \geq 100$  ml/min (OR = 3,046; IC95 % 2,234–4,152,  $p < 0,001$ ).

L'analyse de 3 250 concentrations du linézolide incluses dans l'étude de Cattaneo et ses collaborateurs [2021] menée auprès de 1 540 patients âgés a montré que la  $C_{\min}$  du linézolide augmente progressivement en fonction de l'âge. Les valeurs variaient de  $5,8 \pm 5,6$  mg/L pour les moins de 50 ans jusqu'à  $16,6 \pm 10,0$  mg/L pour les plus de 90 ans. Une augmentation globale des  $C_{\min}$  de 30 % par décennie d'âge a été calculée. Près de 65 % des patients âgés de plus de 80 ans présentaient des  $C_{\min}$  supratherapeutiques dès la première évaluation par rapport à la marge ciblée.

Des résultats semblables ont été obtenus dans l'étude de Galar et ses collaborateurs [2017] conduite sur 90 patients adultes traités au linézolide et dont les dosages ont montré une grande variabilité interindividuelle dans les  $C_{\min}$  mesurées. En effet, 65,5 % des patients étaient en dehors de la marge ciblée, soit 41,1 % en dessous et 24,4 % au-dessus. L'analyse multivariée a confirmé que les patients ayant un poids corporel plus élevé avaient des valeurs de  $C_{\min}$  plus faibles et que ceux ayant un indice de comorbidité de Charlson élevé ou un taux de filtration glomérulaire réduit avaient des  $C_{\min}$  plus élevées. Parmi les 90 patients, 24 ont été identifiés comme ayant subi une issue clinique défavorable en raison d'une anémie ou d'une réduction de la numération plaquettaire  $> 30$  % ou sont décédés.

Les résultats obtenus de ces études indiquent que la variabilité interindividuelle observée liée à l'exposition au linézolide s'expliquerait en partie par l'âge, le poids corporel et une fonction rénale altérée. Les auteurs estiment que le recours au suivi thérapeutique du linézolide pourrait être envisagé afin d'optimiser la posologie du médicament et, par conséquent, d'éviter un échec thérapeutique et/ou la survenue des effets indésirables.

---

<sup>5</sup> CrCL : clairance de la créatinine.

#### 5.1.4 L'utilité du suivi thérapeutique par rapport à la survenue des effets indésirables du linézolide

La revue de littérature a permis de repérer quatre études qui avaient pour objectif d'évaluer l'impact de la variabilité interindividuelle de la  $C_{\min}$  du linézolide sur la survenue des toxicités chez des patients traités au linézolide ( $\geq 13$  ans ou  $\pm 65$  ans) [Lau *et al.*, 2023; Cheng *et al.*, 2021; Kawasuji *et al.*, 2021; Cojutti *et al.*, 2019].

L'étude de Cojutti et ses collaborateurs [2019] a montré que l'optimisation des doses du linézolide via l'instauration d'un suivi thérapeutique contribuait à prévenir ou à rétablir la thrombocytopénie chez 61 patients exposés de manière prolongée ( $> 10$  jours). Les résultats obtenus indiquent que 28 (45,9 %) d'entre eux avaient une  $C_{\min}$  dans la marge thérapeutique alors que, parmi les 33 (54,1 %) autres, 29 étaient en surexposition de manière transitoire et 4 de manière persistante. Aucun patient n'a été sous-exposé au linézolide. Une thrombocytopénie est survenue dans 14,8 % des cas (9/61). L'incidence de la thrombocytopénie était plus faible pour les patients avec une  $C_{\min}$  dans la marge souhaitée, et ce, avec ( $p = 0,012$ ) ou sans suivi thérapeutique ( $p = 0,014$ ). Des résultats similaires ont été obtenus pour les patients avec surexposition et suivi thérapeutique ( $p = 0,015$ ). Les patients thrombocytopéniques avec une  $C_{\min}$  du linézolide dans la marge souhaitée ou en surexposition, mais dans le groupe avec suivi thérapeutique, se sont rétablis de la thrombocytopénie sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement.

L'étude multicentrique de Lau et ses collaborateurs [2023] avait entre autres pour objectifs d'identifier les facteurs contribuant à la toxicité du linézolide et de mesurer l'impact du suivi thérapeutique sur celle-ci. Au total, 105 des 622 (16,9 %) patients ont présenté une toxicité liée au linézolide (thrombocytopénie, anémie et intolérance). Ces derniers présentaient une créatinine initiale plus élevée ( $p = 0,025$ ), une numération plaquettaire initiale plus basse ( $p = 0,002$ ) et une durée d'exposition plus longue (médiane de 21 contre 14 jours;  $p < 0,001$ ) que ceux sans toxicités. Une analyse multivariée des données issues du suivi thérapeutique a montré qu'un ajustement de dose appuyé par le suivi thérapeutique réduit les risques de toxicité due au linézolide (RCa = 0,45; IC à 95 % 0,21-0,96;  $p = 0,038$ )<sup>6</sup> et que, dans ces circonstances, la durée du traitement au-delà de 28 jours n'était plus associée à la toxicité.

Afin d'évaluer le risque de thrombocytopénie et de proposer des schémas posologiques alternatifs guidés par le suivi thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance rénale (IR), l'étude de Kawasuji et ses collaborateurs [2021] a été menée auprès de 118 patients, âgés de  $\geq 13$  ans, et à partir desquels 770 dosages du linézolide ont été obtenus. Au total, 48 (40,7 %) des patients ont développé une thrombocytopénie, laquelle était qualifiée de sévère pour 22 d'entre eux. La thrombocytopénie est survenue plus fréquemment dans le groupe avec IR (62,9 %) que dans le groupe sans IR (31,3 %);  $p = 0,0002$ . Les résultats obtenus à partir de l'analyse multivariée indiquent que l'IR était indépendamment associée à un risque accru de thrombocytopénie et à une  $C_{\min}$  plus élevée. La  $C_{\min}$  moyenne dans le groupe avec IR ( $25,6 \pm 10,4$  mg/L) était environ le double de celle du groupe sans IR ( $14,1 \pm 8,8$  mg/L,  $p < 0,0001$ ). L'analyse de l'utilité du

---

<sup>6</sup> RCa : rapport de cotes ajusté.

suivi thérapeutique dans le groupe avec IR a révélé que le taux d'échec clinique était plus faible dans le groupe avec suivi thérapeutique (14,3 %) par rapport au groupe sans suivi thérapeutique (64,3 %);  $p = 0,0038$ . De plus, toujours dans le groupe avec IR, des ajustements posologiques ont été nécessaires chez 90,5 % des patients du groupe avec le suivi thérapeutique. Tous les patients ayant reçu une réduction de la dose ont quand même montré une  $C_{\min} \geq 2,0$  mg/L.

L'étude de Cheng Lau et ses collaborateurs [2021] a été menée auprès de patients adultes (> 20 ans) afin de caractériser, d'une part, l'association entre la concentration du linézolide et les effets indésirables graves (la thrombocytopenie, l'anémie, la leucopénie, l'acidose lactique et la neuropathie périphérique) et, d'autre part, les facteurs qui pourraient entraîner des concentrations plus élevées de linézolide. Chez 50 patients, les concentrations plasmatiques analysées étaient 1,5 à 3 fois supérieures à celles de la marge thérapeutique visée. La  $C_{\min}$  médiane était plus élevée chez les patients atteints de thrombocytopenie par rapport aux patients sans thrombocytopenie (13 contre 7,2  $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0,0273$ ); et une  $C_{\max}$  médiane plus élevée a été observée chez les patients atteints d'acidose lactique (33 contre 27,5  $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0,042$ ). La  $C_{\min}$  était élevée chez les patients ayant un âge avancé et une fonction rénale altérée.

À partir des résultats obtenus de ces études, les auteurs confirment que le suivi thérapeutique permet le maintien de l'efficacité du linézolide en réduisant le risque d'événements indésirables, en particulier chez les patients âgés, atteints d'insuffisance rénale et exposés de façon prolongée au linézolide.

## 5.2 Constats

- Les données scientifiques disponibles soutiennent que certaines caractéristiques comme l'âge, la fonction rénale, le poids corporel et la durée de traitement influencent les concentrations plasmatiques du linézolide.
- Les variations interindividuelles des concentrations du linézolide sont associées à un risque d'événements indésirables, comme la thrombocytopenie, l'anémie ou l'acidose lactique, et par conséquent à l'échec thérapeutique du traitement.

## 6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

Dans le but de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services pour le dosage du linézolide dans les laboratoires du Québec et de comprendre les enjeux organisationnels associés, l'équipe de projet de l'INESSS a élaboré un court sondage (Annexe F du document *Annexes complémentaires*). Le questionnaire a été transmis aux codirecteurs Optilab (médical ou clinico-administratif) de toutes les grappes à l'exception de la grappe du centre demandeur (CHUSJ). Les représentants de 10 grappes Optilab parmi les 11 contactées ont répondu aux questions.

Les techniques chromatographiques HPLC-DAD et LC-MS/MS sont disponibles dans plusieurs laboratoires à travers la province. À la lumière des informations obtenues, le laboratoire de pharmacologie clinique de la grappe Optilab CHUSJ effectue la majorité des demandes d'analyse provenant de plusieurs centres au Québec. Les répondants du laboratoire ont déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires (6 appareils HPLC) pour répondre à la demande provinciale. Au besoin, ils ont également mentionné être en mesure d'augmenter leur capacité d'analyse.

Les résultats obtenus mentionnent que trois grappes Optilab, soit CHUM, Saguenay–Lac-Saint-Jean – Côte-Nord – Nord-du-Québec et Capitale-Nationale, envoient des dosages du linézolide au CHUSJ. La volumétrie annuelle déclarée par ces trois centres est respectivement de 15, 5 et 1 demandes de dosage. Les grappes Optilab Montréal-CUSM et Estrie effectuent le dosage du linézolide hors Québec pour environ 1 patient par année.

Les répondants qui ont indiqué utiliser le service de dosage du linézolide offert par le CHUSJ ont déclaré recevoir les résultats à l'intérieur de 2 semaines. Le laboratoire du CHUSJ a mentionné être en mesure de ramener le temps de réponse à 48 heures pour les demandes externes.

À la question visant à connaître l'intérêt des autres centres à éventuellement offrir une analyse permettant de faire le dosage du linézolide, seule la grappe Optilab Montréal-CUSM a répondu par l'affirmative.

## 7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

### 7.1 Efficience

#### 7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du dosage du linézolide pour assurer le suivi thérapeutique des patients identifiés à la [section 4.2](#) n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

#### 7.1.2 Évaluation – INESSS

##### 7.1.2.1 Coûts

Selon la documentation scientifique et les cliniciens consultés, le dosage plasmatique du linézolide serait réalisé de manière concomitante avec les autres outils présentement utilisés pour assurer le suivi thérapeutique des patients sous traitement avec le linézolide, pour en optimiser l'efficacité et en limiter la toxicité, dont la formule sanguine complète incluant une surveillance étroite du taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire. Ainsi, les cliniciens n'envisagent pas que le dosage du linézolide puisse remplacer des analyses figurant actuellement au *Répertoire*. Bien que les résultats des sondages indiquent qu'un dosage du linézolide a été envoyé hors Québec, aucun envoi de ce type n'a été repéré dans le registre du MSSS. Ainsi, aucun coût n'a été attribué aux envois hors Québec. Notons par ailleurs que le laboratoire soutenant la demande d'introduction du dosage du linézolide au *Répertoire* réalise cette analyse depuis déjà quelques années. Ainsi, l'ajout du test permettant le dosage du linézolide au *Répertoire* engendrera nécessairement des coûts supplémentaires par rapport aux standards de soins. La valeur pondérée<sup>7</sup> soumise par l'établissement demandeur est estimée à 70,58 \$ (2023) par analyse.

##### 7.1.2.2 Bénéfices de santé

Selon les cliniciens consultés, l'ajout du dosage du linézolide aux standards de soins pourrait permettre d'optimiser la prise en charge actuelle de certains patients recevant ce traitement et qui sont atteints notamment d'infections compliquées multirésistantes et de comorbidités complexes. Les cliniciens consultés mentionnent qu'il est difficile de déterminer, outre sur une base individualisée, l'effet du dosage du linézolide sur le régime posologique à préconiser et, par conséquent, sur les coûts de traitement.

---

<sup>7</sup> La valeur pondérée (VP) se définit comme la valeur relative associée à chacune des procédures. Elle reflète les ressources nécessaires pour la réalisation d'une procédure. Le calcul de la VP tient compte des manipulations, des contrôles de qualité, des calibrations et des répétitions devant être effectués pour la réalisation de la procédure. L'INESSS effectue une vérification du formulaire soumis par l'établissement soutenant la demande d'introduction au *Répertoire*. Le MSSS s'assure d'une mise à jour de celle-ci suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*. Plus de détails concernant la VP sont disponibles ici : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-922-01W.pdf>.

Néanmoins, ils sont d'avis que le dosage du linézolide pourrait avoir un impact significatif sur :

- 1) l'amélioration de l'efficacité du traitement;
- 2) la diminution de la survenue de toxicités, parfois irréversibles pour le patient.

Cependant, aucune donnée permettant de quantifier ces bénéfices de santé n'a été repérée dans la documentation scientifique. Ainsi, l'INESSS ne peut statuer sur l'efficacité du test du dosage du linézolide.

## 7.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du test permettant le dosage du linézolide par HPLC-DAD au *Répertoire* a été réalisée. Cette analyse cible les patients identifiés à la [section 4.2](#) afin d'optimiser leur traitement avec le linézolide et leur prise en charge globale. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

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

- Le test permettant le dosage du linézolide s'ajouterait aux standards de soins actuels et ne remplacerait aucune analyse actuellement inscrite au *Répertoire*.
- Selon le registre des envois hors Québec du MSSS, aucun dosage de linézolide n'a été réalisé en 2021-2022.
- Au cours des trois dernières années, le laboratoire soutenant la demande d'introduction du dosage du linézolide au *Répertoire* a réalisé environ 30 analyses par année. Ce dernier prévoit que 30, 40 et 50 analyses pourraient être effectuées au cours de chacune des trois prochaines années respectivement. Cette volumétrie permettrait de répondre au besoin de la totalité des patients du système de santé public québécois. Selon les cliniciens consultés, il est pertinent d'estimer la volumétrie du test permettant le dosage du linézolide en fonction des informations soumises par le laboratoire soutenant la demande d'introduction au *Répertoire* puisque, d'une part, il est le seul laboratoire à effectuer le dosage du linézolide et que, d'autre part, les cas nécessitant de doser le linézolide sont rares, sans compter que l'identification de ces patients par une approche épidémiologique serait hasardeuse.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 70,58 \$ (2023).

- Aucun coût lié à l'achat d'équipement n'a été considéré pour les raisons suivantes : 1) il est prévu que la réalisation du dosage du linézolide soit centralisée; 2) à la lumière du sondage effectué auprès des différentes grappes Optilab, peu de centres sont intéressés à l'offrir; 3) le laboratoire soutenant la demande d'introduction possède déjà l'équipement nécessaire au dosage du linézolide par HPLC-DAD.
- L'analyse inclut les frais de transport liés aux envois intragrappe (appliqués à 90 % des tests réalisés)<sup>8</sup>. La valeur pondérée pour chacun de ces envois est de 1,90 \$ (code 70003 au *Répertoire*).

## Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 3](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment la volumétrie anticipée ainsi que la valeur pondérée associée à l'analyse.

**Tableau 3 Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du test permettant le dosage du linézolide**

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
<b>Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout au <i>Répertoire</i></b>				
Nombre de dosages du linézolide	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
<b>Nouveau scénario : ajout du dosage du linézolide au <i>Répertoire</i></b>				
Nombre de dosages du linézolide	30	40	50	120
Coûts	2 117 \$	2 823 \$	3 529 \$	8 470 \$
Impact net*	2 117 \$	2 823 \$	3 529 \$	8 470 \$
Analyses de sensibilité <sup>†</sup>	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			6 981 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			11 836 \$

\* 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 la volumétrie anticipée (+ 20 %) et de la valeur pondérée (± 20 %).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction du test permettant le dosage du linézolide au *Répertoire* pourrait entraîner des coûts d'environ 8,5 k\$ pour le total des trois premières années. Il est estimé que 120 tests seront effectués sur cet horizon. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net lié à l'introduction du test permettant le dosage du linézolide au *Répertoire* pourrait varier d'environ 7 k\$ à 12 k\$ sur trois ans. Selon les cliniciens, le dosage du linézolide pourrait influencer le coût de traitement des patients recevant ce médicament ainsi que les coûts liés à la prise en

<sup>8</sup> Selon les informations soumises par le laboratoire soutenant la demande d'introduction du dosage du linézolide au *Répertoire*, seule une faible proportion des dosages réalisés l'ont été pour les besoins du CHUSJ.

charge des toxicités graves, voire irréversibles, qu'il entraîne chez certains patients. Cependant, l'ampleur de ces coûts est difficilement quantifiable.

### 7.3 Constats

- Aucune étude évaluant l'efficacité du test permettant le dosage du linézolide n'a été repérée dans la documentation scientifique.
- L'efficacité du test du dosage du linézolide ne peut pas être évaluée en raison de l'absence de données permettant de quantifier les bénéfices de santé découlant de son utilisation.
- En considérant que le test permettant le dosage du linézolide s'ajouterait aux standards de soins actuellement utilisés pour assurer une prise en charge thérapeutique optimale (efficacité/toxicité), des coûts supplémentaires sur trois ans d'environ 8,5 k\$ sont envisagés advenant son ajout au *Répertoire*.

## 8 CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des positions et lignes directrices internationales ainsi que la perspective des cliniciens québécois permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence du dosage du linézolide par des techniques chromatographiques.

	CONSTATS	INCERTITUDES
<b>SOCIOCULTURELLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les consensus internationaux reconnaissent l'utilité du suivi thérapeutique du linézolide afin de garantir une exposition optimale au traitement tout en minimisant les événements indésirables tels que la toxicité hématologique.</li> <li>▪ Le suivi thérapeutique du linézolide est recommandé seulement pour les patients gravement malades, les enfants, les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, les personnes âgées, les personnes souffrant d'obésité et celles prenant des traitements concomitants connus pour interagir avec le linézolide.</li> <li>▪ L'utilisation de la HPLC-DAD ou de la LC-MS/MS pour quantifier le linézolide dans le plasma ou le sérum humain est préconisée.</li> <li>▪ Le suivi thérapeutique des antibiotiques contribuerait à endiguer l'émergence de souches multirésistantes.</li> </ul>	
<b>POPULATIONNELLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au Québec, le linézolide est utilisé principalement pour le traitement d'infections compliquées ou causées par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.</li> <li>▪ Peu de dosages du linézolide sont actuellement réalisés et ceux-ci sont faits hors <i>Répertoire</i>.</li> <li>▪ Les cliniciens jugent que le dosage du linézolide est utile pour prévenir les échecs thérapeutiques et les toxicités graves comme la thrombocytopénie, l'acidose lactique et la neuropathie périphérique ou optique.</li> <li>▪ Les cliniciens consultés mentionnent que le dosage du linézolide devrait être réservé aux patients suivant un traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les cliniciens consultés ont rapporté qu'au Québec, le linézolide est aussi utilisé hors indication pour traiter les infections à mycobactéries et la nocardiose.</li> </ul>

	CONSTATS	INCERTITUDES
	<p>prolongé ou concomitant avec d'autres médicaments à risque d'interaction, aux enfants, aux personnes âgées et aux patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, de même qu'à ceux suspectés de toxicités, de malabsorption ou lorsque l'efficacité thérapeutique est non constatée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le temps de réponse proposé de 24 à 48 heures est jugé optimal d'un point de vue clinique.</li> </ul>	
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les données scientifiques disponibles soutiennent que certaines caractéristiques comme l'âge, la fonction rénale, le poids corporel et la durée de traitement influencent les concentrations plasmatiques du linézolide.</li> <li>Les variations interindividuelles des concentrations du linézolide sont associées à un risque d'événements indésirables, comme la thrombocytopénie, l'anémie ou l'acidose lactique, et par conséquent à l'échec thérapeutique du traitement.</li> </ul>	
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les technologies chromatographiques sont disponibles dans plusieurs laboratoires à travers la province. Le laboratoire à l'origine de la demande a déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires pour répondre à la demande.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un personnel qualifié est indispensable à la mise en route de l'analyse par la HPLC-DAD ou la LC-MS/MS et à la production des résultats.</li> <li>La grappe Optilab Montréal-CUSM a manifesté l'intérêt d'offrir éventuellement ce service.</li> </ul>
ÉCONOMIQUE	<p><b>Efficiéce :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'INESSS ne peut statuer sur l'efficiéce du test du dosage du linézolide.</li> </ul> <p><b>Analyse d'impact budgétaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En considérant que le test permettant le dosage du linézolide s'ajouterait aux standards de soins actuels, des coûts supplémentaires sur trois ans d'environ 8,5 k\$ sont envisagés advenant son ajout au <i>Répertoire</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le dosage du linézolide pourrait influencer le coût de traitement des patients recevant ce médicament ainsi que les coûts liés à la prise en charge des toxicités graves, voire irréversibles, qu'il entraîne chez certains patients. Cependant, l'ampleur de ces coûts est difficilement quantifiable.</li> </ul>

## 9 RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

Les membres du CDP reconnaissent que le suivi thérapeutique permet de réduire la survenue des toxicités dues au linézolide et d'améliorer la prise en charge des patients. Ainsi, ils se sont prononcés à l'unanimité en faveur de l'introduction du dosage plasmatique du linézolide au *Répertoire*.

### RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés ci-dessus à partir des cinq dimensions d'évaluation de la valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage plasmatique du linézolide au *Répertoire*.

### Précisions accompagnant la recommandation

L'INESSS tient à apporter les précisions suivantes :

Afin de maximiser sa pertinence clinique, le dosage du linézolide devrait être utilisé seulement chez certaines populations. À titre indicatif, voici quelques exemples :

- Patient suivant un traitement prolongé au linézolide (au-delà de 10 jours);
- Altération pharmacocinétique due notamment au poids corporel, à l'âge et à une insuffisance rénale ou hépatique;
- Suspicion de toxicités;
- Interactions médicamenteuses;
- Suspicion de non-observance thérapeutique.

Advenant son introduction au *Répertoire*, l'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

## RÉFÉRENCES

- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper<sub>.</sub>. *Intensive Care Med* 2020a;46(6):1127-53.
- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper(). *Intensive Care Med* 2020b;46(6):1127-53.
- Bandin-Vilar E, Garcia-Quintanilla L, Castro-Balado A, Zarra-Ferro I, Gonzalez-Barcia M, Campos-Toimil M, et al. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. *Clin Pharmacokinet* 2022;61(6):789-817.
- Cattaneo D, Alffenaar JW, Neely M. Drug monitoring and individual dose optimization of antimicrobial drugs: oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(5):533-44.
- Cattaneo D, Fusi M, Cozzi V, Baldelli S, Bonini I, Gervasoni C, Clementi E. Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action? *Clin Pharmacokinet* 2021;60(5):603-9.
- Cheng CN, Wu CC, Kuo CH, Wang CC, Wang JT, Lin YT, et al. Impact of high plasma concentrations of linezolid in Taiwanese adult patients- therapeutic drug monitoring in improving adverse drug reactions. *J Formos Med Assoc* 2021;120(1 Pt 2):466-75.
- Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, Pea F. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(12):3588-95.
- Dutronc H, Bocquentin F, Galperine T, Lafarie-Castet S, Dupon M. [Linezolid, the first oxazolidinone antibiotic]. *Med Mal Infect* 2005;35(9):427-34.
- Fang J, Chen C, Wu Y, Zhang M, Zhang Y, Shi G, et al. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?-Experience from a prospective observational study. *Ann Transl Med* 2020;8(7):493.
- Galar A, Valerio M, Munoz P, Alcalá L, Garcia-Gonzalez X, Burillo A, et al. Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(10)
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Proposition d'un plan de surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques. 2017;
- Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, Kimoto K, Ueno A, Miyajima Y, et al. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients. *BMC Pharmacol Toxicol* 2021;22(1):13.

- Kokilambigai KS, Lakshmi KS, Sai Susmitha A, Seetharaman R, Kavitha J. Linezolid-A Review of Analytical Methods in Pharmaceuticals and Biological Matrices. *Crit Rev Anal Chem* 2020;50(2):179-88.
- Lau C, Marriott D, Bui J, Figtree M, Gould M, Chubaty A, et al. Linezolid Monitoring to Minimise Toxicity (LIMMIT1): A multicentre retrospective review of patients receiving linezolid therapy and the impact of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents* 2023;61(5):106783.
- Lin B, Hu Y, Xu P, Xu T, Chen C, He L, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front Public Health* 2022;10:967311.
- Mabilat C, Gros MF, Nicolau D, Mouton JW, Textoris J, Roberts JA, et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(5):791-7.
- Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44(3):242-7.
- Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;121(4):303-8.
- Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, Alffenaar JW, Marriott DJE, Neely M, Committee IAS. Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Ther Drug Monit* 2020;42(1):83-92.
- Stalker DJ et Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(13):1129-40.
- Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358(9277):207-8.

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

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

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

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

