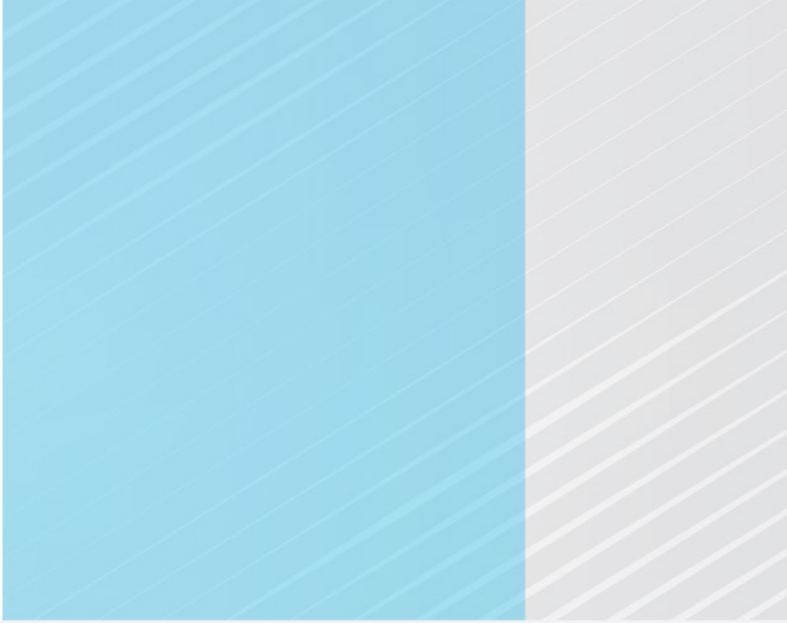


Dosage sanguin de l'imatinib et de son
métabolite actif par chromatographie
liquide de haute performance couplée à
la spectrométrie de masse en tandem
(HPLC-MS/MS)

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

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



Dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS)

Rédaction

Emmanuelle Tchekanda
Simon Bélanger
Chantale Provost

Collaboration

Raphaëlle Boutin

Coordination scientifique

Catherine Gravel

Coordination économique

Loïg Gaugain

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de la réunion du 30 janvier 2025.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs et auteur principaux

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.
Simon Bélanger, M. Sc., MBA
Chantale Provost, Ph. D.

Collaboratrices internes

Raphaëlle Boutin, Pharm. D., M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Catherine Gravel, M. Sc.

Coordonnateur économique

Loïg Gaugain, M. Sc.

Directrice adjointe – volet innovation technologique et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD. D

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.,

Soutien documentaire

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
Gilles Bordage, révision linguistique
Marie St-Amour, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025
ISBN 978-2-555-00688-1 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

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 l'imatinib et de son métabolite actif par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS). Avis rédigé par Emmanuelle Tchekanda, Simon Bélanger et Chantale Provost. Québec, Qc : INESSS; 2025. 36 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les cliniciens consultés sont :

D^r Karim Mourabit Amari, biochimie médicale, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval (CHU de Québec – Université Laval)

D^r Marc-Étienne Beaudet, hématologie, oncologie médicale, Hôtel-Dieu de Lévis

D^r Christopher Lemieux, hématologie, médecine interne, oncologie médicale, Directeur du programme de thérapie cellulaire, Centre intégré de cancérologie du CHU de Québec – Université Laval

D^r Bruno Michon, hématologie et oncologie pédiatrique, Chef de service d'hémo-oncologie pédiatrique au Centre mère-enfant Soleil, CHU de Québec – Université Laval

M. Flaviu Adrian Mosora, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine)

D^r Denis Thibault, biochimiste clinique, Centre universitaire de Santé McGill (CUSM)

Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal; chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal; 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, GMF Harricana Amos, Chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, 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

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, Centre universitaire de santé McGill - Hôpital général de Montréal

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

M. Philippe Latouche, membre citoyen

D^r 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, Prostperia

M^{me} Kristen Moulton, professionnelle en évaluation et gestion des technologies de la santé

D^r Robert Robitaille, biochimiste clinique, Grappe Optilab Bas-St-Laurent-Gaspésie, Hôpital régional de Rimouski

Déclaration d'intérêts

La personne consultée suivante a déclaré avoir un conflit d'intérêt ou de rôle en lien avec la présente évaluation :

- M. Flaviu Adrian Mosora est pharmacien au CHU Sainte-Justine et travaille en collaboration avec les médecins de laboratoires et les professionnels responsables de l'analyse proposée. Il est favorable à l'implantation des suivis thérapeutiques pharmacologiques pour les molécules qui sont administrées en pédiatrie.

Les autres personnes consultées pour ce rapport déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts ou de rôles.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir reçu aucun financement externe 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 autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	X
INTRODUCTION.....	1
1 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	2
1.1 Critères de remboursement de l'imatinib au Québec.....	2
1.1.1 Description du médicament.....	2
1.1.2 Description sommaire des maladies visées	3
1.2 Pharmacocinétique de l'imatinib.....	4
1.2.1 Seuils de concentration résiduelle plasmatique de l'imatinib	4
1.2.2 Variabilité pharmacocinétique.....	4
1.3 Effets indésirables de l'imatinib	5
1.4 Situation actuelle	5
1.5 Besoins de santé.....	6
1.6 Constats.....	7
2 DIMENSION CLINIQUE.....	8
2.1 Validité clinique.....	8
2.1.1 Corrélation entre la C_{min} et la réponse clinique du patient	8
2.1.2 Constats sur la validité clinique	13
2.2 Utilité clinique	13
2.2.1 Effets du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib sur les décisions cliniques et les résultats de santé des patients	14
2.2.2 Perspective des membres du comité consultatif	16
2.2.3 Nombre de dosages par patient	17
2.2.4 Constats sur l'utilité clinique	18
3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	19
3.1 Impacts organisationnels	19
3.2 Temps de réponse.....	19
3.3 Interprétation et appropriation des résultats de l'analyse	19
3.4 Trajectoire de soins des patients.....	20
Constats.....	20
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	21
4.1 Recommandations d'agences et de groupes d'experts sur le dosage sanguin de l'imatinib et du norimatinib par HPLC-MS/MS	21
4.2 Contexte social.....	21
4.3 Constat.....	22

5	DIMENSION ÉCONOMIQUE	23
5.1	Efficienc.....	23
5.1.1	Évaluation de l'efficience – revue de la documentation scientifique	23
5.1.2	Transférabilité au système de santé québécois	24
5.1.3	Évaluation de l'efficience – INESSS	24
5.2	Analyse d'impact budgétaire	25
5.2.1	Résultats.....	26
5.3	Constats	27
	CONSTATS ET INCERTITUDES	28
	RÉFÉRENCES.....	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande.....	1
Tableau 2	Corrélation entre la C_{min} et la réponse moléculaire majeure chez les patients atteints de LMC.....	9
Tableau 3	Corrélation entre la C_{min} et de la survie sans progression chez les patients atteints de TSGL	10
Tableau 4	Corrélation entre la C_{min} de l'imatinib et la survenue d'effets indésirables chez les patients atteints de LMC.....	11
Tableau 5	Corrélation entre la C_{min} de l'imatinib (et du norimatinib) et la survenue d'effets indésirables chez les patients atteints de TSGL.....	12
Tableau 6	Effets du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib sur les décisions cliniques et la condition clinique de patients atteints de LMC.....	14
Tableau 7	Effets du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib sur les décisions cliniques et résultats de santé de patients atteints de TSGL.....	16
Tableau 8	Intrants cliniques et économiques.....	25
Tableau 9	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du test permettant le dosage de l'imatinib et de son métabolite actif.....	26

RÉSUMÉ

Introduction

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

Le dosage sanguin de l'imatinib intervient de manière complémentaire aux exigences de la monographie de produit et des indications de paiement reconnues par les assureurs publics ou privés.

Contexte de l'évaluation

Le suivi thérapeutique pharmacologique consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament dans le but d'en évaluer l'évolution et d'ajuster le traitement en ciblant l'exposition au médicament qui permettra de conserver une efficacité optimale et une toxicité minimale.

L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) approuvé par Santé Canada et commercialisé au Québec depuis 2001. La levée du brevet sur l'imatinib, il y a quelques années, a mené à la commercialisation de plusieurs versions génériques. Une fois administré par voie orale, il est transformé par déméthylation en norimatinib, qui constitue l'un des principaux métabolites actifs conservant 5 à 35 % de la concentration plasmatique totale de l'imatinib.

Dimension populationnelle

- Au Québec, l'imatinib est notamment utilisé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) à chromosome de Philadelphie positif (Ph+) et de la tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI).
- La LMC, la LLA et la TSGI sont des maladies rares. Le pronostic de la LMC est généralement bon, tandis que la survie globale sur trois ans de la LLA demeure à 45 % chez les adultes. La survie à cinq ans pour la TSGI est à 85 % tous stades confondus.
- Les seuils recommandés de concentration plasmatique résiduelle minimale (C_{\min}) de l'imatinib varient pour les patients atteints de LMC et de TSGI. Les seuils repérés n'incluent pas le norimatinib. Aucun seuil de C_{\min} n'a été repéré pour les patients atteints de LLA.

- Plusieurs facteurs, dont le poids, l'âge et le sexe, semblent influencer l'exposition à l'imatinib et contribuent à expliquer la variabilité pharmacocinétique. Des discordances sont toutefois observées entre les études relativement aux facteurs qui influencent significativement cette variabilité.
- L'imatinib peut causer de nombreux effets indésirables, tels que la myélosuppression et l'œdème.
- Selon certains membres du comité consultatif, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait être utilisé chez certaines sous-populations pédiatriques et adultes atteintes de LMC, de TSGI ou de LLA, ou en cas de réponse sous-optimale ou en présence de toxicité inattendue.

Dimension clinique

Validité clinique

- La C_{\min} de l'imatinib permettrait de prédire une réponse moléculaire majeure (RMM) avec une sensibilité et une spécificité modérées chez les patients atteints de LMC.
- La C_{\min} de l'imatinib ne permettrait pas de prédire la survenue des effets indésirables chez les personnes atteintes de LMC.
- La capacité de la C_{\min} de l'imatinib à prédire une réponse positive est incertaine pour les patients atteints de TSGI ou de LLA en raison du peu ou de l'absence de données.
- La capacité de la C_{\min} de l'imatinib à prédire des effets indésirables est incertaine pour la LLA étant donné l'absence de données.
- Une corrélation significative existerait entre les C_{\min} élevées du norimatinib et certains effets indésirables graves chez les personnes atteintes de TSGI.
- La validité clinique du dosage du norimatinib demeure incertaine pour la LMC et la LLA en raison du peu de données disponibles.

Utilité clinique

- En contexte de LMC et de TSGI, le suivi thérapeutique pharmacologique permet d'augmenter les niveaux sanguins d'imatinib chez les patients avec une C_{\min} sous-optimale.
- Le suivi thérapeutique pharmacologique favorise l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM) chez les personnes atteintes de LMC.
- L'effet du suivi thérapeutique pharmacologique sur la survenue des effets indésirables ou sur la diminution de leur gravité s'avère non significatif chez les patients atteints de LMC.

- L'utilité clinique du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib demeure incertaine en contexte de LLA en raison de l'absence de données.
- L'utilité du suivi des niveaux du norimatinib est incertaine en raison de l'absence de données.
- Le nombre de dosages à effectuer chez un patient demeure incertain et pourrait varier selon le contexte clinique.
- Selon certains cliniciens consultés, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait permettre de discriminer les vrais cas de résistance des cas d'exposition sous-optimale.
- Selon certains cliniciens consultés, le suivi thérapeutique pharmacologique précoce de l'imatinib serait utile en contexte de LLA étant donné l'évolution rapide de la maladie et les délais associés à l'évaluation de la réponse clinique.
- Chez les patients atteints de TSGI, l'effet du suivi thérapeutique pharmacologique sur l'innocuité demeure incertain.

Dimension organisationnelle

- Le dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif pourrait être réalisé en sept jours suivant la réception de l'échantillon plasmatique, ce qui est cliniquement acceptable selon les cliniciens consultés.
- Les résultats de l'analyse pourraient modifier le parcours de soins de certains patients.

Dimension socioculturelle

- Quelques sociétés savantes reconnaissent que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib et du norimatinib pourrait être d'intérêt chez certaines sous-populations ou dans des contextes cliniques particuliers.

Dimension économique

- Les études d'efficacité retenues relatives à la LMC et à la TSGI suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait être une stratégie coût-efficace par rapport à son administration sans un tel suivi.
- Aucune étude d'efficacité traitant à la fois de l'imatinib et du norimatinib ou concernant la population atteinte de LLA n'a été repérée.
- L'impact budgétaire net de l'introduction du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib au *Répertoire* est faible, soit d'environ 25 000 \$ pour les trois premières années.
- La transposabilité des résultats des études d'efficacité au contexte québécois est incertaine.

- L'effet de ce test sur les coûts en médicaments (à la hausse ou à la baisse) est incertain. Il pourrait permettre de retarder l'administration de traitements plus dispendieux et plus toxiques.

Délibération

Les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) de l'INESSS reconnaissent le caractère innovant du dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) chez certains patients.

- Comme l'imatinib est associé à des variabilités pharmacocinétiques interindividuelles, certains patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), de tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) présentent une réponse sous-optimale ou une toxicité aux doses journalières recommandées.
- Malgré les incertitudes concernant sa validité et son utilité clinique, le dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif pourrait permettre de personnaliser la dose et d'optimiser le parcours de soins de certains patients atteints de LMC ou de TSGI.
- La LLA est une maladie rare à progression rapide qui touche plus particulièrement les enfants. Le dosage de l'imatinib et de son métabolite actif présente un potentiel de valeur dans ce contexte, malgré l'absence d'étude clinique.
- Les coûts associés à la réalisation du dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par HPLC-MS/MS sont abordables compte tenu des potentiels avantages liés à la disponibilité de cette analyse au Québec.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par HPLC-MS/MS au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Précisions accompagnant la recommandation

- Dans une perspective de création de valeur pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), de tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et pour le système de santé, l'INESSS précise que le dosage de l'imatinib et de son métabolite actif devrait être utilisé dans les contextes suivants :
 - en cas de réponse clinique sous-optimale inexplicquée ou de toxicité inattendue à l'imatinib;
 - en contexte de polypharmacie avec un risque d'interactions médicamenteuses.
- L'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

Considérant les incertitudes soulevées lors des délibérations, les membres du CDP-ADD ont mentionné l'intérêt de mettre en place une collecte et une analyse des données prospectives cliniques issues du dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif, notamment chez les patients atteints de LLA.

SUMMARY

Blood levels testing of imatinib and its active metabolite by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)

Introduction

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has received a request to include a new test in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the “*Répertoire*”), in accordance with the evaluation mechanism for new medical biology tests. The mandate entrusted was to evaluate the relevance of including in the *Répertoire* the blood levels testing of imatinib and its active metabolite (norimatinib) by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS).

Blood levels testing for imatinib complements the requirements of the product monograph and the indications for payment accepted by public or private insurers.

Context of the evaluation

Therapeutic drug monitoring consists of measuring the blood concentration of a specific active medicine to assess its progress and adjust treatment by targeting drug exposure to maintain optimal efficacy and minimal toxicity.

Imatinib is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) approved by Health Canada and marketed in Quebec since 2001. The lifting of the patent on imatinib a few years ago has led to the marketing of several generic versions. Once administered orally, it is demethylated into norimatinib, one of its main active metabolites, that accounts for 5 to 35% of imatinib's total plasma concentration.

Population perspective

- In Québec, imatinib is mainly used for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) and gastrointestinal stromal tumour (GIST).
- CML, ALL and GIST are rare diseases. The prognosis for CML is generally good, while three-year overall survival for ALL remains at 45% in adults. Five-year survival for GIST is 85% for all stages combined.
- Recommended minimum residual plasma concentration (C_{\min}) thresholds for imatinib vary for CML and GIST patients. The thresholds identified do not include norimatinib. No C_{\min} threshold has been identified for patients with ALL.
- Several factors, including weight, age and gender, appear to influence imatinib exposure and help explain pharmacokinetic variability. However, there are discrepancies between studies regarding the factors that significantly influence this variability.

- Imatinib can cause numerous adverse effects, such as myelosuppression and edema.
- According to some members of the Advisory Committee, therapeutic drug monitoring of imatinib could be used in certain pediatric and adult subpopulations with CML, GIST or ALL, or in cases of suboptimal response or unexpected toxicity.

Clinical perspective

Clinical validity

- Imatinib C_{min} would predict a major molecular response (MMR) with moderate sensitivity and specificity in CML patients.
- Imatinib C_{min} would not predict the occurrence of adverse events in CML patients.
- The ability of imatinib C_{min} to predict a positive response is uncertain for patients with GIST or ALL due to little or no data.
- The ability of imatinib C_{min} to predict adverse events is uncertain for ALL, given the lack of data.
- There is likely a significant correlation between high norimatinib C_{min} and some serious adverse events in patients with GIST.
- The clinical validity of norimatinib dosing remains uncertain in CML and ALL due to the scarcity of available data.

Clinical utility

- In the context of CML and GIST, therapeutic drug monitoring of imatinib makes it possible to increase imatinib blood levels in patients with suboptimal C_{min} .
- Therapeutic drug monitoring of imatinib promotes the achievement of a major molecular response (MMR) in CML patients.
- The effect of therapeutic drug monitoring of imatinib on the occurrence of adverse events or on reducing their severity is not significant in CML patients.
- The clinical utility of imatinib therapeutic drug monitoring remains uncertain in the context of ALL, due to the lack of data.
- The utility of monitoring norimatinib levels is uncertain due to lack of data.
- The number of imatinib blood concentration measurements a patient should have remains uncertain and may vary according to the clinical context.
- According to some of the clinicians consulted, therapeutic drug monitoring of imatinib could make it possible to discriminate true cases of resistance from cases of suboptimal exposure.

- According to some clinicians consulted, early therapeutic drug monitoring of imatinib would be useful in the context of ALL, given the rapid progression of the disease and the delays associated with the evaluation of the clinical response.
- In patients with GIST, the effect of therapeutic drug monitoring of imatinib on adverse events and toxicity remains uncertain.

Organizational perspective

- The measurement of blood levels of imatinib and its active metabolite could be performed within seven days of receipt of the blood sample, which is clinically acceptable according to the clinicians consulted.
- The results of the analysis could change the trajectory of care for some patients.

Sociocultural perspective

- Some learned societies acknowledge that the therapeutic drug monitoring of imatinib and norimatinib could be of interest in certain sub-populations or in specific clinical contexts.

Economic perspective

- Efficiency studies selected for CML and GIST suggest that therapeutic drug monitoring of imatinib may be a more cost-effective strategy than administration without such follow-up.
- No cost-effectiveness studies of both imatinib and norimatinib, or of the ALL population, were identified.
- The net budgetary impact of introducing therapeutic drug monitoring for imatinib in the *Répertoire* is low, at around \$25,000 for the first three years.
- The transferability of the results of efficiency studies to the Quebec context is uncertain.
- The effect of this test on drug costs (upward or downward) is uncertain. It could delay the administration of more expensive and more toxic treatments.

Deliberation

The members of the Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) of INESSS acknowledge the innovative nature of blood testing for imatinib and its active metabolite using high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) in certain patients.

- As imatinib is associated with inter-individual pharmacokinetic variability, some patients with chronic myeloid leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumour (GIST) or acute lymphoblastic leukemia (ALL) show suboptimal response or toxicity at recommended daily doses.

- Despite uncertainties concerning its clinical validity and utility, blood testing of imatinib and its active metabolite could enable dose personalization and optimize the care pathway for certain patients with CML or GIST.
- ALL is a rare, rapidly progressing disease that particularly affects children. The measurement of imatinib and its active metabolite has potential value in this context, despite the absence of clinical trials.
- The costs associated with the HPLC-MS/MS blood measurement of imatinib and its active metabolite are affordable, given the potential benefits associated with the availability of this test in Québec.

INESSS RECOMMENDATION
In light of the above findings, INESSS recommends that the Minister introduce blood testing for imatinib and its active metabolite by HPLC-MS/MS in the <i>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale</i> .
Precisions accompanying the recommendation
<ul style="list-style-type: none"> ▪ In the perspective of creating value for patients with chronic myeloid leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumours (GIST) or acute lymphoblastic leukemia (ALL), and for the healthcare system, INESSS specifies that measurement of imatinib and its active metabolite should be used in the following context: <ul style="list-style-type: none"> – in cases of unexplained suboptimal clinical response or unexpected toxicity to imatinib; – in the event of polypharmacy with a risk of drug interactions. ▪ The test must meet the requirements of ISO 15189.

Considering the uncertainties raised during the deliberations, the members of the CDP-ADD mentioned the interest of collecting and analyzing prospective clinical data from blood measurements of imatinib and its active metabolite, particularly in patients with ALL.

SIGLES ET ACRONYMES

AVAQ	Année de vie ajustée en fonction de la qualité
CAR-T	Récepteur chimérique anti-CD19 à la surface des cellules T
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
HPLC	Chromatographie liquide de haute performance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
LLA	Leucémie lymphoblastique aigüe
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PCR	de l'anglais : Polymerase chain reaction
Ph+	Chromosome de Philadelphie positif
TSGI	Tumeur stromale gastro-intestinale

INTRODUCTION

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 déposée par la grappe Montréal – Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine (laboratoire de pharmacologie clinique, ci-après nommé « laboratoire demandeur ») au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par la méthode de chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS).

Cette analyse pourrait s'inscrire dans le parcours de soins des personnes qui reçoivent de l'imatinib et intervenir de manière complémentaire aux exigences de la monographie de produit et des indications de paiement reconnues par les assureurs publics ou privés. Cette évaluation considère que l'intervention comparatrice est l'absence de dosage ([tableau 1](#)). À ce jour, l'analyse est disponible depuis quelques années dans le laboratoire demandeur et utilisée chez les patients du CHU Sainte-Justine.

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la littérature scientifique, qui a été réalisée à partir de publications répertoriées dans des bases de données bibliographiques et dans d'autres sources d'information, une consultation des parties prenantes ainsi qu'une analyse de l'impact budgétaire. La méthodologie utilisée pour réaliser cette évaluation est décrite à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Grappe Montréal – CHU Sainte-Justine
Nom de l'analyse	Dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par HPLC-MS/MS
Objectif	Déterminer la concentration plasmatique résiduelle minimale (C_{min}) de l'imatinib et du norimatinib en contexte de suivi thérapeutique pharmacologique
Population cible	Patients qui reçoivent de l'imatinib
Intervention proposée	Mesure de l'imatinib et de son métabolite actif par HPLC-MS/MS réalisée à partir d'un protocole maison
Comparateur	Absence du dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif
Trajectoire de l'échantillon	Analyse proposée pour une hiérarchisation suprarégionale
Temps de réponse	Sept jours suivant la réception de l'échantillon au laboratoire
Valeur pondérée	119,64 par échantillon
Analyses prévues annuellement	75 analyses la première année, 85 analyses la deuxième année et 100 analyses la troisième année au niveau provincial

1 DIMENSION POPULATIONNELLE

1.1 Critères de remboursement de l'imatinib au Québec

1.1.1 Description du médicament

L'imatinib est commercialisé au Canada sous forme de mésylate d'imatinib (Gleevec^{MC} et ses versions génériques). Il est disponible en teneurs de 100 mg et de 400 mg [Santé Canada, 2017]. Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL. Son action s'étend aussi à d'autres récepteurs des tyrosines kinases, y compris le récepteur Kit [Santé Canada, 2017]. La levée du brevet sur l'imatinib il y a quelques années a mené à la commercialisation de plusieurs versions génériques.

Au Québec, l'imatinib est remboursé par la RAMQ pour le traitement de :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique et en phase blastique ou accélérée;
- la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) à chromosome de Philadelphie positif (Ph+) réfractaire ou récidivante lorsqu'une transplantation de cellules souches est prévisible, chez les adultes;
- la LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée chez les adultes, après une chimiothérapie parentérale, soit durant la phase de maintien;
- la tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) avec présence du récepteur Kit (CD117), à la suite d'une résection complète, qui présente un risque élevé de récurrence, à titre de traitement adjuvant;
- la TSGI inopérable, récidivante ou métastatique avec présence du récepteur c-kit (CD117) [RAMQ, 2024].

Selon la monographie de produit de Santé Canada, l'imatinib est aussi indiqué pour les syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène *PDGFR* (*platelet-derived growth factor receptor*), la mastocytose grave en l'absence d'une mutation D816V *C-Kit*, le syndrome hyperéosinophilique et le dermatofibrosarcome protubérant [Santé Canada, 2017]. Ces indications n'ont pas été évaluées aux fins de remboursement public et ne seront pas traitées dans cet avis.

Bien que l'imatinib soit indiqué seulement dans certains contextes cliniques pour la population pédiatrique, il est utilisé dans la pratique courante, notamment dans le traitement de la LLA Ph+.

1.1.2 Description sommaire des maladies visées

1.1.2.1 Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Au Canada, il est estimé qu'approximativement 550 personnes reçoivent un diagnostic de LMC chaque année [Groupe québécois de recherche en LMC-NMP, 2024]. Il s'agit d'un trouble myéloprolifératif à progression lente touchant principalement les adultes. Le chromosome de Philadelphie, une anomalie génétique caractérisée par une translocation des chromosomes 9 et 22, en est la cause principale [Teng *et al.*, 2012]. Celle-ci entraîne la production du gène de fusion *BCR-ABL1*. Cette translocation est présente dans les cellules cancéreuses sanguines chez environ 90 % des patients atteints de LMC [Johnson-Ansah *et al.*, 2022]. Dans les pays occidentaux, l'espérance de vie d'un patient nouvellement diagnostiqué de la LMC Ph+ en phase chronique se rapproche désormais de celle d'un individu du même âge dans la population générale [Hochhaus *et al.*, 2020]. L'âge médian au diagnostic de la LMC est de 45 à 55 ans [Groupe québécois de recherche en LMC-NMP, 2024].

Une PCR (*Polymerase chain reaction*) qualitative après transcription inverse (RT-PCR) sur les cellules du sang périphérique est requise pour identifier les transcrits *BCR-ABL1*. Une surveillance tous les trois mois des niveaux moléculaires de ces transcrits est indiquée pour évaluer la réponse au traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) [Hochhaus *et al.*, 2020].

Selon les lignes directrices internationales, un échec de traitement à deux ITK ou plus devrait conduire à envisager rapidement une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) [Hochhaus *et al.*, 2020].

1.1.2.2 Leucémie lymphoblastique aigüe

Au Canada, il est estimé que 385 personnes par an reçoivent un diagnostic de leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) [IHOT, 2024]. Il s'agit du cancer le plus répandu chez les enfants avec un pic d'incidence à environ 3 ans. Un second pic d'incidence apparaît vers 50 ans [Buhl Rasmussen *et al.*, 2024; DeAngelo *et al.*, 2020]. La LLA se caractérise par la production excessive de lymphocytes [NCI, 2024]. En tout, 3 à 5 % des cas de LLA chez l'enfant présentent une translocation du chromosome Ph+ ou une mutation du gène *ABL1*. La proportion de cas avec un chromosome Ph+ parmi les patients augmente avec l'âge [Buhl Rasmussen *et al.*, 2024].

La survie globale à long terme des enfants atteints de LLA est supérieure à 85 % [Shen *et al.*, 2020; Slayton *et al.*, 2018]. Chez les adultes, les proportions de rémission totale avoisinent 85 %, avec une survie globale sur trois ans qui demeure à 45 % [DeAngelo *et al.*, 2020].

Selon les cliniciens consultés, les patients adultes atteints de LLA Ph+ et recevant l'imatinib en traitement de première intention peuvent être rapidement transférés au traitement de deuxième intention en l'absence de réponse ou en présence de toxicité.

1.1.2.3 Tumeur stromale gastro-intestinale

Les TSGI sont les tumeurs mésoenchymateuses du tractus gastro-intestinal les plus fréquentes, bien qu'elles représentent seulement 1 à 3 % de toutes les tumeurs gastro-intestinales [Sugiyama *et al.*, 2022; Gheorghe *et al.*, 2021; Zalcborg, 2021; Parab *et al.*, 2019]. Le taux d'incidence des TSGI dans les pays occidentaux est d'environ 10 à 15 cas pour 1 million de personnes [Gheorghe *et al.*, 2021; Zalcborg, 2021]. Les TSGI affectent les femmes et les hommes dans des proportions similaires et l'âge médian des personnes au moment du diagnostic se situe entre 55 et 65 ans [Zalcborg, 2021; Parab *et al.*, 2019]. Ce type de tumeur est rare chez l'enfant. Selon une évaluation de l'American Cancer Society, le taux de survie relative sur cinq ans de patients ayant reçu un diagnostic de TSGI située dans l'intestin grêle, l'œsophage, le colon, le rectum, le péritoine, l'estomac ou l'omentum entre 2012 et 2018 s'élevait à 85 % [ACS, 2023].

La TSGI provient généralement de mutations du gène du récepteur tyrosine kinase (*KIT*) ou du gène *PDGFR* [Buhl Rasmussen *et al.*, 2024; Teng *et al.*, 2012].

1.2 Pharmacocinétique de l'imatinib

1.2.1 Seuils de concentration résiduelle plasmatique de l'imatinib

L'imatinib est métabolisé par déméthylation en norimatinib, l'un des principaux métabolites actifs qui représente de 5 à 35 % de la concentration plasmatique totale de l'imatinib [Suttorp *et al.*, 2018; Demetri *et al.*, 2009]. Le niveau d'exposition d'un patient à l'imatinib ou au norimatinib peut être mesuré par la concentration plasmatique résiduelle minimale (C_{\min}) immédiatement avant la prochaine dose prévue.

Selon un groupe d'experts de l'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), une C_{\min} d'imatinib $\geq 1\ 000$ ng/ml est suggérée pour le traitement des patients atteints de LMC et $\geq 1\ 100$ ng/ml pour ceux atteints de TSGI. Ce groupe recommande de ne pas excéder une C_{\min} de 3 000 ng/ml afin d'éviter les effets indésirables pouvant conduire à une interruption du traitement [Clarke *et al.*, 2021; Demetri *et al.*, 2009]. Selon certaines études, la fenêtre thérapeutique des C_{\min} de l'imatinib se situerait plutôt entre 750 et 1 500 ng/ml. Au-dessus de 1 500 ng/ml, la probabilité d'effets indésirables semble augmenter sans qu'il y ait de gain d'efficacité [Garcia-Ferrer *et al.*, 2019; Demetri *et al.*, 2009]. Il est à noter que ces seuils n'incluent pas le norimatinib. Aucune donnée n'a été repérée pour la LLA.

1.2.2 Variabilité pharmacocinétique

Plusieurs facteurs influencent l'exposition à l'imatinib et contribuent à expliquer la variabilité pharmacocinétique rencontrée chez certains patients recevant ce médicament. Selon certaines études, l'âge, le sexe, le poids et les interactions médicamenteuses influencent de façon statistiquement significative l'exposition à l'imatinib [Li *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2024; Huang *et al.*, 2023; Teranishi *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2023; Johnson-Ansah *et al.*, 2022; Xia *et al.*, 2020; Belsey *et al.*, 2017; Hompland *et al.*, 2016].

Toutefois, certaines études ne permettent pas d'établir un tel lien entre ces facteurs et l'exposition à l'imatinib [Li *et al.*, 2024; Huang *et al.*, 2023; Teranishi *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2020; Belsey *et al.*, 2017; Hompland *et al.*, 2016; Demetri *et al.*, 2009]. Plus de détails sont présentés au tableau G-1 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

1.3 Effets indésirables de l'imatinib

Les principaux effets indésirables de l'imatinib, comme la myélosuppression et l'œdème périoculaire, sont observés chez près de 50 % des patients [Zhuang *et al.*, 2018]. La myélosuppression est généralement observée pendant les six premiers mois de traitement. Elle est plus fréquente chez l'enfant en raison d'une charge tumorale plus élevée au moment du diagnostic par rapport aux adultes. Elle disparaît par la suite en quelques semaines [Suttorp *et al.*, 2018].

Par ailleurs, l'imatinib peut affecter le métabolisme osseux, causer un hyperparathyroïdisme secondaire et entraîner des retards de croissance, particulièrement chez la population pédiatrique [Suttorp *et al.*, 2018]. La toxicité gastro-intestinale, les éruptions cutanées, les crampes musculaires, les douleurs articulaires et la fatigue peuvent également être observées chez les patients sous imatinib et pourraient se résorber avec le temps ou après une pause du traitement [Hochhaus *et al.*, 2020; Suttorp *et al.*, 2018]. Il est à noter que ce qui précède ne représente pas la liste exhaustive des effets indésirables causés par l'imatinib. Cette liste peut être consultée dans la monographie du produit [Santé Canada, 2017].

1.4 Situation actuelle

Selon les membres du comité consultatif, au Québec, le dosage sanguin de l'imatinib et du norimatinib par HPLC-MS/MS est principalement réalisé chez les enfants. Le laboratoire demandeur utilise cette analyse dans la pratique clinique pour les patients pédiatriques de son établissement, tandis que les autres établissements de la province ont recours à des envois hors Québec. Au total, 2, 13 et 5 envois hors Québec ont été répertoriés au cours des trois dernières années.

En l'absence du suivi thérapeutique pharmacologique, les cliniciens consultés soulignent qu'ils se basent sur la réponse clinique pour ajuster la dose d'imatinib. Dans le contexte de la LMC, l'efficacité de l'imatinib est évaluée par la surveillance des niveaux moléculaires du gène de fusion *BCR-ABL1* [Hochhaus *et al.*, 2020]. Selon l'European LeukemiaNet, des analyses *BCR-ABL1* devraient être réalisées à 3, 6 et 12 mois après le début du traitement avec l'imatinib [Hochhaus *et al.*, 2020]. Dans le contexte de la TSGI, l'imagerie médicale serait l'une des options permettant de suivre l'évolution de la tumeur.

Une augmentation de la dose est réalisée de routine en présence d'une réponse sous-optimale à l'imatinib, à moins que le patient ne présente déjà des effets indésirables. Une diminution de la dose est privilégiée en présence de toxicité. Chez l'adulte, de 25 à 35 %

des patients requièrent une diminution de dose ou une pause de traitement en raison des toxicités selon les cliniciens consultés.

1.5 Besoins de santé

Selon la littérature et certains membres du comité consultatif, le suivi thérapeutique de l'imatinib et du norimatinib permettrait d'expliquer certaines réponses sous-optimales ou toxicités inattendues. De l'avis de certains cliniciens consultés, ce besoin se traduit plus particulièrement chez les enfants par une variabilité dans l'exposition à l'imatinib, potentiellement liée à la manipulation de la forme pharmaceutique originale, laquelle est nécessaire pour une préparation magistrale adaptée à la population pédiatrique. Ces cliniciens soulignent également l'intérêt de garder les patients (surtout les enfants) le plus longtemps possible sur l'imatinib afin de retarder le traitement de deuxième intention.

Selon les membres du comité consultatif, le dosage sanguin de l'imatinib et du norimatinib par HPLC-MS/MS pourrait être utile chez les patients avec des variations extrêmes de poids ainsi que chez les sous-populations suivantes :

- Population pédiatrique :
 - les enfants atteints de LLA;
 - les enfants atteints de LMC avec une maladie résiduelle mesurable avant le passage à une autre ligne de traitement;
 - les enfants pour qui l'imatinib n'est ni efficace ni toléré et génère de la toxicité;
 - les enfants pour qui il y aurait un doute quant à l'observance du traitement.
- Population adulte :
 - les personnes ayant des problèmes d'absorption, notamment après une chirurgie gastrique, une chirurgie bariatrique ou toute chirurgie de résection de la TSGI pouvant être associée à une malabsorption;
 - les personnes avec une TSGI sous thérapie adjuvante.

1.6 Constats

- Au Québec, l'imatinib est notamment utilisé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) à chromosome de Philadelphie positif (Ph+) et de la tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI).
- La LMC, la LLA et la TSGI sont des maladies rares. Le pronostic de la LMC est généralement bon, tandis que la survie globale sur trois ans de la LLA demeure à 45 % chez les adultes. La survie à cinq ans pour la TSGI est à 85 % tous stades confondus.
- Les seuils recommandés de concentration plasmatique résiduelle minimale (C_{\min}) de l'imatinib varient pour les patients atteints de LMC et de TSGI. Les seuils repérés n'incluent pas le norimatinib. Aucun seuil de C_{\min} n'a été repéré pour les patients atteints de LLA.
- Plusieurs facteurs, dont le poids, l'âge et le sexe, semblent influencer l'exposition à l'imatinib et contribuent à expliquer la variabilité pharmacocinétique. Des discordances sont toutefois observées entre les études relativement aux facteurs qui influencent significativement cette variabilité.
- L'imatinib peut causer de nombreux effets indésirables, tels que la myélosuppression et l'œdème.
- Selon certains membres du comité consultatif, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait être utilisé chez certaines sous-populations pédiatriques et adultes atteintes de LMC, de TSGI ou de LLA, ou en cas de réponse sous-optimale ou en présence de toxicité inattendue.

2 DIMENSION CLINIQUE

2.1 Validité clinique

La validité clinique d'un test diagnostique fait référence à son aptitude à prédire avec précision et fiabilité le phénotype clinique d'intérêt (performance diagnostique). Elle inclut la sensibilité et la spécificité cliniques, ainsi que les valeurs prédictives positive et négative du test [HAS, 2014].

Au total, sept études présentant des données de validité clinique ont été retenues. Parmi celles-ci, deux études descriptives rétrospectives portent sur le dosage sanguin de l'imatinib et du norimatinib [Liu *et al.*, 2024; Zhuang *et al.*, 2017]. Les cinq autres portent sur le dosage de l'imatinib seul : deux études descriptives rétrospectives, deux études prospectives et une revue systématique avec méta-analyse [Del Rosario Garcia *et al.*, 2023; Teranishi *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2020; Garcia-Ferrer *et al.*, 2019; Demetri *et al.*, 2009]. Ces études présentent des données recueillies auprès de patients atteints de LMC ou de TSGI. Aucune étude menée auprès de patients atteints de LLA n'a été repérée.

2.1.1 Corrélation entre la C_{\min} et la réponse clinique du patient

Cette section présente les résultats de quatre études qui ont évalué la corrélation entre la C_{\min} et la réponse clinique des patients à l'imatinib [Del Rosario Garcia *et al.*, 2023; Teranishi *et al.*, 2023; Garcia-Ferrer *et al.*, 2019; Demetri *et al.*, 2009]. Les principales mesures rapportées sont l'efficacité du traitement évaluée par la réponse moléculaire résiduelle¹, la survie ou le temps sans progression ainsi que l'apparition d'effets indésirables.

2.1.1.1 Réponse moléculaire chez les patients atteints de LMC

Une revue systématique avec méta-analyse et une étude descriptive rétrospective présentent des données de corrélation entre les C_{\min} et la réponse moléculaire chez des patients atteints de LMC ([tableau 2](#)).

La revue systématique de Garcia-Ferrer et ses collaborateurs [2019] a montré une différence significative entre la C_{\min} des patients atteints de LMC ayant obtenu une réponse moléculaire majeure (RMM) par rapport à la C_{\min} de ceux n'ayant pas obtenu de RMM. Selon les auteurs, le suivi thérapeutique pharmacologique pourrait s'avérer utile, sans toutefois être infaillible, pour prédire l'efficacité de l'imatinib dans le contexte de la LMC, avec une valeur seuil de C_{\min} de 1 000 ng/ml, une sensibilité de 0,60 et une spécificité de 0,63.

¹ La réponse moléculaire résiduelle est définie comme la proportion de cellules sanguines contenant l'oncogène *BCR-ABL1* (cellules cancéreuses) estimée à l'aide d'un test quantitatif sensible de transcription inverse de la polymérase en chaîne (qRT-PCR). Une réponse moléculaire majeure (RMM) signifie que le test PCR révèle une réduction de 3 logs ou plus des transcrits *BCR-ABL1* dans le sang par rapport à une lignée de base standardisée (échelle internationale, % IS). Une réponse moléculaire complète (RMC) signifie que le test PCR quantitatif ne révèle aucune trace d'ARN ou d'ADN *BCR-ABL1* dans le sang ($BCR-ABL1 \leq 0,1 \%$) [Clarke *et al.*, 2021; Hochhaus *et al.*, 2020].

L'étude descriptive de Del Rosario Garcia et ses collaborateurs [2023] rapporte aussi des différences significatives du taux de RMM entre les patients atteints de LMC présentant une C_{min} supérieure à des seuils thérapeutiques préétablis par rapport à ceux avec une C_{min} inférieure à ces seuils. Il convient de noter que 3 des 6 patients en deçà du seuil thérapeutique ont atteint une RMM. Cette étude comporte des limites liées à son devis et au faible nombre de patients y étant inclus.

Tableau 2 Corrélation entre la C_{min} et la réponse moléculaire majeure chez les patients atteints de LMC

RÉFÉRENCE, DEVIS, PAYS	POPULATION (dose d'IM, mg/j)	RÉSULTAT CLINIQUE, $C_{min} \pm ET$		VALEUR P
Garcia-ferrer <i>et al.</i> , 2019 <i>Revue systématique avec méta-analyse (28 études incluses)</i> Espagne	4 563 pts (≥ 400)	RMM+ (n = 2 630) 1 193,8 \pm 525,3 ng/ml	RMM- (n = 1 933) 989,6 \pm 483,1 ng/ml	< 0,00001
		C_{min} RMM+ c. C_{min} RMM- : 204,2 ng/ml [IC95 % : 124,7 - 283,8]		
Del Rosario Garcia <i>et al.</i> , 2023 <i>Étude descriptive et multicentrique</i> Espagne	28 pts (200 – 400) Âge moyen : 67,6 ans (36 – 93)	≥ 750 ng/ml (n = 22) : 100 % (22/22) des pts avec RMM+	< 750 ng/ml (n = 6) : 50 % (3/6) des pts avec RMM-	0,0004

Abréviations : C_{min} : concentration plasmatique ou sanguine résiduelle; ET : écart type; IM : imatinib; LMC : leucémie myéloïde chronique; RMM+ : réponse moléculaire majeure atteinte (BCR-ABL1 $\leq 0,1$ %); RMM- : réponse moléculaire majeure non atteinte (BCR-ABL1 > 0,1 %); ng : nanogramme; ml : millilitre; pts : patients.

2.1.1.2 Survie sans progression et temps sans progression chez les patients atteints de tumeur stromale gastro-intestinale

Une étude descriptive rétrospective et un essai clinique de phase II ont rapporté des données de corrélation entre la C_{min} et la survie sans progression (SSP) ou le temps sans progression (TSP) chez les patients atteints de TSGI ([tableau 3](#)) [Teranishi *et al.*, 2023; Demetri *et al.*, 2009].

Teranishi et ses collègues [2023] rapportent une différence significative de la survie sans progression médiane entre les patients atteints de TSGI avec une C_{min} supérieure à 917 ng/ml par rapport à ceux avec une C_{min} inférieure à cette valeur. Cette étude comporte toutefois des limites, dont un devis rétrospectif et le faible nombre de patients inclus ([tableau 3](#)) [Teranishi *et al.*, 2023].

Dans l'essai clinique randomisé de Demetri et ses collaborateurs [2009], la différence des C_{min} des patients avec une réponse complète, partielle ou une maladie stable par rapport à ceux avec une maladie non évaluable ou en progression s'est avérée non significative. Toutefois, une différence significative du temps sans progression a été rapportée entre les patients atteints de TSGI avec une C_{min} supérieure à 1 110 ng/ml par rapport à ceux avec une C_{min} inférieure à cette valeur ([tableau 3](#)).

Tableau 3 Corrélation entre la C_{min} et la survie sans progression chez les patients atteints de TSGI

RÉFÉRENCE, DEVIS, PAYS	POPULATION (dose d'IM, mg/j)	RÉSULTAT CLINIQUE, C_{min}		VALEUR P
Teranishi <i>et al.</i> , 2022 <i>Étude descriptive rétrospective monocentrique</i> Japon	83 pts (≤ 400) Âge médian : 66 ans (27 - 84)	< 917 ng/ml SSP _m : 3,04 ans	> 917 ng/ml SSP _m : 5,90 ans	0,010
Demetri <i>et al.</i> , 2009 <i>Essai clinique de phase II, randomisé, multicentrique, open-label</i> International+	73 pts (400 – 600) Âge médian : 51 ans (25 - 79)	Répondeurs* : 1 446 ng/ml (414 – 3 336) (n = 57)	Non-répondeurs† : 1 155 ng/ml (545 – 4 182) (n = 16)	0,25
		SSP Q1 (< 1 110 ng/ml) : 11,3 mois	SSP Q2 – Q4 (> 1 110 ng/ml) : 30 mois	0,0029

Abréviations : C_{min} : concentration plasmatique ou sanguine résiduelle; IM : imatinib; j : jour; ng : nanogramme; ml : millilitre; pts : patients; s. o. : sans objet; SSP : survie sans progression; SSP_m : survie sans progression (médiane); Q : quartile; TSGI : tumeur stromale gastro-intestinale.

* Patients avec une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable.

† Patients avec une maladie non évaluable ou en progression.

2.1.1.3 Effets indésirables

Leucémie lymphoblastique aigüe

Deux études présentant des données de corrélation entre la C_{min} et la survenue d'effets indésirables chez des patients atteints de LMC ont été retenues ([tableau 4](#)) [Del Rosario Garcia *et al.*, 2023; Garcia-Ferrer *et al.*, 2019].

La méta-analyse de Garcia-Ferrer et ses collaborateurs [2019] n'a pas montré de différence significative entre la C_{min} moyenne des 268 patients présentant des effets indésirables par rapport à celle des 723 patients qui n'en présentaient pas [Garcia-Ferrer *et al.*, 2019].

Dans leur étude observationnelle descriptive, Del Rosario Garcia et ses collaborateurs [2023] rapportent toutefois une proportion de patients avec effets indésirables significativement plus élevée parmi ceux ayant une C_{min} supérieure à 1 500 ng/ml par rapport à ceux avec une C_{min} inférieure à cette valeur. Outre son devis, cette étude comporte des limites, dont le faible nombre de patients (n = 28).

Tableau 4 Corrélation entre la C_{min} de l'imatinib et la survenue d'effets indésirables chez les patients atteints de LMC

RÉFÉRENCE, DEVIS, PAYS	POPULATION (dose d'IM, mg/j)	EFFETS INDÉSIRABLES, C _{min} ± ET		VALEUR P
Garcia-Ferrer <i>et al.</i> , 2019 <i>Revue systématique avec méta-analyse</i> Espagne	991 pts (≥ 400)	EI- 1 183,9 ± 645,6 ng/ml 723 (73 %) pts	EI+ 1 286,2 ± 638,7 ng/ml 268 (27 %) des pts	0,21
Del Rosario Garcia <i>et al.</i> , 2023 <i>Étude observationnelle descriptive et multicentrique</i> Espagne	28 pts (400 : 92,9 % et 200 : 7,1 % des pts) Âge moyen : 67,6 ans (36 – 93)	Nombre de pts avec EI (≤ 1 500 ng/ml) : 1/17 (5,9 %) pts*	Nombre de pts avec EI (> 1 500 ng/ml) : 4/11 (36,4 %) pts [†]	0,039

Abréviations : C_{min} : concentration plasmatique ou sanguine résiduelle; EI- : absence d'effets indésirables; EI+ : présence d'effets indésirables; ET : écart type; IM : imatinib; j : jour; LMC : leucémie myéloïde chronique; ng : nanogramme; ml : millilitre; pts : patients.

* Thrombocytopénie.

† Toxicité sous forme d'éruption cutanée, d'asthénie, de nausées, de vomissements et de diarrhée.

Tumeur stromale gastro-intestinale

Quatre études présentant des données de corrélation entre la C_{min} et la survenue d'effets indésirables chez des patients atteints de TSGI ont été retenues ([tableau 5](#)) [Liu *et al.*, 2024; Teranishi *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2020; Zhuang *et al.*, 2018]. Ces données sont issues d'études observationnelles, à l'exception d'une étude prospective monocentrique incluant 307 patients [Xia *et al.*, 2020].

Une corrélation significative entre les C_{min} d'imatinib élevées et certains effets indésirables (p. ex. œdème, myélosuppression) a été rapportée dans les quatre études, aussi bien avec le dosage de l'imatinib seul que lorsqu'il était couplé au dosage du norimatinib. La C_{min} d'imatinib n'est pas corrélée avec d'autres effets indésirables (p. ex. nausées et vomissements, crampes musculaires). Les résultats étaient contradictoires pour les éruptions cutanées et l'anémie [Liu *et al.*, 2024; Teranishi *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2020; Zhuang *et al.*, 2018].

Selon l'une des études, la probabilité de développer des effets indésirables de grade 3 ou plus augmente significativement uniquement pour une C_{min} de norimatinib élevée en analyse multivariée [Liu *et al.*, 2024].

Tableau 5 Corrélation entre la C_{min} de l'imatinib (et du norimatinib) et la survenue d'effets indésirables chez les patients atteints de TSGI

RÉFÉRENCE, DEVIS, PAYS	POPULATION (dose d'IM, mg/j) INTERVENTION	RÉSULTAT CLINIQUE		VALEUR P
Liu et al., 2024 <i>Étude observationnelle monocentrique</i> Chine	273 pts* Dosage IM + NI Âge moyen : 61,3 ans ± 10,3	Analyse multivariée	IM : corrélation C _{min} avec EI grade ≥ 3† : Estimation‡ = 5,564 [0,6669 – 40,88]	0,0991
			NI : corrélation C _{min} avec EI grade ≥ 3 : Estimation = 4,892 [1,242 – 22,03]	0,0263
Teranishi et al., 2023 <i>Étude observationnelle rétrospective</i> Japon	83 pts (400) Dosage IM Âge médian : 66 ans (27 – 84)	EI- C _{min} : 857 ng/ml [163 – 1 886] (n = 33)	EI+ C _{min} : 1 294 ng/ml [260 – 4 075] (n = 50)	< 0,001
		Œdème-	Œdème+	0,017
		Fatigue-	Fatigue+	0,044
		Éruptions cutanées-	Éruptions cutanées+	0,265
		Anémie-	Anémie+	0,082
		Alopécie-	Alopécie+	0,401
		Xia et al, 2020 <i>Étude prospective monocentrique</i> Chine	307 patients (200 – 800) Dosage IM Âge médian : 56 ans (23 – 80)	Œdème périorbitaire et des membres c. C _{min}
Anémie c. C _{min}		< 0,001		
Éruption cutanée c. C _{min}		0,037		
Leucopénie ou neutropénie c. C _{min}		0,796		
Nausée et vomissements c. C _{min}		0,196		
Diarrhée c. C _{min}		0,847		
Crampes musculaires c. C _{min}		0,366		
Hémorragie sous-conjonctivale c. C _{min}		0,368		
Dysfonctionnement hépatobiliaire c. C _{min}		0,336		
Zhuang et al., 2018 <i>Étude observationnelle rétrospective monocentrique</i> Chine	122 pts (400) Dosage IM + NI Âge médian : 55 ans (18 - 70)	Myélosuppression- IM, C _{min} : 1 327,2 ± 623,4 ng/ml	Myélosuppression+ IM, C _{min} : 1 698,3 ± 598,6 ng/ml	< 0,001
		NI, C _{min} : 206,3 ng/ml	NI, C _{min} : 242,1 ng/ml	0,006
		Rétention d'eau c. C _{min}		n. s.
		Éruption cutanée c. C _{min}		n. s.

Abréviations : C_{min} : concentration plasmatique ou sanguine résiduelle; EI- : absence d'effets indésirables; EI+ : présence d'effets indésirables; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IM : imatinib; j : jour; ml : millilitre; ng : nanogramme; NI : norimatinib; n. s. : non significatif; pts : patients; RC : rapport de côtes.

* 100 mg/jour (n = 1), 200 mg/jour (n = 9), 300 mg/jour (n = 13), 400 mg/jour (n = 294), 500 mg/jour (n = 1), 600 mg/jour (n = 9), 800 mg/jour (n = 1) [Liu et al., 2024].

† Aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 n'a été observé [Liu et al., 2024].

‡ Estimation obtenue par l'analyse de régression logistique multivariée qui évalue la corrélation entre les effets indésirables graves et la C_{min} [Liu et al., 2024].

2.1.2 Constats sur la validité clinique

- La C_{\min} de l'imatinib permettrait de prédire une réponse moléculaire majeure (RMM) avec une sensibilité et une spécificité modérées chez les patients atteints de LMC.
- La C_{\min} de l'imatinib ne permettrait pas de prédire la survenue des effets indésirables chez les personnes atteintes de LMC.
- La capacité de la C_{\min} de l'imatinib à prédire une réponse positive est incertaine pour les patients atteints de TSGI ou de LLA en raison du peu ou de l'absence de données.
- La capacité de la C_{\min} de l'imatinib à prédire des effets indésirables est incertaine pour la LLA étant donné l'absence de données.
- Une corrélation significative existerait entre les C_{\min} élevées du norimatinib et certains effets indésirables graves chez les personnes atteintes de TSGI.
- La validité clinique du dosage du norimatinib demeure incertaine pour la LMC et la LLA en raison du peu de données disponibles.

2.2 Utilité clinique

L'utilité clinique d'un test fait référence à son aptitude à améliorer le devenir clinique des patients en fonction d'évènements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de décision de traitement et de stratégie thérapeutique [HAS, 2014]

Au total, quatre études ont été retenues concernant l'appréciation de l'utilité clinique du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib [Groenland, 2022; Johnson-Ansah *et al.*, 2022; Ijzerman *et al.*, 2020; Lankheet *et al.*, 2017]. Elles présentent des données recueillies auprès de patients atteints de LMC ou de TSGI et concernent la surveillance des niveaux sanguins de l'imatinib seul. Aucune étude menée auprès de patients atteints de LLA ou incluant le dosage du norimatinib n'a été repérée.

2.2.1 Effets du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib sur les décisions cliniques et les résultats de santé des patients

2.2.1.1 Leucémie myéloïde chronique

Une étude prospective randomisée de phase II a comparé la C_{\min} médiane, la RMM et les effets indésirables des patients d'un groupe témoin à ceux de patients ayant bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib sur une période de 12 mois [Johnson-Ansah *et al.*, 2022]. Les principaux résultats sont présentés au [tableau 6](#).

Dans le groupe de patients avec un suivi thérapeutique pharmacologique, la dose journalière d'imatinib est passée de 400 mg à 603 mg en moyenne par patient. Cet ajustement de la dose guidé par le suivi thérapeutique pharmacologique a permis d'augmenter la C_{\min} médiane de 602 ng/ml à 970 ng/ml. Cela s'est traduit par une différence significative de la proportion de patients avec une RMM+ après 12 mois, soit 67 % comparativement à 39 % dans le groupe témoin ($p = 0,017$).

Par ailleurs, bien que moins d'effets indésirables aient été rapportés dans le groupe témoin, aucune différence significative n'a été observée dans la survenue des effets indésirables de grades 3 et 4 entre les deux groupes [Johnson-Ansah *et al.*, 2022].

Tableau 6 Effets du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib sur les décisions cliniques et la condition clinique de patients atteints de LMC

RÉFÉRENCE, DEVIS, PAYS	POPULATION (dose d'IM, mg/j)	RÉSULTATS D'INTÉRÊT	VALEUR P
Johnson-Ansah <i>et al.</i> , 2022 <i>Étude prospective de phase II</i> France	86 pts Groupe STP : 43 pts (400 – 800) Groupe témoin : 43 pts (400) Âge : 64 ans (27 – 87)	Groupe STP : ajustement de la dose d'IM après 12 mois (de 400 à une moyenne de 603 mg/j)	s. o.
		Amélioration de la C_{\min} :	s. o.
		C_{\min} initiale, médiane [IC95 %] : STP = 602 ng/ml, 546 – 672 Témoin = 651 ng/ml, 558 – 786	
		C_{\min} à 12 mois, médiane [IC95 %] : STP = 971 ng/ml [830 – 1 242] Témoin = 639 ng/ml [494 – 729]	
		RMM+ à 12 mois, % [IC95 %] : STP = 67 % [51 – 81] Témoin = 39 % [24 – 55]	0,017
Effets indésirables, N (grades 3 - 4, N) STP = 95 (15) Témoin = 69 (13)	s. o.		

Abréviations : c. : contre; C_{\min} : concentration plasmatique résiduelle minimale; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; j : jour; LCM : leucémie myéloïde chronique; n. s. : non significatif; RMM : réponse moléculaire majeure; s. o. : sans objet; STP : suivi thérapeutique pharmacologique.

2.2.1.2 Tumeur stromale gastro-intestinale

Une étude prospective multicentrique et deux études de cohorte rétrospectives présentant des données relatives à l'utilité clinique du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib chez des patients atteints de TSGI ont été retenues [Groenland, 2022; Ijzerman *et al.*, 2020; Lankheet *et al.*, 2017]. Les principaux résultats sont présentés au [tableau 7](#).

Dans ces études, qui incluent de 70 à 170 patients atteints de TSGI, entre 60 % et 82 % de ceux-ci avaient des C_{\min} d'imatinib à l'extérieur de la fenêtre thérapeutique prédéfinie. Parmi ceux ayant bénéficié d'un ajustement de la dose guidé par le suivi thérapeutique pharmacologique, entre 63 % et 95 % ont atteint des C_{\min} dans la fenêtre d'efficacité définie [Groenland, 2022; Ijzerman *et al.*, 2020; Lankheet *et al.*, 2017]. Dans leur étude rétrospective, Ijzerman et ses collaborateurs [2020] rapportent d'ailleurs une différence significative ($p < 0,001$) des C_{\min} avant et après ajustement de la dose d'imatinib guidé par le suivi thérapeutique pharmacologique. Toutefois, aucune différence significative de la survie médiane sans progression n'a été observée entre les patients ayant bénéficié d'un ajustement de la dose par rapport à ceux qui n'en ont pas bénéficié [Ijzerman *et al.*, 2020].

Dans ces études, les raisons pour lesquelles l'ajustement de dose guidé par le suivi thérapeutique pharmacologique n'a pas été effectué chez certains patients avec une C_{\min} sous-optimale incluent, entre autres, la présence d'effets indésirables aux doses journalières standards, l'intolérance potentielle à l'imatinib, l'évaluation de l'efficacité du traitement sur la base de l'imagerie et le manque de preuves en faveur de doses d'imatinib plus élevées pour la TSGI en contexte adjuvant [Groenland, 2022; Ijzerman *et al.*, 2020; Lankheet *et al.*, 2017].

L'interprétation des résultats est limitée en raison des devis des études, particulièrement celles qui sont des études observationnelles rétrospectives, du faible nombre de patients inclus et de l'absence de données sur le norimatinib.

Tableau 7 Effets du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib sur les décisions cliniques et les résultats de santé de patients atteints de TSGI

RÉFÉRENCE, DEVIS, PAYS	POPULATION (dose d'IM, mg/j)	RÉSULTATS D'INTÉRÊT	VALEUR P
Groenland <i>et al.</i> , 2022 <i>Étude cohorte prospective multicentrique</i> Pays-Bas	103 pts Âge moyen* : 63,8 ans (s. o.)	Patients sous-exposés : 84/103 pts (81,6 %) Intervention guidée par le STP : 51/84 (60,7 %) Succès de l'ajustement† : 35/50 (70,0 %) et ↓ 39 % des pts sous-exposés Méta-analyse par graphique en forêt : 0,56 (0,42 – 0,72) en faveur du dosage guidé par STP en augmentant la dose d'IM pour les patients sous-exposés. (n = 91)	s. o.
Ijzerman <i>et al.</i> , 2020 <i>Étude de cohorte rétrospective</i> Pays-Bas	169 pts Âge médian : 63 ans (53 – 70) (400)	C _{min} < 1 100 ng/ml : 126/169 patients (75 %) Ajustement de dose = 78/126 (62 %) Succès‡ : 49/78 (63 %) Passage de C _{min} médiane 864 ng/ml [698 – 1 089]§ à 1 198 ng/ml [1 081 – 1 428]	< 0,001
		SSP _m (32/69) : 31 mois (IC95 % : 24,6 – 37,4) SSP _m des pts avec STP c. SSP _m des pts sans STP	0,149
Lankheet <i>et al.</i> , 2017 <i>Étude de cohorte rétrospective</i> Angleterre	70 pts (1 cas de LLA et 1 cas de LMC) Âge médian : 63 ans (8 – 94) (200 à 400 mg/j)	Proposition d'ajustement des doses : 43/70 (61,4 %) Ajustement de dose guidé par STP : 20/43 (46,5 %) C _{min} adéquate après intervention : 19/20 (95,0 %) C _{min} insuffisante malgré l'intervention : 1/20 (5 %)	s. o.

Abréviations : c. : contre; C_{min} : concentration plasmatique résiduelle minimale; LMC : leucémie myéloïde chronique; n. s. : non significatif; RMM : réponse moléculaire majeure; s. o. : sans objet; SSP : survie sans progression; SSP_m : survie sans progression médiane; STP : suivi thérapeutique pharmacologique; TSGI : tumeur stromale gastro-intestinale.

* De tous les patients évalués, tous les ITK (n = 552); l'âge moyen des patients prenant de l'imatinib seulement n'est pas mentionné.

† Les interventions guidées par la pharmacocinétique étaient considérées comme réussies si la C_{min} médiane après l'intervention était supérieure à la cible TDM prédéfinie et si aucune réduction de dose due à la toxicité n'était nécessaire dans le mois suivant.

‡ Les augmentations de dose étaient considérées comme réussies si la C_{min} médiane à la dose augmentée était ≥ 1 100 ng/ml et si le patient tolérait cette dose pendant au moins six mois.

§ Intervalle interquartile.

|| Soixante-neuf patients porteurs d'une mutation de l'exon 11 de KIT ont reçu de l'imatinib à titre palliatif, et 32 d'entre eux (46 %) ont présenté une progression de la maladie.

2.2.2 Perspective des membres du comité consultatif

Outre l'optimisation de la réponse thérapeutique et la minimisation des effets indésirables, certains membres du comité consultatif soulignent que les résultats du suivi thérapeutique pharmacologique pourraient permettre de discriminer les vrais cas de résistance au traitement des cas d'exposition sous-optimale. Une résistance ou une intolérance à l'imatinib serait observée chez environ 50 % des patients selon eux.

Certains cliniciens consultés soulignent que dans les cas de la LLA, une maladie à évolution rapide, il est opportun d'atteindre les concentrations efficaces de l'imatinib rapidement, plutôt que d'attendre l'évaluation de la réponse pour déterminer si le traitement fonctionne. Le dosage serait donc d'intérêt particulier dans ce contexte.

D'autres membres soulignent que certains cliniciens pourraient être réticents à utiliser cette analyse en raison des études rétrospectives et des données souvent de faible qualité appuyant l'utilité du dosage sanguin de l'imatinib.

2.2.3 Nombre de dosages par patient

Selon certains membres du comité consultatif, un total de 2 à 4 dosages de l'imatinib et de son métabolite actif par patient atteint de LLA ou de LMC serait envisageable. En pédiatrie, chez les patients atteints de LLA, de 1 à 2 dosages seraient réalisés durant la phase d'induction de la maladie et, par la suite, de 1 à 2 dosages seraient effectués par année durant la phase de maintien. D'autres membres soulignent toutefois que le dosage pourrait être réalisé tous les trois mois en phase d'induction de la maladie et ne serait plus nécessaire en phase de maintien lorsque la dose optimale pour le patient est connue.

Selon certains membres du comité consultatif, un seul dosage pourrait être réalisé chez certains patients atteints de TSGL. Il ne serait pas répété d'emblée si le premier dosage est dans la cible escomptée. Ils précisent que les raisons justifiant de répéter un dosage seraient un changement apporté au traitement, la présence ou la suspicion d'interactions médicamenteuses ou l'apparition d'une nouvelle toxicité. Dans cet ordre d'idées, Liu et ses collaborateurs [2024] indiquent que, si la C_{\min} est supérieure à 1 100 ng/ml chez un patient avec une TSGL, sans toutefois causer d'effets indésirables évidents, le dosage de l'imatinib et de son métabolite actif ne devrait être réalisé qu'une seule fois [Liu *et al.*, 2024].

2.2.4 Constats sur l'utilité clinique

- En contexte de LMC et de TSGL, le suivi thérapeutique pharmacologique permet d'augmenter les niveaux sanguins d'imatinib chez les patients avec une C_{\min} sous-optimale.
- Le suivi thérapeutique pharmacologique favorise l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM) chez les personnes atteintes de LMC.
- Chez les patients atteints de LMC, l'effet du suivi thérapeutique pharmacologique sur la survenue des effets indésirables ou sur la diminution de leur gravité s'avère non significatif.
- Chez les patients atteints de TSGL, l'effet du suivi thérapeutique pharmacologique sur la survenue des effets indésirables demeure incertain.
- L'utilité clinique du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib demeure incertaine en contexte de LLA en raison de l'absence de données.
- L'utilité du suivi des niveaux du norimatinib est incertaine en raison de l'absence de données.
- Selon certains cliniciens consultés, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait permettre de discriminer les vrais cas de résistance des cas d'exposition sous-optimale.
- Selon certains cliniciens consultés, le suivi thérapeutique pharmacologique précoce de l'imatinib serait utile en contexte de LLA étant donné l'évolution rapide de la maladie et les délais associés à l'évaluation de la réponse clinique.
- Le nombre de dosages à effectuer chez un patient demeure incertain et pourrait varier selon le contexte clinique.

3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

3.1 Impacts organisationnels

Les impacts organisationnels engendrés par l'implantation de l'analyse au Québec seraient mineurs selon les membres du comité consultatif. Ces impacts comprennent entre autres une réorganisation de la trajectoire des échantillons envoyés hors Québec et le développement d'une nouvelle offre d'analyses de laboratoire. À ce propos, les membres du comité consultatif sont en faveur d'une désignation suprarégionale. Selon eux, un laboratoire est suffisant pour répondre aux besoins de la province en raison du faible nombre de demandes attendues.

Le laboratoire demandeur détient les équipements et les ressources humaines nécessaires à la réalisation de l'analyse. Toutefois, la disponibilité des ressources qualifiées demeure un enjeu pour l'ensemble des laboratoires du Québec, comme l'ont mentionné les membres du comité consultatif.

3.2 Temps de réponse

Selon le laboratoire demandeur, l'analyse pourrait être réalisée en sept jours suivant la réception de l'échantillon plasmatique. Ce temps de réponse est cliniquement acceptable selon les membres du comité consultatif.

3.3 Interprétation et appropriation des résultats de l'analyse

La littérature consultée suggère que le résultat du dosage de l'imatinib et du norimatinib soit transmis aux pharmaciens d'établissement qui sont ensuite en mesure de proposer un ajustement à l'oncologue, le cas échéant [Westerdijk *et al.*, 2023]. Certains membres du comité consultatif soulignent qu'au Québec, la responsabilité de proposer des mesures d'ajustement de doses reste à déterminer (médecin traitant, médecin de laboratoire responsable de l'analyse ou pharmacien). Certains des cliniciens consultés, qui ont recours à des dosages de médicaments en oncologie, ont rapporté que l'ajustement est fait conjointement par le pharmacien et le médecin traitant dans leur centre. Selon les membres du comité consultatif, l'ajustement de la dose en fonction du niveau d'exposition de l'imatinib peut nécessiter une approche multidisciplinaire qui implique le clinicien traitant, le pharmacien d'établissement et le pharmacologue ou le médecin biochimiste responsable de l'analyse.

Par ailleurs, les membres du comité consultatif ont souligné que les cliniciens ayant recours à ce type d'analyse ont généralement l'expertise requise pour en faire l'interprétation et ajuster le traitement en conséquence.

3.4 Trajectoire de soins des patients

Selon certains membres du comité consultatif, le parcours propre à chaque patient pourrait être modifié par l'ajustement des doses d'imatinib, notamment en réduisant les effets indésirables et les risques de toxicité, ce qui pourrait permettre d'éviter des consultations médicales. Le maintien de niveaux sanguins efficaces d'imatinib pourrait également retarder ou éviter des traitements de deuxième intention ou plus, lesquels sont parfois moins bien tolérés, particulièrement en contexte pédiatrique, ou plus coûteux et invasifs comme la greffe de moelle osseuse ou les thérapies de cellules CAR-T pour les patients atteints de LLA, entre autres.

Constats

- Le dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif pourrait être réalisé en sept jours suivant la réception de l'échantillon plasmatique, ce qui est cliniquement acceptable selon les cliniciens consultés.
- Les résultats de l'analyse pourraient modifier le parcours de soins de certains patients.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

4.1 Recommandations d'agences et de groupes d'experts sur le dosage sanguin de l'imatinib et du norimatinib par HPLC-MS/MS

L'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) recommande le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib seul chez les patients atteints de LMC (recommandation sans équivoque) ou de TSGI (recommandation forte), et ce, dans le but de réduire la variabilité pharmacologique, d'améliorer l'efficacité du traitement et d'en évaluer l'observance. L'IATDMCT est toutefois réticente face à l'utilisation routinière du dosage sanguin de l'imatinib et du norimatinib. Elle reconnaît cependant que cette analyse serait possiblement d'intérêt chez certaines personnes pour qui la surveillance de la concentration totale de l'imatinib seul dans le plasma ne se serait pas avérée utile [Clarke *et al.*, 2021].

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) mentionne que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait servir à vérifier l'observance au traitement, bien qu'il souligne le manque de preuves scientifiques concernant les effets de l'ajustement du traitement en fonction des niveaux plasmatiques d'imatinib sur les résultats thérapeutiques [NCCN, 2024].

Dans la dernière parution des lignes directrices du regroupement constitué par la European Society for Medical Oncology (ESMO), le European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) et le European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes (GENTURIS), l'utilisation du dosage plasmatique de l'imatinib est mentionnée en contexte de polypharmacie avec un risque majeur d'interactions médicamenteuses ou après des résections chirurgicales antérieures pouvant entraîner une diminution des niveaux plasmatiques de l'imatinib. De plus, ce regroupement souligne la pertinence de l'utilisation du dosage plasmatique de l'imatinib en cas de toxicités inattendues ou de réponse non optimale chez les génotypes sensibles [Casali *et al.* 2022].

4.2 Contexte social

Selon certains membres du comité consultatif, le dosage sanguin de l'imatinib et du norimatinib devrait être publicisé et accessible pour favoriser son utilisation par les cliniciens.

Selon la littérature consultée, certains cliniciens pourraient également présenter une réticence à déroger des guides de pratique clinique qui n'incluent pas le suivi thérapeutique pharmacologique. De la confusion quant aux décisions thérapeutiques est également possible lorsqu'une diminution de la dose d'imatinib est recommandée sur la base d'une C_{\min} élevée, mais en l'absence d'effets indésirables [Westerdijk *et al.*, 2023].

La littérature rapporte également que l'ajustement perpétuel des doses d'imatinib pourrait créer de la confusion chez certains patients [Westerdijk *et al.*, 2023]. À l'inverse, ceux qui sont bien renseignés sur les avantages du suivi thérapeutique pharmacologique pourraient se sentir apaisés en sachant que la dose optimale leur est administrée [Flynn *et al.*, 2024; Westerdijk *et al.*, 2023].

4.3 Constat

- Quelques sociétés savantes reconnaissent que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib et du norimatinib pourrait être d'intérêt chez certaines sous-populations ou dans des contextes cliniques particuliers.

5 DIMENSION ÉCONOMIQUE

5.1 Efficience

L'évaluation par l'INESSS de l'efficience du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib par rapport à l'absence d'un tel suivi repose principalement sur des analyses coût-utilité publiées dans la documentation scientifique.

5.1.1 Évaluation de l'efficience – revue de la documentation scientifique

L'INESSS a recensé trois études évaluant l'efficience du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib par rapport à l'absence d'un tel suivi chez des patients traités avec de l'imatinib, soit :

- deux analyses coût-utilité relatives à la LMC [Conti *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2019; Zuidema *et al.*, 2019];
- une analyse coût-utilité relative aux TSGI métastatiques ou non résécables [Zuidema *et al.*, 2019].

Aucune étude portant sur la LLA n'a été repérée.

Une brève synthèse narrative et une évaluation de la pertinence de ces études sont présentées ci-dessous. Les principales caractéristiques de ces trois études ainsi que les résultats sont présentés plus en détail au tableau H-1 de l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

5.1.1.1 Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Le modèle de Markov retenu dans les deux études s'appuie sur les travaux de Padula et ses collaborateurs [2016] et la majorité des intrants cliniques et économiques proviennent de la documentation scientifique antérieurement publiée. Ces deux analyses coûts-utilité ont déterminé que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib serait une stratégie coût-efficace comparativement à l'administration de l'imatinib en l'absence d'un tel suivi. En effet, Conti et ses collaborateurs [2021] rapportent que le suivi thérapeutique pharmacologique serait une stratégie dominante, c'est-à-dire qu'elle permettrait une réduction des coûts et un gain de bénéfices de santé (en années de vies ajustées par la qualité [AVAQ]). L'étude de Kim et ses collaborateurs [2019] estime un ratio coût-utilité incrémental de 43 527 \$/AVAQ². Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste ont montré que 88 % des itérations du modèle favorisaient le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib. En revanche, ce n'était pas le cas lorsque l'administration d'imatinib était réalisée sans un tel suivi dont la propension à payer avait été prédéterminée à 142 946 \$/AVAQ².

² Les ratios coût-efficacité incrémentaux ont été convertis en dollars canadiens de 2024 selon la parité du pouvoir d'achat par l'outil de conversion de l'OCDE [OCDE, 2024] et ajustés à l'inflation selon la feuille de calcul de l'inflation de la Banque du Canada [Banque du Canada, 2024].

5.1.1.2 Tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI)

Le modèle de survie partitionnée retenu est informé par des intrants cliniques et économiques provenant de la documentation scientifique publiée. Cette analyse coût-efficacité a déterminé que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib serait coût-efficace par rapport à l'administration d'imatinib en l'absence d'un tel suivi chez les patients atteints de TSGI. Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste ont montré que 100 % des itérations du modèle favorisaient le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib par rapport à l'administration d'imatinib sans un tel suivi, avec une propension à payer prédéterminée de 75 132 \$/AVAQ³.

5.1.2 Transférabilité au système de santé québécois

Selon les consultations menées par l'INESSS, les États-Unis et les Pays-Bas, soit les pays pour lesquels la perspective du système de santé a été retenue dans les études recensées, ont une pratique clinique comparable à celle du Québec, notamment quant aux algorithmes de traitements. Toutefois, ces trois études sont difficilement généralisables à la pratique clinique québécoise pour plusieurs raisons :

- Les cliniciens consultés rapportent un intérêt marqué pour l'utilisation du test proposé chez les patients pédiatriques, et particulièrement chez ceux atteints de LMC et de LLA. Or, aucune des études d'efficacité retenues n'a été réalisée chez une population pédiatrique ou chez des patients atteints de LLA.
- Les études retenues ne précisent pas si le test a été utilisé chez tous les patients traités avec l'imatinib ou non. Les experts consultés proposent d'en faire l'usage spécifiquement chez les populations détaillées à la [section 1.5](#).
- Aucune des études retenues ne précise si le dosage du métabolite actif est réalisé en plus de celui de l'imatinib. Soulignons que ce métabolite pourrait représenter de 5 à 35 % de la concentration plasmatique totale de l'imatinib, comme mentionné à la [section 1.2.1](#).
- De l'incertitude subsiste par rapport aux coûts, particulièrement ceux des médicaments, du suivi thérapeutique pharmacologique et du parcours de soins considéré.

5.1.3 Évaluation de l'efficacité – INESSS

Malgré les limites et les incertitudes présentées précédemment, l'ajout au *Répertoire* du suivi thérapeutique de l'imatinib et de son métabolite pourrait être coût-efficace. Pour l'ensemble de ces raisons et dans un souci d'utilisation judicieuse de ses ressources, l'INESSS n'a pas réalisé de modélisation économique *de novo*.

³ Les ratios coût-efficacité incrémentaux ont été convertis en dollars canadiens de 2024 selon la parité du pouvoir d'achat par l'outil de conversion de l'OCDE [OCDE, 2024] et ajustés à l'inflation selon la feuille de calcul de l'inflation de la Banque du Canada [Banque du Canada, 2024].

5.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'introduction potentielle au *Répertoire* du dosage de l'imatinib et de son métabolite actif par HPLC-MS/MS a été réalisée. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois advenant une implantation suprarégionale du test à l'étude.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test permettant le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib et de son métabolite actif n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) le scénario selon lequel il est introduit au *Répertoire*.

Les analyses reposent notamment sur des données tirées de la littérature ainsi que la consultation de cliniciens impliqués dans le suivi des patients recevant un traitement d'imatinib pour les indications d'intérêt. Les principaux intrants cliniques et économiques utilisés dans l'analyse sont présentés dans le [tableau 8](#).

Tableau 8 Intrants cliniques et économiques

Intrant	Valeur	Source
Nombre d'envois hors Québec	7*	Données du MSSS
Nombre d'analyses projetées par année [†]	75, 85 et 100	Perspectives des cliniciens consultés
Proportion d'analyses provenant d'autres grappes	20 %	Perspectives des cliniciens consultés
Coûts		
STP imatinib (VP)	119,64 \$	Établissement demandeur, Répertoire , données du MSSS et de la RAMQ
Envoi intergrappe (VP)	4,40 \$	
Envoi hors Québec (VP)	112,00 \$	
STP imatinib envoyé hors Québec	173,26 \$	
Prix imatinib 100 mg (PPB)	5,20 \$	
Prix imatinib 400 mg (PPB)	20,83 \$	

MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; PPB : prix le plus bas; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; STP : suivi thérapeutique pharmacologique; VP : valeur pondérée.

* Selon le registre des envois hors Québec du MSSS, 2 analyses ont été réalisées en 2021-2022, 13 en 2022-2023 et 5 en 2023-2024. Une moyenne de sept analyses par année a donc été considérée pour les trois années de l'horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire.

[†] Selon les cliniciens consultés, il est anticipé qu'environ trois dosages (deux à quatre) de l'imatinib et de son métabolite actif par année pourraient être effectués chez les patients pédiatriques atteints de LLA, particulièrement durant la phase de consolidation de la maladie, et un dosage par année serait réalisé par la suite durant la phase de maintien. Chez les patients atteints de LMC, le nombre de tests à effectuer serait moindre puisqu'il s'agit d'une maladie dont l'évolution est plus lente que celle de la LLA et que le marqueur cytogénétique est un bon indicateur de l'efficacité du traitement. Chez les patients atteints de TSGI, notamment ceux qui reçoivent l'imatinib en traitement adjuvant, le nombre de tests à réaliser serait plus faible.

Aucun coût supplémentaire n'a été considéré pour l'achat d'équipement ou pour l'embauche de ressources humaines affectées à la réalisation de l'analyse. Plus de détails sont disponibles dans la section sur la dimension organisationnelle.

5.2.1 Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 9](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment le nombre d'analyses anticipées et la valeur pondérée du test.

Tableau 9 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire du test permettant le dosage de l'imatinib et de son métabolite actif

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout au Répertoire				
Nombre d'analyses réalisées au Québec*	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Envois hors Québec	7	7	7	21
Coûts†	2 038 \$	2 038 \$	2 038 \$	6 114 \$
Nouveau scénario : ajout au Répertoire du dosage de l'imatinib et de son métabolite actif				
Nombre d'analyses réalisées au Québec	75	85	100	260
Coûts†	9 039 \$	10 244 \$	12 052 \$	31 335 \$
Impact net‡	7 001 \$	8 206 \$	10 014 \$	25 221 \$
Analyses de sensibilité**	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			13 977 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			38 953 \$

* Les suivis thérapeutiques pharmacologiques de l'imatinib et de son métabolite actif sont actuellement réalisés par le laboratoire soutenant la demande d'introduction au *Répertoire*. Toutefois, les coûts qu'ils génèrent sont assumés par ce dernier.

† Ces coûts incluent les coûts en analyses ainsi que les coûts de transport hors Québec (pour le scénario *statu quo*) et intergrappe (pour le nouveau scénario)

‡ 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 suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib et de son métabolite actif au *Répertoire* pourrait entraîner des coûts d'environ 25 000 \$ au cours des trois premières années. Il est estimé que 260 tests seront effectués durant cette période. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net lié à l'introduction du test au *Répertoire* pourrait varier de 14 000 \$ à 39 000 \$ sur trois ans.

En considérant le régime posologique recommandé dans la monographie de produit de Santé Canada, le coût d'un traitement mensuel d'imatinib varie de 625 \$ (à raison de 400 mg/j) à 1 250 \$ (à raison de 800 mg/j), en excluant les honoraires des pharmaciens. Toutefois, considérant les données cliniques disponibles, il est difficile d'établir une tendance claire quant à l'effet du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib et de son métabolite actif sur la quantité précise de médicaments administrés (à la hausse ou à la baisse) par patient.

À titre informatif, selon les statistiques de facturation de la RAMQ, le coût total en imatinib incluant les frais de médicament et de service était de près de 7 M\$ pour 686 bénéficiaires distincts en 2023. Selon les consultations menées auprès des cliniciens impliqués dans le parcours de soins des patients recevant de l'imatinib, il semble que plusieurs patients pédiatriques, notamment ceux atteints de LLA, le reçoivent par l'intermédiaire de la pharmacie de l'hôpital. Notons que les statistiques de facturation de la RAMQ ne permettent pas de déterminer ces coûts en médicament ou ceux des patients assurés par un régime privé d'assurance médicaments.

Enfin, rappelons que le fait de maintenir un patient sous imatinib permet de retarder le recours à des traitements de deuxième et de troisième intention, dont le profil d'innocuité peut être plus défavorable et les coûts, plus élevés. Il est toutefois difficile de quantifier l'ampleur des économies potentielles qui seraient liées à un ajustement de dose de l'imatinib ou à un report des traitements de deuxième et de troisième intention.

5.3 Constats

- Les études d'efficacité retenues relatives à la LMC et à la TSGI suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait être une stratégie coût-efficace par rapport à son administration sans un tel suivi.
- Aucune étude d'efficacité traitant à la fois de l'imatinib et du norimatinib ou concernant la population atteinte de LLA n'a été repérée.
- L'impact budgétaire net de l'introduction du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib au *Répertoire* est faible, soit d'environ 25 000 \$ pour les trois premières années.
- La transposabilité des résultats des études d'efficacité au contexte québécois est incertaine.
- L'effet de ce test sur les coûts en médicaments (à la hausse ou à la baisse) est incertain. Il pourrait permettre de retarder l'administration de traitements plus dispendieux et plus toxiques.

CONSTATS ET INCERTITUDES

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

	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> • Au Québec, l'imatinib est notamment utilisé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC), de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) à chromosome de Philadelphie positif (Ph+) et de la tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI). • La LMC, la LLA et la TSGI sont des maladies rares. Le pronostic de la LMC est généralement bon, tandis que la survie globale sur trois ans de la LLA demeure à 45 % chez les adultes. La survie à cinq ans pour la TSGI est à 85 % tous stades confondus. • L'imatinib est reconnu pour causer de nombreux effets indésirables, tels que la myélosuppression et l'œdème. • Selon certains membres du comité consultatif, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait être utilisé chez certaines sous-populations pédiatriques et adultes atteintes de LMC, de TSGI ou de LLA, ou en cas de réponse sous-optimale ou en présence de toxicité inattendue. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les seuils visés de concentration plasmatique résiduelle minimale (C_{min}) de l'imatinib varient pour les patients atteints de LMC et de TSGI. Aucun seuil de la C_{min} n'a été repéré pour les patients atteints de LLA. • Plusieurs facteurs semblent influencer l'exposition à l'imatinib et contribuent à expliquer la variabilité pharmacocinétique, dont le poids, l'âge et le sexe. Des discordances sont toutefois observées entre les études relativement aux facteurs qui influencent significativement cette variabilité.

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	<p><i>Validité clinique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La C_{min} de l'imatinib permettrait de prédire une réponse moléculaire majeure (RMM) avec une sensibilité et une spécificité modérées chez les patients atteints de LMC. • La C_{min} de l'imatinib ne permettrait pas de prédire la survenue des effets indésirables chez les personnes atteintes de LMC. • Une corrélation significative existerait entre les C_{min} élevées du norimatinib et certains effets indésirables graves chez les personnes atteintes de TSGL. <p><i>Utilité clinique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • En contexte de LMC et de TSGL, le suivi thérapeutique pharmacologique permet d'augmenter les niveaux sanguins d'imatinib chez les patients avec une C_{min} sous-optimale. • Le suivi thérapeutique pharmacologique favorise l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM) chez les personnes atteintes de LMC. • L'effet du suivi thérapeutique pharmacologique sur la survenue des effets indésirables ou sur la diminution de leur gravité s'avère non significatif chez les patients atteints de LMC. • Selon certains cliniciens consultés, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait permettre de discriminer les vrais cas de résistance des cas d'exposition sous-optimale. • Selon certains cliniciens consultés, le suivi thérapeutique pharmacologique précoce de l'imatinib pourrait être utile en contexte de LLA étant donné l'évolution rapide de la maladie et les délais associés à l'évaluation de la réponse clinique. 	<p><i>Validité clinique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité de la C_{min} de l'imatinib à prédire une réponse positive est incertaine pour les patients atteints de TSGL ou de LLA en raison du peu ou de l'absence de données disponibles. • La capacité de la C_{min} de l'imatinib à prédire des effets indésirables est incertaine pour la LLA étant donné l'absence de données. • La validité clinique du dosage du norimatinib demeure incertaine pour la LMC et la LLA en raison du peu de données disponibles. <p><i>Utilité clinique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'utilité clinique du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib demeure incertaine en contexte de LLA en raison de l'absence de données. • L'utilité du suivi des niveaux du norimatinib est incertaine en raison de l'absence de données. • Chez les patients atteints de TSGL, l'effet du suivi thérapeutique pharmacologique sur l'innocuité demeure incertain. • Le nombre de dosages sanguins de l'imatinib et du norimatinib à effectuer chez un patient demeure incertain et pourrait varier selon le contexte clinique.
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> • L'analyse pourrait être réalisée en sept jours suivant la réception de l'échantillon sanguin, ce qui est cliniquement acceptable selon les cliniciens consultés. • Les résultats de l'analyse pourraient modifier le parcours de soins de certains patients. 	Sans objet

	CONSTATS	INCERTITUDES
SOCIOCULTURELLE	<ul style="list-style-type: none"> • Quelques sociétés savantes reconnaissent que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib et du norimatinib pourrait être d'intérêt chez certaines sous-populations ou dans des contextes cliniques particuliers. 	Sans objet
ÉCONOMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Les études d'efficacité retenues relatives à la LMC et à la TSGI suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib pourrait être une stratégie coût-efficace par rapport à son administration sans un tel suivi. • Aucune étude d'efficacité traitant à la fois de l'imatinib et du norimatinib ou concernant la population atteinte de LLA n'a été repérée. • L'impact budgétaire net de l'introduction du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib au <i>Répertoire</i> est faible, soit d'environ 25 000 \$ pour les trois premières années. 	<ul style="list-style-type: none"> • La transposabilité des résultats des études d'efficacité au contexte québécois est incertaine. • L'effet du suivi thérapeutique pharmacologique de l'imatinib sur les coûts en médicaments est empreint d'incertitudes.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

Les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) de l'INESSS reconnaissent le caractère innovant du dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) chez certains patients.

- Comme l'imatinib est associé à des variabilités pharmacocinétiques interindividuelles, certains patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), de tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) présentent une réponse sous-optimale ou une toxicité aux doses journalières recommandées.
- Malgré les incertitudes concernant sa validité et son utilité clinique, le dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif pourrait permettre de personnaliser la dose et d'optimiser le parcours de soins de certains patients atteints de LMC ou de TSGI.
- La LLA est une maladie rare à progression rapide qui touche plus particulièrement les enfants. Le dosage de l'imatinib et de son métabolite actif présente un potentiel de valeur dans ce contexte, malgré l'absence d'étude clinique.
- Les coûts associés à la réalisation du dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par HPLC-MS/MS sont abordables compte tenu des potentiels avantages liés à la disponibilité de cette analyse au Québec.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif par HPLC-MS/MS au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Précisions accompagnant la recommandation

- Dans une perspective de création de valeur pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), de tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et pour le système de santé, l'INESSS précise que le dosage de l'imatinib et de son métabolite actif devrait être utilisé dans les contextes suivants :
 - en cas de réponse clinique sous-optimale inexplicquée ou de toxicité inattendue à l'imatinib;
 - en contexte de polypharmacie avec un risque d'interactions médicamenteuses.
- L'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

Considérant les incertitudes soulevées lors des délibérations, les membres du CDP-ADD ont mentionné l'intérêt de mettre en place une collecte et une analyse des données prospectives cliniques issues du dosage sanguin de l'imatinib et de son métabolite actif, notamment chez les patients atteints de LLA.

RÉFÉRENCES

- American Cancer Society (ACS). Survival Rates for gastrointestinal stromal tumors. Atlanta, GA : ACS; 2023 (consulté le January 29th, 2025).
- Belsey SL, Ireland R, Lang K, Kizilors A, Ho A, Mufti GJ, et al. Women Administered Standard Dose Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia Have Higher Dose-Adjusted Plasma Imatinib and Norimatinib Concentrations Than Men. *Ther Drug Monit* 2017;39(5):499-504.
- Buhl Rasmussen AS, Andersen CL, Weimann A, Yang T, Tron C, Gandemer V, et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib - how far are we in the leukemia setting? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2024;17(3):225-34.
- Casali PGB, J. Y.; Abecassis, N.; Bajpai, J.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Bonvalot, S.; , Boukovinas, I.; et Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *European society for medical oncology* 2022;33(1):20-33.
- Clarke WA, Chatelut E, Fotoohi AK, Larson RA, Martin JH, Mathijssen RHJ, Salamone SJ. Therapeutic drug monitoring in oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology consensus guidelines for imatinib therapy. *European Journal of Cancer* 2021;157:428-40.
- Conti RM, Padula WV, Becker RV, Salamone S. The cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for the prescription drug-based treatment of chronic myeloid leukemia. *J Manag Care Spec Pharm* 2021;27(8):1077-85.
- DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:330-42.
- Del Rosario Garcia B, Gonzalez Garcia I, Vina Romero MM, Gonzalez Garcia J, Ramos Diaz R, Mourani Padron I, et al. Imatinib plasma levels in patients with chronic myeloid leukaemia under routine clinical practice conditions. *J Oncol Pharm Pract* 2023;29(1):40-4.
- Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3141-7.
- Flynn A, Galettis P, Gurney H, Michael M, Desai I, Westerdijk K, et al. Therapeutic drug monitoring in anticancer agents: perspectives of Australian medical oncologists. *Intern Med J* 2024;54(9):1458-64.
- Garcia-Ferrer M, Wojnicz A, Mejia G, Koller D, Zubiaur P, Abad-Santos F. Utility of Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2019;41(12):2558-70.e7.
- Gheorghe G, Bacalbasa N, Ceobanu G, Ilie M, Enache V, Constantinescu G, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors-A Mini Review. *J Pers Med* 2021;11(8)

- Groenland SLvE, R.A.G.; Westerdijk, K.; Meertens, M.; Koolen, S.L.W.; Moes, D.J.A.R.; de Vries, N.; Rosing, H.; Otten, H.; Vulink, A.J.E.; Desar, I.M.E.; . Therapeutic drug monitoring-based precision dosing of oral targeted therapies in oncology: a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 2022;33(10)
- Groupe québécois de recherche en LMC-NMP. Leucémie myéloïde chronique (LMC). Montréal, QC : Groupe Québécois de recherche en LMC-NMP; 2024. Disponible à : <https://www.gqr-lmc-nmp.ca/system/leucemie-myeloide-chronique/> (consulté le 28 novembre 2024).
- Haute autorité de santé (HAS). Guide Méthodologique : Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2014. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966-84.
- Hompland I, Bruland OS, Ubhayasekhara K, Bergquist J, Boye K. Clinical implications of repeated drug monitoring of imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour. *Clin Sarcoma Res* 2016;6:21.
- Huang X, Liu Y, Chen J, Zheng H, Ding Y, He Z. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib and N-Desmethyl Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia Patients Using LC-MS/MS in a Cohort Study. *J Clin Pharmacol* 2023;63(12):1438-47.
- Ijzerman NS, Groenland SL, Koenen AM, Kerst M, van der Graaf WTA, Rosing H, et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumours - Results from daily clinical practice. *European Journal of Cancer* 2020;136:140-8.
- Institut universitaire d'hématologie-oncologie et de thérapie cellulaire (IHOT). Leucémie aiguë. Montréal, QC : CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal; 2024. Disponible à : <https://ihot.ciuss-estmtl.gouv.qc.ca/fr/cancers-du-sang/leucemie-aigue> (consulté le 28 novembre 2024).
- Johnson-Ansah H, Maneglier B, Huguet F, Legros L, Escoffre-Barbe M, Gardembas M, et al. Imatinib Optimized Therapy Improves Major Molecular Response Rates in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmaceutics* 2022;14(8):12.
- Kim K, McMillin GA, Bernard PS, Tantravahi S, Walker BS, Schmidt RL. Cost effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in chronic myeloid leukemia. *PLoS ONE* 2019;14(12):e0226552.
- Lankheet NAG, Desar IME, Mulder SF, Burger DM, Kweekel DM, van Herpen CML, et al. Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib, sunitinib and pazopanib. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(10):2195-204.
- Li N, Liu L, Liu D, Yu H, Yang G, Qiu L, et al. Simultaneous determination of three tyrosine kinase inhibitors and three triazoles in human plasma by LC-MS/MS:

- applications to therapeutic drug monitoring and drug-drug interaction studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2024;1246:124276.
- Liu M, Guo T, Ma Z, Du L, Hou J, Tian Y, et al. Correlation Between N-Demethyl Imatinib Trough Concentration and Serious Adverse Reactions in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: A Retrospective Cohort Study. *Ther Drug Monit* 2024;46(3):344-50.
- National Cancer Institute (NCI). Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)– Patient Version. Bethesda, MD : NIH; 2024. Disponible à : <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-all-treatment-pdq> (consulté le 9 décembre 2024).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Chronic Myeloid Leukemia. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2024.
- Padula WV, Larson RA, Dusetzina SB, Apperley JF, Hehlmann R, Baccarani M, et al. Cost-effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Strategies for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Generic Entry of Imatinib in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(7)
- Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(1):144-54.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). LISTE DES MÉDICAMENTS. Régie de l'assurance maladie du Québec 2024;
- Santé Canada (Santé Canada). Product monograph including patient medication information. Gleevec^{MC}, imatinib mesylate tablets, imatinib 100 mg and 400 mg tablets. Protein kinase inhibitor. Santé Canada / Novartis Pharmaceuticals Canada Inc 2017.
- Shen S, Chen X, Cai J, Yu J, Gao J, Hu S, et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(3):358-66.
- Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2306-14.
- Sugiyama Y, Sasaki M, Kouyama M, Tazaki T, Takahashi S, Nakamitsu A. Current treatment strategies and future perspectives for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2022;13(1):15-33.
- Suttorp M, Bornhauser M, Metzler M, Millot F, Schleyer E. Pharmacology and pharmacokinetics of imatinib in pediatric patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(3):219-31.
- Teng JF, Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Ther Drug Monit* 2012;34(1):85-97.

- Teranishi R, Takahashi T, Nishida T, Kurokawa Y, Nakajima K, Koh M, et al. Plasma trough concentration of imatinib and its effect on therapeutic efficacy and adverse events in Japanese patients with GIST. *Int J Clin Oncol* 2023;28(5):680-7.
- Westerdijk K, Steeghs N, Tacke CSJ, van der Graaf WTA, van Erp NP, van Oortmerssen G, et al. Therapeutic drug monitoring to personalize dosing of imatinib, sunitinib, and pazopanib: A mixed methods study on barriers and facilitators. *Cancer Med* 2023;12(22):21041-56.
- Wu X, Ge Y, He X, Li J, Zhang J. Changes in imatinib plasma trough level during long-term treatment in patients with intermediate- or high-risk gastrointestinal stromal tumors: Relationship between covariates and imatinib plasma trough level. *Frontiers in Surgery* 2023;10:1115141.
- Xia Y, Chen S, Luo M, Wu J, Cai S, He Y, et al. Correlations between imatinib plasma trough concentration and adverse reactions in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2020;126 Suppl 9:2054-61.
- Zalcberg JR. Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2021;14:17562848211008177.
- Zhuang W, Qiu HB, Chen XM, Yuan XH, Yang LF, Sun XW, et al. Simultaneous quantification of imatinib and its main metabolite N-demethyl-imatinib in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to therapeutic drug monitoring in patients with gastrointestinal stromal tumor. *Biomed Chromatogr* 2017;31(12)
- Zhuang W, Xie JD, Zhou S, Zhou ZW, Zhou Y, Sun XW, et al. Can therapeutic drug monitoring increase the safety of Imatinib in GIST patients? *Cancer Med* 2018;7(2):317-24.
- Zuidema S, Desar IME, van Erp NP, Kievit W. Optimizing the dose in patients treated with imatinib as first line treatment for gastrointestinal stromal tumours: A cost-effectiveness study. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(9):1994-2001.

*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

