

AVIS

Dosage sanguin d'un panel
d'antituberculeux selon une approche
multiplexe par chromatographie liquide
couplée à la spectrométrie de masse en
tandem (LC-MS/MS) dans un contexte
de pharmacométrie clinique

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 d'un panel d'antituberculeux selon une approche multiplexe par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) dans un contexte de pharmacométrie clinique

Rédaction

Kossay Zaoui
Alexandre Jolicoeur

Collaboration

Chantale Provost
Katherine Mousseau
Alison Wong

Coordination scientifique

Éric Potvin
Patrick Dufort

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage (ADD) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 5 septembre 2024.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Kossay Zaoui, Ph. D.
Alexandre Jolicoeur, M. Sc.

Collaboratrices internes

Chantale Provost, Ph. D.
Katherine Mousseau, B. Pharm, M. Sc.
Alison Wong, Pharm D, B. Pharm, M. Sc.

Coordonnateurs scientifiques

Éric Potvin, Ph. D.
Patrick Dufort, 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 Michaela Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., révision
de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-99059-8 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2024

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage sanguin d'un panel d'antituberculeux selon une approche multiplexe par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) dans un contexte de pharmacométrie clinique. Avis rédigé par Kossay Zaoui et Alexandre Jolicoeur. Québec, Qc : INESSS; 2024. 38 p.

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

Comité consultatif

M^{me} Don-Kéléna Awissi, pharmacienne à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

D^r Simon Bissonnette, biochimiste clinique à l'Hôpital Notre-Dame, Montréal

D^{re} Latoya Campbell, médecin de famille au Centre de santé Tulattavik de l'Ungava, Kuujuaq, Nunavik

D^r Simon Grandjean Lapierre, médecin interniste et infectiologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal

D^r Faiz Ahmad Khan, médecin pneumologue au Centre universitaire de santé de McGill, Montréal

D^{re} Annie-Claude Labbé, médecin microbiologiste, infectiologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

D^{re} Valérie Messier, médecin-conseil en maladies infectieuses à la Direction de santé publique du Nunavik

M. Michel Savoie, pharmacien à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

M^{me} Bilkis Vissandjée, professeure titulaire à l'Université de Montréal en sciences infirmières et en santé publique, Montréal

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

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et directrice des services professionnels (DSP) retraitée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Vice-présidente

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

Membres

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

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

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

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, Institut de cardiologie 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

D^r Robert Robitaille, biochimiste clinique, Grappe Optilab Bas-Saint-Laurent–Gaspésie

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

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

Autres contributions

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

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS¹.

Certains cliniciens ont déclaré des intérêts financiers pour la participation à des comités-conseils, des fonds de recherche sur la tuberculose, et ont reçu des paiements pour des dépenses de congrès sur la tuberculose. Aucune de ces activités n'était en lien avec le sujet du présent document.

M^{me} Katherine Mousseau est pharmacienne occasionnelle au Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux du Centre universitaire de santé McGill. Elle travaille présentement comme professionnelle scientifique pharmacienne à l'INESSS.

M^{me} Alison Wong travaillait comme pharmacienne au Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux et a participé à la rédaction de la demande pour le projet d'expansion destiné à inclure la pharmacométrie clinique des médicaments antituberculeux jusqu'en 2020. Elle travaille présentement comme professionnelle scientifique pharmacienne à l'INESSS.

¹ <https://www.inesss.qc.ca/a-propos/documents-institutionnels.html#c48>.

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION	3
1.1 Besoin décisionnel du MSSS	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	4
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	4
1.4 Évaluation de la qualité méthodologique.....	5
1.5 Données contextuelles et expérientielles	5
1.6 Évaluation économique	5
1.7 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	6
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION	7
2.1 Problématique	7
2.2 Pharmacométrie clinique des antituberculeux.....	7
2.3 Interventions comparatrices	8
3 DIMENSION POPULATIONNELLE	9
3.1 Tuberculose et ses conséquences.....	9
3.2 Épidémiologie de la maladie	9
3.3 Traitements de la maladie	10
3.3.1 Variabilité pharmacocinétique interindividuelle des médicaments antituberculeux	10
3.3.2 Observance du traitement de la tuberculose	11
3.3.3 Effets indésirables associés aux médicaments antituberculeux	11
3.4 Situation actuelle et besoins non comblés	12
3.5 Constats.....	12
4 DIMENSION CLINIQUE.....	13
4.1 Validité clinique.....	13
4.2 Utilité clinique	13
4.2.1 Données issues de la documentation scientifique	13
4.2.2 Qualité méthodologique et limites des publications	14
4.2.3 Intervalles thérapeutiques des médicaments antituberculeux	17
4.2.4 Perspectives du comité consultatif.....	19
4.3 Constats.....	20
5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	21
5.1 Résultats du sondage.....	21
5.2 Volumétrie anticipée	21

5.3	Temps de réponse du laboratoire	21
5.4	Formulaire de prescription des analyses.....	22
5.5	Constats.....	22
6	DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	23
6.1	Recommandations des agences à l'égard du suivi thérapeutique des médicaments antituberculeux	23
6.2	Contexte social	23
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	25
7.1	Effcience	25
7.1.3	Analyse de coûts	26
7.2	Analyse d'impact budgétaire	27
7.3	Constats.....	29
	CONSTATS ET INCERTITUDES	30
	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS	34
	RÉFÉRENCES	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	3
Tableau 2	Données d'utilité clinique de la pharmacométrie des médicaments antituberculeux	15
Tableau 3	Analyse de coût comparant le dosage effectué hors Québec et la proposition du laboratoire demandeur.....	26
Tableau 4	Principaux paramètres de l'analyse d'impact budgétaire	27
Tableau 5	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage des médicaments antituberculeux	28

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 déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal-CUSM (ci-après nommée laboratoire demandeur). 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 d'un panel d'antituberculeux selon une approche multiplexe par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique.

Méthodologie

Pour répondre aux questions d'évaluation, une revue rapide de la littérature scientifique a été réalisée à partir de publications répertoriées dans les bases de données bibliographiques et dans d'autres sources d'information. De plus, des consultations ont été menées auprès de cliniciens et d'autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour de onze questions d'évaluation portant sur les cinq dimensions du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS. Une analyse d'impact budgétaire qui a tenu compte des coûts liés à l'introduction du dosage sanguin d'un panel de médicaments antituberculeux au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et synthétisé sous la forme de constats afin de guider le processus de délibération des membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) en vue de l'élaboration de la recommandation.

Contexte de l'évaluation

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. Elle se transmet par voie aérienne et touche principalement les poumons. Son traitement consiste en une combinaison d'antibiotiques administrés durant plusieurs mois. Cependant, des études ont rapporté qu'une variabilité interindividuelle des concentrations sanguines de ces médicaments est présente et peut influencer sur leur efficacité. Le dosage des médicaments antituberculeux est actuellement réalisé hors Québec. Selon le demandeur, l'établissement d'un service de pharmacométrie clinique des médicaments éthambutol, isoniazide, lévofloxacine, linézolide, moxifloxacine, pyrazinamide, rifabutine et rifampicine permettrait, entre autres, d'éviter les envois hors Québec, de réduire le temps de réponse, d'optimiser la prise en charge des patients atteints de tuberculose active et, éventuellement, de prévenir la pharmacorésistance.

Dimension populationnelle

- Au Québec, la tuberculose active est une maladie à déclaration obligatoire (MADO) et une maladie à traitement obligatoire (MATO).
- Le traitement de la tuberculose est complexe et repose principalement sur une combinaison d'antibiotiques administrés durant une période prolongée.
- Les médicaments antituberculeux sont susceptibles de provoquer un certain nombre d'effets secondaires non négligeables.
- Selon les cliniciens, dans certaines situations, les résultats arrivent dans un délai cliniquement inopportun ou n'incluent pas toute l'information nécessaire à l'individualisation du traitement.
- Selon les cliniciens, dans certains cas, les délais actuels ont impactent la durée et l'efficacité du traitement et exposent à un éventuel risque de pharmacorésistance.

Dimension clinique

- Une variabilité pharmacocinétique individuelle, tributaire, notamment, de l'âge, du VIH, du diabète et d'autres comorbidités, pourrait modifier les concentrations sanguines des médicaments antituberculeux.
- Plusieurs études montrent qu'un suivi de la concentration sanguine des médicaments antituberculeux avec les ajustements de dose permet d'atteindre des concentrations dans l'intervalle thérapeutique visé.
- Quelques données suggèrent que l'ajustement des doses d'antituberculeux dans un contexte de pharmacométrie clinique réduirait le temps nécessaire à la négativation des cultures d'expectorations et la durée totale du traitement.
- Les cliniciens consultés reconnaissent l'utilité de réaliser un suivi thérapeutique des concentrations des médicaments antituberculeux chez les patients atteints de la tuberculose active dans les conditions médicales suivantes : évolution sous-optimale en cours de traitement; interactions médicamenteuses; enjeux de pharmacodynamique/cinétique; tuberculose à risque d'évolution défavorable en cours de traitement; et suspicion de non-observance thérapeutique.
- Les cliniciens soulignent l'importance d'accompagner le dosage d'une interprétation pour en faciliter l'application clinique.

Dimension organisationnelle

- Actuellement, le dosage des médicaments antituberculeux est disponible uniquement hors Québec.
- Advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*, il est raisonnable de penser que leur volume sera plus élevé que celui des tests actuellement réalisés hors Québec.
- Le laboratoire demandeur a déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires pour réaliser les tests et les interpréter à l'échelle de la province si le budget était rehaussé en conséquence.
- Les cliniciens estiment que des temps de réponse du laboratoire de 4 à 7 jours pour les demandes urgentes et de 10 à 14 jours pour les autres demandes seraient cliniquement pertinents.

Dimension socioculturelle

- Des agences réglementaires nationales et internationales ont publié des recommandations relatives à l'utilité du suivi thérapeutique et à l'individualisation des médicaments antituberculeux afin de favoriser le succès du traitement et d'éviter les cas de toxicité.
- Selon ces agences, la surveillance de la concentration des médicaments antituberculeux devrait être envisagée en cas de rechute, d'échec, de réponse lente ou de résistance aux médicaments antituberculeux, ainsi que chez les patients qui présentent des comorbidités telles que le diabète, le VIH, la malnutrition et la malabsorption.
- Ces agences ne mentionnent aucun temps de réponse cliniquement opportun associé au dosage des médicaments antituberculeux.
- Les cliniciens consultés ont indiqué que la pharmacométrie des médicaments antituberculeux réduirait la durée de l'isolement et ses impacts socioéconomiques négatifs, notamment en région éloignée.

Dimension économique

- L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée justement étant donné que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés.
- La valeur pondérée de cette analyse est de 103,97. Pour un test effectué en urgence, la valeur pondérée est plutôt de 207,94.
- De nombreux dosages sont actuellement envoyés hors Québec pour analyse. Le coût moyen d'un dosage effectué hors Québec est de 1 761 \$, tandis qu'il est de 654 \$ lorsqu'il est fait par le laboratoire demandeur. Leur réalisation au Québec constituerait donc une stratégie plus efficiente.

- En moyenne, l'INESSS anticipe qu'un dosage des médicaments antituberculeux sera requis pour 90 patients durant une période de 3 ans. Cela équivaut à un volume approximatif de 333 échantillons en 3 ans.
- L'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* pourrait engendrer des économies d'environ 60 000 \$ au cours des trois premières années. Des analyses de sensibilité ont été effectuées. Selon un scénario pessimiste, des coûts de 27 000 \$ seraient engendrés, alors que d'après un scénario optimiste des économies de 68 000 \$ seraient attendues.

Les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS (CDP-ADD) reconnaissent à l'unanimité la pertinence du dosage sanguin d'un panel d'antituberculeux par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique pour l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de tuberculose active et pour la réduction des coûts.

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire au <i>Répertoire</i> le dosage sanguin d'un panel de médicaments antituberculeux selon une approche multiplexe par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique.
Précisions accompagnant la recommandation
▪ Afin de maximiser sa pertinence clinique, la pharmacométrie des médicaments antituberculeux devrait être utilisée chez les patients atteints de la tuberculose active dans les conditions médicales suivantes : – évolution clinique sous-optimale en cours de traitement; – interactions médicamenteuses; – enjeux pharmacodynamiques/cinétiques (p. ex. maladies hépatiques et rénales, diabète, grossesse, âge); – tuberculose à risque d'évolution défavorable en cours de traitement; – suspicion de non-observance thérapeutique. ▪ Respecter un temps de réponse du laboratoire de 10 à 14 jours pour les ordonnances régulières et de 4 à 7 jours pour les ordonnances urgentes, notamment les cas cliniques sévères, les patients hospitalisés ou les cas de tuberculose résistante ainsi que les échantillons provenant de régions ou territoires éloignés. ▪ Assurer un suivi d'implantation du test au cours des prochaines années afin de documenter la volumétrie. ▪ Promouvoir la recherche et la diffusion des résultats scientifiques sur le dosage des médicaments antituberculeux dans le contexte québécois. ▪ Advenant son introduction au <i>Répertoire</i>, l'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

Blood determination of a panel of anti-tuberculosis drugs using a multiplex approach by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in the context of clinical pharmacometrics

Introduction

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*) has been submitted to the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) by the Grappe Montréal-CUSM (hereinafter referred to as the applicant laboratory). The MSSS has mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to evaluate the relevance of including the blood determination of a panel of anti-tuberculosis drugs in the *Répertoire*, using a multiplex LC-MS/MS approach in the context of clinical pharmacometrics.

Methodology

To answer the evaluation questions, a rapid review of the scientific literature was conducted, based on publications listed in bibliographic databases and other information sources. In addition, consultations were held with clinicians and other stakeholders. The methodology was deployed around eleven evaluation questions covering the five dimensions of the INESSS's framework for assessing the value of interventions. A budgetary impact analysis was conducted, taking into account the costs associated with the introduction of blood testing for a panel of anti-tuberculosis drugs in the *Repertory*. Costs were projected over a three-year timeframe from a healthcare system perspective. All the scientific, contextual and experiential data were interpreted and synthesized in findings to guide the deliberative process of the members of the Comité délibératif permanent - Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) in developing the recommendation.

Evaluation context

Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. It is transmitted by air and mainly affects the lungs. Treatment consists of a combination of antibiotics administered over several months. However, studies have shown that inter-individual variability in blood levels of these drugs can influence their efficacy. Anti-tuberculosis drug level tests are currently performed outside Quebec. According to the applicant, the establishment of a clinical pharmacometry service for the drugs ethambutol, isoniazid, levofloxacin, linezolid, moxifloxacin, pyrazinamide, rifabutin and rifampin would, among other things, make it possible to avoid shipments outside Quebec, reduce response time, optimize the management of patients with active tuberculosis and, eventually, prevent drug resistance.

Population dimension

- In Québec, active tuberculosis is a mandatory reportable disease that requires mandatory treatment.
- The treatment of tuberculosis is complex and relies mainly on a combination of antibiotics administered over a prolonged period.
- Anti-tuberculosis drugs can cause a number of significant side effects.
- According to clinicians, in some situations, results arrive in a clinically inappropriate timeframe, or do not include all the information needed to individualize treatment.
- According to clinicians, in some cases, current delays have an impact on treatment duration and efficacy and expose patients to the risk of drug resistance.

Clinical dimension

- Individual pharmacokinetic variability, depending in particular on age, HIV status, diabetes and other comorbidities, may modify blood concentrations of anti-tuberculosis drugs.
- Several studies have shown that monitoring the blood concentration of anti-tuberculosis drugs in conjunction with dose adjustments enables concentrations to be achieved within the targeted therapeutic range.
- Some data suggest that adjusting TB drug doses in the context of clinical pharmacometrics may reduce the time to sputum culture negativation and the overall duration of treatment.
- The clinicians consulted recognize the usefulness of therapeutic monitoring of anti-tuberculosis drug concentrations in patients with active tuberculosis under the following medical conditions: sub-optimal evolution during treatment; drug-drug interactions; pharmacodynamic/kinetic issues; tuberculosis at risk of unfavorable evolution during treatment; and suspected therapeutic non-adherence.
- Clinicians stress the importance of accompanying the assay with an interpretation to facilitate its clinical application.

Organizational dimension

- At present, the dosage of anti-tuberculosis drugs is only available outside Quebec.
- Should the analysis be added to the *Répertoire*, it is reasonable to assume that the volume will be higher than that of tests currently performed outside Quebec.
- The applicant laboratory has stated that it has the human and material resources required to carry out the tests and interpret them province-wide if the budget is increased accordingly.
- Clinicians estimate that laboratory response times of 4 to 7 days for urgent requests and 10 to 14 days for other requests would be clinically relevant.

Socio-cultural dimension

- National and international regulatory agencies have issued recommendations on the usefulness of therapeutic monitoring and the individualization of anti-tuberculosis drugs to promote treatment success and avoid toxicity.
- According to these agencies, TB drug concentration monitoring should be considered in cases of relapse, failure, slow response or resistance to TB drugs, as well as in patients with co-morbidities such as diabetes, HIV, malnutrition and malabsorption.
- These agencies do not mention any clinically relevant turnaround times associated with anti-tuberculosis drug dosing.
- The clinicians consulted indicated that the pharmacometrics of anti-tuberculosis drugs would reduce the duration of isolation and its negative socio-economic impacts, particularly in remote areas.

Economic dimension

- The efficiency of the proposed analysis cannot be accurately assessed, since clinical outcomes and costs cannot be adequately measured or approximated.
- The weighted value of this analysis is 103.97. For an emergency test, the weighted value is 207.94.
- Many assays are currently sent outside Quebec for analysis. The average cost of an assay performed outside Quebec is \$1,761, whereas it is \$654 when performed by the requesting laboratory. Performing them in Quebec would therefore be a more efficient strategy.
- On average, INESSS anticipates that TB drug testing will be required for 90 patients over a 3-year period. This equates to an approximate volume of 333 samples over 3 years.

- The introduction of the proposed analysis to the *Répertoire* could generate savings of around \$60,000 over the first three years. Sensitivity analyses were conducted. Under a pessimistic scenario, costs of \$27,000 would be incurred, while under an optimistic scenario, savings of \$68,000 would be expected.

The members of INESSS's Comité délibératif permanent - Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) unanimously recognize the relevance of LC-MS/MS blood testing of a panel of anti-tuberculosis drugs in the context of clinical pharmacometrics for improving the management of patients with active tuberculosis and reducing costs.

GENERAL RECOMMENDATION FROM INESSS
In light of the above findings, INESSS recommends that the Minister of Health include a multiplex LC-MS/MS blood test for a panel of anti-tuberculosis drugs in the <i>Répertoire</i> , in the context of clinical pharmacometrics.
Details accompanying the recommendation
▪ In order to maximize its clinical relevance, TB drug pharmacometrics should be used in patients with active TB in the following medical conditions: – suboptimal clinical course during treatment; – drug interactions; – pharmacodynamic/kinetic issues (e.g. liver and kidney disease, diabetes, pregnancy, age); – tuberculosis at risk of unfavorable evolution during treatment; – suspected non-compliance. ▪ Comply with a laboratory response time of 10 to 14 days for regular orders and 4 to 7 days for urgent orders, including severe clinical cases, hospitalized patients or cases of resistant tuberculosis, as well as samples from remote regions or territories. ▪ Follow-up on test implementation over the next few years to document volume. ▪ Promote research and the dissemination of scientific findings on the dosing of anti-tuberculosis drugs in the Quebec context. ▪ Should it be included in the <i>Répertoire</i>, the analysis will have to meet ISO 15189 requirements.

SIGLES ET ACRONYMES

CDP-ADD	Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
IMC	Indice de masse corporelle
ITB	Infection tuberculeuse
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
MATO	Maladie à traitement obligatoire
MMAT	de l'anglais : <i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la santé
ROBINS-E	de l'anglais : <i>ROBINS-E tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Exposures)</i>
TDM	de l'anglais : <i>Therapeutic drug monitoring</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VP	Valeur pondérée
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux par la grappe Montréal-CUSM (ci-après nommée laboratoire demandeur).

Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage sanguin des médicaments antituberculeux : éthambutol, isoniazide, lévofloxacine, linézolide, moxifloxacine, pyrazinamide, rifabutine et rifampicine selon une approche multiplexe par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique. Les résultats de cette analyse permettraient d'individualiser la thérapie antituberculeuse en tenant compte également des données pharmacocinétiques, biologiques et cliniques du patient.

Les principaux éléments décrits par le laboratoire demandeur sont rapportés dans le tableau suivant. Ils constituent un point de départ pour amorcer ces travaux. L'INESSS a procédé à l'évaluation pour l'ensemble des besoins à l'échelle du Québec.

Demandeur	Grappe Montréal-CUSM
Nom de l'analyse	Dosage sanguin d'un panel d'antituberculeux selon une approche multiplexe par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique
Objectif	Mesurer des niveaux sanguins des médicaments antituberculeux et orienter la prise en charge thérapeutique des patients atteints de la tuberculose active ou plus rarement d'une infection par le complexe <i>Mycobacterium avium</i> ² .
Population cible	▪ Patients atteints de la tuberculose active en traitement et qui présentent les caractéristiques suivantes : – réponse lente, échec ou résistance au traitement; – effet indésirable menaçant la poursuite du traitement; – traités avec des médicaments qui entraînent des interactions médicamenteuses significatives; – coinfection par le VIH; – diabète; – enfants et adolescents; – femmes enceintes; – suspicion de malabsorption; – faible poids ou obésité; – insuffisance rénale et dialyse; – insuffisance hépatique.

² Complexe *Mycobacterium avium* ou MAC est un type d'infection observée chez 20 à 40 % des patients atteints d'immunosuppression sévère attribuable au VIH (information tirée du formulaire de demande). Cette indication est très rare et ne sera pas mise de l'avant dans l'avis.

Intervention proposée	Mesure de la concentration sanguine des médicaments antituberculeux et une recommandation sur l'individualisation du traitement selon les données concernant la réponse et la résistance microbienne, les caractéristiques du patient (p. ex. poids, âge, adhésion à la thérapie), les échecs antérieurs et les effets indésirables.
Comparateurs	Suivi clinique standard sans dosage sanguin des médicaments antituberculeux.
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps réponse	Le prélèvement sanguin est effectué au centre de prélèvement de l'établissement local. Le spécimen est ensuite envoyé au laboratoire désigné et préparé pour une analyse par LC-MS/MS. L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Le temps de réponse indiqué dans la demande initiale est de 14 jours (de la réception des échantillons à l'émission du rapport).
Valeur pondérée*	100 par échantillon
Analyses prévues annuellement	Au cours des trois prochaines années, le centre à l'origine de la demande estime un volume total de 300, 420 et 540 dosages à l'échelle provinciale.

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

1 MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

1.1 Besoin décisionnel du MSSS

Le MSSS a mandaté l'INESSS pour évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage sanguin d'un panel d'antituberculeux selon une approche multiplexe par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique.

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens spécialisés en infectiologie, microbiologie médicale, pneumologie, santé publique, médecine familiale ainsi que des pharmaciens d'établissement, un biochimiste clinique et une infirmière. Onze questions d'évaluation ont été formulées ([Tableau 1](#)).

Tableau 1 Questions d'évaluation

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Populationnelle	Quelle est la situation actuelle en matière d'offre de dosage sanguin des médicaments antituberculeux au Québec?
	Quelle est l'ampleur des besoins anticipés relativement au dosage sanguin des médicaments antituberculeux afin d'offrir un accès équitable?
Clinique	Est-ce que le dosage sanguin des médicaments antituberculeux permet d'optimiser l'issue thérapeutique des patients?
	Est-ce que le dosage sanguin des médicaments antituberculeux permet d'orienter la prise en charge et contribue à réduire la pharmacorésistance?
	Quel est l'impact du dosage sanguin des médicaments antituberculeux sur la qualité de vie et la santé?
Organisationnelle	Quels sont les exigences ou les impacts du dosage sanguin des médicaments antituberculeux en ce qui concerne : les procédés, les installations, les équipements, les compétences professionnelles, l'organisation des ressources hospitalières, médicales ou professionnelles, les protocoles cliniques, les modalités de suivi des patients, le temps de réponse, le transport des échantillons et le risque d'augmentation de la volumétrie?

Socioculturelle	Quels sont les aspects politiques, historiques ou culturels ainsi que les positions publiques et les obstacles des différentes parties prenantes concernant le dosage sanguin des médicaments antituberculeux?
	Existe-t-il des enjeux éthiques relatifs au dosage sanguin des médicaments antituberculeux au Québec?
	Dans quelles situations cliniques les sociétés savantes et les agences réglementaires recommandent-elles le dosage des médicaments antituberculeux?
Économique	Le dosage sanguin des médicaments antituberculeux est-il une approche efficiente par rapport aux standards de soins?
	Quel serait l'impact budgétaire de l'introduction de cette analyse au <i>Répertoire</i> comparativement à la situation actuelle?

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

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

Le repérage de la littérature a été mené par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe de projet. Afin de diminuer les biais de divulgation, les bases de données MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) ont été interrogées en mai 2024 en tenant compte des mots clés suivants : agents antituberculeux, tuberculose, suivi thérapeutique des médicaments.

Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2014 à 2024.

D'autres sources spécialisées, dont des sources de littérature grise, ont été consultées : sites Web d'agences en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; sites Web d'associations professionnelles, d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes. Enfin, les méthodes de recherche suivantes ont également été appliquées : moteurs de recherche Google et Google Scholar; recherche par références, recherche manuelle de références auprès d'experts, dans des bibliographies ou dans les tables des matières de revues. Les documents transmis par le centre demandeur ont été examinés pour compléter la collecte de l'information.

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

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction de l'information et des résultats d'intérêt ont été réalisées par deux professionnels scientifiques. Les tableaux d'extraction sont consultables sur demande.

1.4 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des études (Annexe I du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée indépendamment par les deux professionnels au moyen des grilles ROBINS-E et *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT). Les désaccords ont été réglés par consensus.

1.5 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, un comité consultatif a été mis sur pied. Les membres ont été recrutés par le biais de leur association professionnelle respective. L'information et les perspectives pertinentes à l'évaluation sont résumées sous une forme narrative qui expose les principaux constats et incertitudes exprimés.

Parallèlement, l'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès des directeurs des grappes de laboratoires de biologie médicale afin de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services concernant le dosage des médicaments antituberculeux au Québec. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

1.6 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin de repérer des données relatives à l'efficacité de l'analyse du dosage sanguin des médicaments antituberculeux par LC-MS/MS. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Une analyse d'impact budgétaire qui a tenu compte des coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse du dosage sanguin des médicaments antituberculeux par LC-MS/MS a aussi été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.7 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et évalué à l'aide d'une approche basée sur l'appréciation globale de la valeur définie selon cinq dimensions : populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique. Les constats issus de cette démarche évaluative ont guidé le processus de délibération du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects. Les formulaires de déclaration remplis ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet afin de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. Les conflits, le cas échéant, sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par une bactérie appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Elle demeure un défi sanitaire et constitue une cause majeure de mortalité à l'échelle mondiale. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la tuberculose touche des millions de personnes à travers le monde, avec plus de 10 millions de nouveaux cas diagnostiqués chaque année [Jayanti *et al.*, 2022]. Le décès est principalement une conséquence du diagnostic tardif et d'un traitement inefficace ou incomplet. Le taux de guérison dépasse 95 % avec une thérapie appropriée [Heysell *et al.*, 2010]. Il existe également le complexe *Mycobacterium avium* (MAC), qui regroupe plusieurs espèces de mycobactéries non tuberculeuses. Le traitement de ces infections est généralement complexe et de longue durée, et il nécessite une combinaison de plusieurs antibiotiques [Akram SM, 2024]³.

Chez certains patients, une réponse lente au traitement peut conduire à la prolongation de la période infectieuse et de la durée du traitement, ainsi qu'au développement d'une résistance aux médicaments ou à une récurrence de la tuberculose après l'antibiothérapie [OMS, 2022b]. Les causes d'une réponse lente incluent des niveaux sanguins bas des médicaments, résultant de la variabilité interindividuelle due à une malabsorption, un polymorphisme génétique, la grossesse, l'âge ainsi qu'un métabolisme altéré ou des interactions médicamenteuses [Devaleenal Daniel *et al.*, 2017; Peloquin, 2001].

Le dosage périodique de la concentration sanguine des médicaments antituberculeux dans une population ciblée optimiserait la dose en fonction de l'efficacité et de l'innocuité du traitement, ainsi que des changements de l'état du patient. Cela limiterait la toxicité induite par les antituberculeux et préviendrait le développement de résistances [Martson *et al.*, 2021; Peloquin, 2017].

2.2 Pharmacométrie clinique des antituberculeux

L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Le demandeur est actuellement le seul laboratoire désigné pour appliquer le Programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux (PPDMA code au *Répertoire* 30642) destiné à toutes les personnes vivant avec le VIH au Québec. La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est financée par le MSSS et elle inclut les dosages en laboratoire ainsi que l'interprétation du résultat par un pharmacien. Le laboratoire demandeur propose au MSSS d'élargir le programme pour y inclure les médicaments antituberculeux. La pharmacométrie clinique de ces derniers consiste en l'individualisation de la thérapie selon les concentrations sanguines mesurées, les données sur la réponse et la résistance microbienne, les

³ Cette indication est très rare et ne sera pas traitée dans cet avis.

caractéristiques du patient (p. ex. poids, âge, observance de la thérapie), les échecs antérieurs et les effets indésirables.

Le service initial inclurait l'analyse et l'interprétation des dosages des principaux antituberculeux utilisés au Canada : éthambutol, isoniazide, lévofloxacine, linézolide, moxifloxacine, pyrazinamide, rifabutine et rifampicine. D'autres médicaments pourraient éventuellement être ajoutés. La méthode d'analyse proposée est la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Le protocole a été développé par le laboratoire de biochimie de la grappe Montréal-CUSM selon une méthode analytique dite « maison ». La LC-MS/MS est fréquemment employée pour le dosage des médicaments antituberculeux. Cette technique permet de détecter simultanément plusieurs de ces médicaments et de quantifier avec précision leur concentration dans le sang [Fage *et al.*, 2022].

Après l'administration des médicaments antituberculeux, quatre échantillons par patient seront prélevés et analysés à des intervalles de temps prédéfinis. Plusieurs médicaments seront quantifiés dans un même échantillon. Le prélèvement sanguin serait effectué au centre de prélèvement de l'établissement local, puis envoyé au laboratoire désigné et apprêté pour une mesure de la concentration. Après l'obtention des résultats d'analyse, ceux-ci seraient acheminés à une équipe de pharmaciens qui interprètent les concentrations des médicaments antituberculeux, formulent un avis pharmacologique et envoient un rapport d'interprétation individualisé aux cliniciens prescripteurs. Le temps de réponse mentionné dans la demande initiale est de 14 jours.

2.3 Interventions comparatrices

À ce jour, le dosage des médicaments antituberculeux est réalisé hors Québec. Récemment, l'INESSS a recommandé au ministre d'introduire dans le *Répertoire* le dosage plasmatique du linézolide, un antibiotique administré pour le traitement d'infections complexes et résistantes, dont la tuberculose [INESSS, 2024]⁴.

L'intervention comparatrice qui a servi dans cet avis inclut un suivi thérapeutique clinique usuel sans dosage sanguin des médicaments antituberculeux. Le suivi standard comprend notamment des tests des fonctions hépatique et rénale, la formule sanguine complète, la vérification du taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire pour détecter d'éventuel cas de toxicité hématologique. La pharmacométrie clinique des médicaments antituberculeux constitue donc un ajout au suivi thérapeutique clinique actuel.

⁴ <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/dosage-plasmatique-du-linezolide.html>.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Tuberculose et ses conséquences

La tuberculose peut se manifester sous deux formes : une infection tuberculeuse (ITB) qui peut rester latente plusieurs années ou une tuberculose active contagieuse [MSSS, 2018]. Cette dernière survient lorsque *le Mycobacterium tuberculosis* provoque une infection, soit par une primo-infection, soit par la réactivation d'une ITB touchant principalement les poumons et d'autres organes tels que les reins, le cerveau et les os [ASPC, 2024]. De plus, la tuberculose peut être causée par une souche résistante à un ou plusieurs antibiotiques, notamment la rifampicine et l'isoniazide [OMS, 2019]. De nombreux symptômes de la tuberculose active peuvent se manifester chez les patients, notamment une toux persistante, des douleurs thoraciques, de la fatigue et la perte de poids. Sans traitement, la mortalité à 10 ans varie de 36 % à 69 % [Rodriguez *et al.*, 2023]. Les patients chez qui on a documenté une résistance à au moins un médicament antituberculeux auraient un risque de mortalité plus de cinq fois plus élevé que les patients sans résistance [Zurcher *et al.*, 2021]. De l'information détaillée relative aux schémas thérapeutiques recommandés dans la prise en charge des différentes formes de la tuberculose figure dans la section 3.3 *Traitements de la maladie*.

3.2 Épidémiologie de la maladie

Au Canada, en 2021, l'incidence globale de la tuberculose active était de 4,8 pour 100 000 habitants (1 829 cas). Plus des trois quarts de ces cas (78,8 %; n = 1 442) étaient des résidents de l'Ontario (n = 683), de la Colombie-Britannique (n = 289), de l'Alberta (n = 241) ou du Québec (n = 229) [ASPC, 2024].

Environ 60 % des cas qui surviennent au Québec se trouvent dans la grande région métropolitaine de Montréal [MSSS, 2018]. Les trois régions du Québec qui ont les taux de tuberculose les plus élevés sont, dans l'ordre : le Nunavik, les Terres-Cries-de-la-Baie-James et Montréal. La majorité des cas de tuberculose active rapportés au Québec surviennent chez les personnes nées à l'extérieur du Canada (57,9 %) ou dans les communautés inuites. Le Pacifique occidental, l'Amérique latine, l'Afrique et l'Asie du Sud-Est sont les principales régions du monde d'où viennent les immigrants atteints [MSSS, 2018]. De plus, la tuberculose touche particulièrement les populations vulnérables, notamment celles qui ont un faible statut socioéconomique ou subissent diverses formes d'exclusion sociale, telles que les personnes incarcérées, sans domicile fixe ou celles qui font usage de drogues illicites en grande quantité ou de drogues injectables [ASPC, 2024; Litvinjenko *et al.*, 2023].

3.3 Traitements de la maladie

Au Québec, la tuberculose active est une maladie à déclaration obligatoire et une maladie à traitement obligatoire⁵. Le traitement empirique de première intention devrait être amorcé, à moins de contre-indication, avec la combinaison isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol. À la réception des données sur la susceptibilité aux antibiotiques de la mycobactérie, dans le cas d'une mycobactérie non résistante, l'administration de l'éthambutol peut être interrompue. D'une durée totale de six mois, le traitement à la pyrazinamide doit être poursuivi pour un total de deux mois (phase initiale), alors que l'isoniazide et la rifampicine doivent ensuite être administrés durant encore quatre mois (phase de maintenance) [Johnston, 2022].

Dans les cas de mycobactéries résistantes, le traitement est ajusté selon les susceptibilités et sa durée est prolongée. Des traitements de seconde intention peuvent alors être ajoutés, tels que la lévofloxacine, le linézolide et la moxifloxacine [ASPC, 2024] (Annexe E du document *Annexes complémentaires*). Par ailleurs, grâce à l'accumulation de données cliniques, l'OMS a récemment recommandé les antibiotiques bédaquiline, préomanide et linézolide comme options possibles de traitement contre des formes de tuberculose résistante à la rifampicine ou multirésistante [OMS, 2022a]⁶.

3.3.1 Variabilité pharmacocinétique interindividuelle des médicaments antituberculeux

Les concentrations mesurées de médicaments antituberculeux peuvent varier, notamment, selon l'âge, le poids, la fonction hépatique et rénale, mettant ainsi en évidence la variabilité interindividuelle. D'autres facteurs, notamment les interactions médicamenteuses, peuvent aussi influencer sur les concentrations [Alffenaar *et al.*, 2022]. En raison des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments antituberculeux, les concentrations doivent être interprétées en tenant compte, notamment, du temps écoulé depuis la dernière dose. Cela permet d'estimer les concentrations minimale ($C_{\min}$) et maximale ($C_{\max}$) ainsi que des mesures d'exposition au médicament comme l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC) [Martson *et al.*, 2021].

Une liste des principaux paramètres pharmacocinétiques des médicaments antituberculeux du panel proposé par le laboratoire demandeur est présentée à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

⁵ Selon l'article 9 du Règlement ministériel d'application de la *Loi sur la santé publique* [https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/maladies-infectieuses/tuberculose/#~:text=La%20tuberculose%20active%20est%20une,%C3%A0%20traitement%20obligatoire%20\(MATO\)](https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/maladies-infectieuses/tuberculose/#~:text=La%20tuberculose%20active%20est%20une,%C3%A0%20traitement%20obligatoire%20(MATO).).

⁶ La bédaquiline et le préomanide ne sont pas disponibles au Canada.

3.3.2 Observance du traitement de la tuberculose

L'observance de la prise des médicaments antituberculeux est cruciale pour le succès du traitement de la tuberculose. En effet, une mauvaise observance des traitements antituberculeux est souvent responsable de l'échec thérapeutique⁷ et de la rechute [Imperial *et al.*, 2018]. Certaines études portant sur des patients séropositifs et des personnes atteintes de tuberculose multirésistante ont montré que l'administration d'une thérapie avec observation directe par un clinicien améliore les résultats du traitement contre la tuberculose [Alipanah *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2016]. Plusieurs stratégies peuvent être employées pour favoriser l'observance du traitement, notamment la relance téléphonique et l'élaboration d'un plan de traitement personnalisé qui tient compte à la fois des aspects cliniques et des autres besoins du patient [MSSS, 2017].

3.3.3 Effets indésirables associés aux médicaments antituberculeux

La majorité des médicaments antituberculeux sont suffisamment bien tolérés par les patients. Cependant, ils peuvent être associés à divers effets indésirables, les plus fréquents étant l'hépatotoxicité, les troubles gastro-intestinaux et les réactions allergiques [Nicholas T. Jones 2024]. La fréquence et la sévérité des effets indésirables associés aux antituberculeux varient notamment en fonction des médicaments prescrits, de la coinfection avec le VIH et d'autres caractéristiques individuelles citées plus haut [Caminero, 2018].

Les médicaments antituberculeux peuvent provoquer de graves effets indésirables, souvent tributaires de la concentration, et certains de ces effets peuvent s'avérer irréversibles même après l'arrêt du traitement, ce qui nécessite ainsi un suivi clinique attentif.

Parmi ces effets toxiques graves, on peut citer :

- la neuropathie périphérique, qui est souvent associée à l'isoniazide;
- l'ototoxicité provoquée par l'éthambutol peut entraîner une perte auditive permanente;
- la néphrotoxicité, notamment due aux aminoglycosides, peut causer des dommages irréversibles aux reins,
- des lésions hépatiques sévères peuvent être provoquées par l'isoniazide, la rifampicine ou la pyrazinamide. [Aouam *et al.*, 2007].

À titre indicatif, une liste non exhaustive des effets indésirables fréquents des médicaments antituberculeux du panel proposé par le laboratoire demandeur et des facteurs de risque qui y sont associés est présentée à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

⁷ Selon l'Agence de la santé publique du Canada, l'échec thérapeutique est défini comme une culture positive de l'expectoration après quatre mois ou plus de traitement ou deux cultures positives de l'expectoration à des mois différents au cours des trois derniers mois de traitement, ou l'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable [ASPC, 2024].

3.4 Situation actuelle et besoins non comblés

Les cliniciens consultés soulignent l'importance d'accompagner les mesures des concentrations de leur interprétation pour en faciliter l'application clinique. Ce service de biologie médicale n'est pas disponible ni au Québec ni au Canada [Margineanu *et al.*, 2022]. Pour y avoir accès, les cliniciens doivent donc se conformer au Mécanisme d'autorisation et de remboursement des analyses de biologie médicale non disponibles au Québec⁸. De plus, certains des laboratoires étrangers qui fournissent ce service ne formulent aucune recommandation visant à individualiser le traitement.

Les cliniciens ont souligné l'importance d'obtenir les résultats dans des délais cliniquement opportuns, puisque les retards actuellement constatés par certains dans la réception des résultats compromettent la durée et l'efficacité du traitement en plus d'augmenter le risque de pharmacorésistance. En effet, des délais pouvant s'étendre à plusieurs semaines ont été rapportés, ce qui limite la pertinence clinique des résultats et incite certains praticiens à renoncer à demander ces dosages, malgré leur pertinence pour leurs patients.

3.5 Constats

- Au Québec, la tuberculose active est une maladie à déclaration obligatoire (MADO) et une maladie à traitement obligatoire (MATO).
- Le traitement de la tuberculose est complexe et repose principalement sur une combinaison d'antibiotiques administrés durant une période prolongée.
- Les médicaments antituberculeux sont susceptibles de provoquer un certain nombre d'effets secondaires non négligeables.
- Actuellement, le dosage des médicaments antituberculeux est disponible uniquement hors Québec.
- Selon les cliniciens, dans certaines situations, les résultats arrivent dans un délai cliniquement inopportun ou n'incluent pas toute l'information nécessaire à l'individualisation du traitement.
- Selon les cliniciens, dans certains cas, les délais actuels impactent la durée et l'efficacité du traitement et exposent à un éventuel risque de pharmacorésistance.

⁸ <https://q26.pub.msss.rtss.qc.ca/Formulaires/Circulaire/ConsCirculaire.aspx?enc=SDss/3KhStw=>.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Validité clinique

Dans le contexte de la pharmacométrie clinique des médicaments antituberculeux, la validité clinique, désignée comme la capacité d'un test à distinguer ou à prédire différents états de santé, s'appuie principalement sur la nature même du test (mesurer une concentration) et l'existence de concentrations cibles. Pour une indication donnée, chaque médicament comporterait une concentration sanguine cible pour laquelle la probabilité d'obtenir l'effet bactéricide ou bactériostatique escompté est élevée et le risque de toxicité est limité.

Les plages de concentrations plasmatiques cibles pour les médicaments antituberculeux ont été définies [Alsultan et Peloquin, 2014]. De ce fait, l'impact clinique du test de pharmacométrie est tributaire de la précision analytique avec laquelle les concentrations sont mesurées, de l'évaluation de l'état de santé du patient, de l'interprétation du résultat et des actions cliniques qui seront entreprises pour s'approcher des valeurs cibles en cas d'écarts constatés.

Les détails sur les intervalles de référence des médicaments antituberculeux du panel proposé par le laboratoire demandeur sont présentés à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

4.2 Utilité clinique

4.2.1 Données issues de la documentation scientifique

Dans le cadre de cette évaluation, l'utilité clinique a été définie comme étant l'impact du dosage des médicaments antituberculeux sur les résultats de santé ou la prise en charge des patients.

Une recherche de la documentation scientifique a permis de repérer six études [Akkerman *et al.*, 2023b; Alkabab *et al.*, 2023b; Tersigni *et al.*, 2021a; Vanbrabant *et al.*, 2018a; Heysell *et al.*, 2015; Van Tongeren *et al.*, 2013] qui présentent des résultats sur la variabilité pharmacocinétique des antituberculeux et, pour certaines études, la durée du traitement et l'impact des ajustements de doses. Ces études évaluent l'utilité de la pharmacométrie de ces médicaments pour obtenir les concentrations visées chez les patients atteints de tuberculose active, sensible ou résistante aux médicaments, et qui présentent une ou plusieurs comorbidités telles que le VIH et le diabète, afin d'éviter l'échec thérapeutique. Toutefois, les études sélectionnées pour appuyer la pertinence de la pharmacométrie clinique des médicaments antituberculeux ont publié peu de données sur l'incidence des effets secondaires ou de nouveaux cas de résistance.

L'information extraite des études retenues est présentée au [tableau 2](#).

4.2.2 Qualité méthodologique et limites des publications

Suivant l'évaluation de la qualité méthodologique des études sélectionnées et effectuées au moyen des grilles MMAT pour les études [Akkerman *et al.*, 2023b; Heysell *et al.*, 2015], et ROBINS-E pour les études [Alkabab *et al.*, 2023b; Tersigni *et al.*, 2021a; Vanbrabant *et al.*, 2018a; Van Tongeren *et al.*, 2013], quelques préoccupations ont été soulevées (Annexe I du document *Annexes complémentaires*). En plus de l'hétérogénéité de l'information clinique rapportée dans les études et du caractère rétrospectif de celle-ci, des variations relatives à la taille de l'échantillon, aux médicaments dosés et aux temps de collecte des échantillons ont été constatées.

Tableau 2 Données d'utilité clinique de la pharmacométrie des médicaments antituberculeux

[Auteur, année] devis de l'étude	Population, N	Objectif	Antituberculeux / Concentrations visées	Paramètres évalués
[Alkabab et al., 2023a] Étude de cohorte rétrospective 2018-2020	Patients atteints de la tuberculose active et de diabète, n = 170; 43 % de patients sans TDM; âge : 60 ± 14 57 % patients avec TDM; âge : 58 ± 15	Comparer les résultats du traitement antituberculeux chez les patients qui ont bénéficié d'un TDM par rapport aux patients sans TDM	RIF de 8 à 24 mg/L INH de 3 à 6 mg/L	Ajustement des doses dans les valeurs cibles Durée de conversion des cultures d'expectorations, Durée totale du traitement
[Akkerman et al., 2023a] Étude de cohorte rétrospective 2018-2020	Patients atteints de la tuberculose sensible à la RIF, n = 116; âge de 24 à 49 ans Cas de malnutrition, tuberculose du système nerveux central, VIH positif, diabète, culture positive après 2 mois ou hospitalisation prévue de 3 semaines et plus	Décrire la pharmacocinétique des médicaments antituberculeux en relation avec les valeurs seuils fréquemment employées	C_{max} : RIF = 8 mg/L INH = 3 mg/L	Ajustement des doses dans les valeurs cibles
[Tersigni et al., 2021b] Étude prospective (janvier à août 2019)	Patients enfants, n = 45; âge de 0 à 18 ans; 26 cas d'infection tuberculeuse; 19 cas de tuberculose active	Évaluer les concentrations sériques chez les enfants en traitement antituberculeux. Explorer les causes de concentrations sous-thérapeutiques (âge, sexe, ethnicité)	INH = de 3 à 5 mg/L après 2 heures, et de 1 à 3 mg/L après 4 heures RIF = de 8 à 24 mg/L après 2 heures	Ajustement des doses sous-thérapeutiques dans les valeurs cibles
[Vanbrabant et al., 2018b] Étude de cohorte rétrospective 2005-2014	Patients, n = 63; âge (0 > 75 ans); plus de 50 % avaient une tuberculose active; 30 % d'infection tuberculeuse Migrants avec comorbidités, cancers, maladies auto-immunes ou chroniques du foie	Évaluer les concentrations sériques chez les patients en traitement antituberculeux et les facteurs associés à des concentrations faibles	C_{max} : RIF ≥ 5 mg/L	Ajustement des doses dans les valeurs cibles

[Auteur, année] devis de l'étude	Population, N	Objectif	Antituberculeux / Concentrations visées	Paramètres évalués
[Heysell et al., 2015] Étude prospective (01/2009 – 08/2014)	Patients atteints de la tuberculose multirésistante, n = 10; âge moyen 36,4 ± 16,4 ans; 6 mâles (60 %)	Décrire les schémas d'utilisation du TDM chez les patients sous un traitement antituberculeux contre la MDR-TB.	C_{max} : CAP = 35 à 45 mg/L AMK = 35 à 45 mg/L MXF = 3 à 5 mg/L CYC = 20 à 35 mg/L APS = 20 à 60 mg/L LNZ = 12 à 26 mg/L EMB = 2 à 6 mg/L PZA = 20 à 60 mg/L ETO = 1 à 5 mg/L	Complétion du traitement, Délai avant la conversion en culture négative, Rechute après complétion du traitement, Acquisition d'une nouvelle résistance et décès.
[Van Tongeren et al., 2013] Étude de cohorte rétrospective 2000-2010	Patients, hommes (71,1 %), âge moyen de 45 ans. 12 patients (23,1 %) étaient séropositifs pour le VIH	Examiner les résultats du TDM des patients en traitement antituberculeux en cas de réponse lente, de maladie résistante ou récidivante	INH; EMB; RIF; PZA	Ajustement des doses dans les valeurs cibles

Sigles : TDM : *Therapeutic drug monitoring*; AUC : aire sous la courbe; C_{max} : concentration maximale; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; INH : isoniazide; RIF : rifampicine; IQR : écart interquartile; MDR-TB : tuberculose multirésistante; CAP : capréomycine; AMK : amikacine; MXF : moxifloxacine; CYC : cyclosérine; APS : acide para-aminosalicylique; LNZ : linézolide; EMB : éthambutol; PZA : pyrazinamide; ETO : éthionamide; C_{2h} : concentration moyenne à 2 h; C_{6h} : concentration moyenne à 6 h.

4.2.3 Intervalles thérapeutiques des médicaments antituberculeux

Dans l'étude d'Alkabab et ses collaborateurs [2023], les concentrations de la rifampicine et de l'isoniazide ont dû être ajustées chez 72 % des patients à la suite des résultats du dosage dans le groupe avec le suivi thérapeutique. Pour 42 % des patients, les $C_{\max}$ ⁹ de l'isoniazide et de la rifampicine étaient en dessous des concentrations visées. Les corrections posologiques ont permis de ramener les concentrations des médicaments dans les valeurs cibles. De plus, cette étude a montré que la présence d'un suivi thérapeutique, comparativement à son absence, influe sur le temps nécessaire à la négativation des cultures d'expectorations. En effet, les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire active et de diabète du groupe sans suivi des concentrations plasmatiques des médicaments antituberculeux ont obtenu des cultures négatives plus tardivement que celles du groupe avec dosages (respectivement 49 ± 27 jours contre 34 ± 23 jours; $p < 0,001$). Les durées de traitement totales des patients sont plus longues avec 36 ± 10 semaines dans le groupe sans le suivi thérapeutique contre 32 ± 9 semaines dans le groupe avec le suivi thérapeutique ($p = 0,04$). Après l'ajustement selon l'âge, la présence de cavités pulmonaires, le sexe, les résultats du frottis initial d'expectoration et l'utilisation du TDM, les auteurs ont montré que les personnes qui ont bénéficié du TDM étaient significativement plus susceptibles d'obtenir la négativation des cultures d'expectoration à 2 mois (OR = 3,05, IC à 95 % 1,35-6,86, $p = 0,007$).

Les résultats obtenus dans l'étude d'Akkerman et ses collaborateurs [2023] indiquent que la $C_{\max}$ médiane de la rifampicine était de 7,9 mg/L (IQR 6,0–11,0)¹⁰ chez 100 patients. Parmi eux, 47 % ont atteint le seuil cible de la $C_{\max}$ de 8 mg/L lors du premier suivi thérapeutique. Chez 82 % des patients présentant une $C_{\max} < 8$ mg/L, l'augmentation de la dose de la rifampicine (900 mg ou à 1200 mg) s'est soldée par une augmentation de la $C_{\max}$ au-dessus du seuil minimal visé lors du deuxième suivi thérapeutique. Pour l'isoniazide, la $C_{\max}$ médiane était de 2,9 mg/L (IQR 1,9 à 3,8) chez 90 patients. Parmi eux, 48 % avaient atteint le seuil cible de la $C_{\max}$ de 3 mg/L lors du premier suivi thérapeutique. Chez 76 % de ces patients présentant une $C_{\max} < 3$ mg/L, l'augmentation de la dose de l'isoniazide à 450 mg ou à 600 mg a entraîné une augmentation de la $C_{\max}$ au-dessus du seuil lors du deuxième suivi thérapeutique, tandis que chez les 24 % de patients restants l'augmentation de la dose n'a pas suffi à atteindre le seuil minimal visé. Selon les auteurs, ces résultats montrent que l'usage du suivi thérapeutique chez certains patients avec comorbidités ou autres particularités cliniques (voir [tableau 2](#)) dans le but d'individualiser les doses de rifampicine et d'isoniazide permet d'obtenir une exposition plus adéquate.

En outre, les résultats de l'étude de Vanbrabant et ses collaborateurs [2018] indiquent que 19 % des patients traités avec la rifampicine ont bénéficié plus fréquemment d'une correction posologique pour atteindre l'intervalle de référence, en raison de niveaux

⁹ $C_{\max}$: concentration maximale.

¹⁰ IQR : intervalle interquartile.

insuffisants ($p = 0,02$) ou avec au moins deux effets secondaires ($p = 0,03$). Au moins un effet secondaire a été rapporté chez 42,8 % des patients. Les effets secondaires variaient de légers à très graves, allant de nausées mineures à une hépatite médicamenteuse. Le niveau maximal de rifampicine chez les patients présentant des effets secondaires n'était pas significativement différent de celui des patients sans effets secondaires. Chez six patients qui présentaient des transaminases sériques > 100 UI/l, le niveau maximal n'était pas différent de celui des patients sans perturbations de la fonction hépatique.

L'étude rétrospective Van Tongeren et ses collaborateurs [2013] a montré que 53,7 % des niveaux sériques initiaux des médicaments étaient bas, surtout pour l'isoniazide (76,6 %), la rifampicine (68,4 %) et l'éthambutol (60 %). Par ailleurs, seulement 2,9 % des patients présentaient des niveaux bas du pyrazinamide ($p \leq 0,01$). Au total, 47 patients (90,3%) ont présenté au moins une fois un niveau faible de médicament. Chez 21 d'entre eux, le traitement a échoué (culture positive après 5 mois) et 5 ont connu une rechute. Parmi les 11 patients qui ont eu un résultat positif pour une souche résistante à au moins un médicament de première ligne, 4 l'ont acquise durant le traitement. Selon les auteurs, leurs résultats indiquent que, dans une population qui présentait des taux élevés d'échec thérapeutique et de résistance acquise, la plupart des patients présentaient de faibles niveaux de médicaments antituberculeux. Les auteurs concluent que le suivi thérapeutique offrirait une possibilité d'individualiser le traitement et de prévenir les résultats cliniques défavorables.

Dans l'étude prospective de Tersigni et ses collaborateurs [2021] portant uniquement sur des enfants, les résultats ont montré une différence des concentrations d'isoniazide selon le sexe, celles-ci étant plus élevées chez les garçons que chez les filles (médiane 2,22 $\mu\text{g/ml}$ IQR 1,13-3,29 contre 0,75 $\mu\text{g/ml}$ IQR 0,44–1,67; $p = 0,0115$). En ajustant la dose (mg/kg/jour) et le moment de l'administration de l'isoniazide, et en considérant trois groupes d'âge différents (≤ 2 ans, 2-12 ans, > 12 ans), une concentration plasmatique de l'isoniazide significativement plus faible a été observée chez les enfants plus jeunes par rapport aux deux groupes plus âgés ($p = 0,001$ et $p = 0,0024$). Ce résultat a également été confirmé par l'analyse multivariée ($p < 0,001$ et $p < 0,001$). En ajustant la dose (mg/kg/jour) et le moment de l'administration de la rifampicine, et en considérant trois groupes d'âge différents (≤ 2 ans, 2-12 ans, > 12 ans), une concentration plasmatique de rifampicine significativement plus élevée a été observée chez les enfants âgés de 2 à 12 ans ($p < 0,001$). Les auteurs estiment que la surveillance des concentrations plasmatiques des médicaments antituberculeux chez les enfants est recommandée, avec un ajustement des doses, surtout chez les moins de deux ans.

Par ailleurs, l'étude de Heysell et ses collaborateurs [2015] a présenté des données sur la contribution du suivi thérapeutique des médicaments antituberculeux chez 10 patients atteints d'une tuberculose multirésistante. Huit patients (80 %) ont bénéficié d'un suivi thérapeutique pour au moins un médicament (maximum de 6 médicaments). Un patient sans suivi thérapeutique est décédé précocement, et l'autre a été « perdu au suivi » en raison d'un transfert. Les résultats ont indiqué que la moxifloxacine et le linézolide étaient en dessous des concentrations visées chez un patient pour chacun de ces médicaments.

De même, la cyclosérine, la capréomycine et l'amikacine¹¹ étaient également en dessous des seuils visés. De plus, 78 % des patients qui avaient bénéficié d'un suivi thérapeutique ont soit guéri, soit montré une amélioration clinique au moment d'achever leur traitement.

Le temps médian nécessaire à la négativation des cultures d'expectoration était de 3 mois (maximum 5 mois). Aucun cas de rechute documenté ou de nouvelle résistance acquise n'a été rapporté. Chez un sujet diabétique, tous les médicaments vérifiés pour le suivi thérapeutique étaient dans la plage normale. Deux décès ont été rapportés, dont celui d'une femme de 38 ans atteinte de VIH et d'une méningite tuberculeuse sans suivi thérapeutique, et d'un homme de 76 ans atteint d'une tuberculose pulmonaire résistante aux fluoroquinolones avec de faibles concentrations de linézolide et de capréomycine. Les auteurs concluent que, en raison de la variabilité pharmacocinétique individuelle des médicaments antituberculeux, un suivi thérapeutique devrait être assuré le plus tôt possible pour les cas de tuberculose multirésistante.

4.2.4 Perspectives du comité consultatif

Les cliniciens consultés reconnaissent l'utilité de mesurer les concentrations sanguines des médicaments antituberculeux dans le cadre du suivi chez les patients atteints de la tuberculose active, dans les conditions médicales suivantes : évolution sous-optimale en cours de traitement, interactions médicamenteuses, enjeux de pharmacodynamique ou de pharmacocinétique, tuberculose à risque d'évolution défavorable en cours de traitement et problème de non-observance.

Certains cliniciens consultés ont discuté de la pertinence de bonifier l'offre de service en ajoutant éventuellement d'autres médicaments antituberculeux comme : éthionamide, cyclosérine, clofazimine, bédaquiline et préomanide, administrés surtout dans les cas de multirésistance [Brode, 2022]. Ces médicaments ne sont pas homologués par Santé Canada et ils sont accessibles, notamment, via le programme d'accès spécial de Santé Canada¹².

¹¹ La cyclosérine, la capréomycine et l'amikacine sont des médicaments antituberculeux non inclus dans le panel proposé par le laboratoire de la grappe Montréal-CUSM à l'origine de la demande.

¹² Les programmes d'accès spécial de Santé Canada permettent de demander un médicament qui n'est pas en vente au Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments.html>.

4.3 Constats

- Une variabilité pharmacocinétique individuelle, tributaire, notamment, de l'âge, du VIH, du diabète et d'autres comorbidités, pourrait modifier les concentrations sanguines des médicaments antituberculeux.
- Plusieurs études montrent qu'un suivi de la concentration sanguine des médicaments antituberculeux avec les ajustements de dose permet d'atteindre des concentrations dans l'intervalle thérapeutique visé.
- Quelques données suggèrent que l'ajustement des doses de médicaments antituberculeux dans un contexte de pharmacométrie clinique réduirait le temps nécessaire à la négativation des cultures d'expectorations et la durée totale du traitement.
- Les cliniciens consultés reconnaissent l'utilité de mesurer et d'interpréter les concentrations sanguines des médicaments antituberculeux chez les patients atteints de la tuberculose active dans les conditions médicales suivantes : évolution sous-optimale en cours de traitement; interactions médicamenteuses; enjeux de pharmacodynamique/cinétique; tuberculose à risque d'évolution défavorable en cours de traitement; et suspicion de non-observance thérapeutique.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Résultats du sondage

Selon les résultats obtenus de 10 grappes de laboratoires de biologie médicale, le dosage sanguin des médicaments antituberculeux est actuellement réalisé hors Québec par 3 grappes. Seule la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine effectue localement le dosage sérique du linézolide. Une autre grappe a exprimé un intérêt à offrir le dosage des médicaments antituberculeux. Les résultats du sondage rapportent que le temps de réponse des analyses envoyées hors Québec varie de 7 jours à 5 semaines.

5.2 Volumétrie anticipée

Selon les données des enquêtes du MSSS, les établissements de santé québécois ont envoyé 131 demandes d'analyse aux laboratoires hors Québec entre 2019 et 2020. Le CUSM transmet en moyenne 234 échantillons par année pour l'ensemble des établissements de son réseau – information fournie par le laboratoire demandeur.

Lorsque questionnés sur la volumétrie anticipée advenant l'introduction du test au *Répertoire*, les cliniciens ont mentionné qu'il était raisonnable de penser que ce nombre augmenterait en raison d'un accès facilité et publicisé. De plus, la procédure actuelle pour obtenir des services de laboratoire pour des analyses non disponibles au Québec a été décrite comme étant complexe, ce qui a tendance à freiner certains cliniciens.

La grappe Montréal-CUSM à l'origine de la demande a indiqué qu'elle disposerait des ressources humaines et matérielles nécessaires pour réaliser les tests et leur interprétation à l'échelle de la province, tout en maintenant le temps de réponse annoncé, si le budget était rehaussé en conséquence.

5.3 Temps de réponse du laboratoire

Le temps de réponse proposé par le laboratoire de la grappe Montréal-CUSM est de deux semaines, soit le temps requis entre la réception d'un échantillon au laboratoire et l'envoi du rapport d'interprétation. À titre comparatif, le laboratoire de pharmacocinétique des maladies infectieuses de l'Université de Floride annonce sur son site Web un délai de réponse de 7 jours pour l'analyse et l'interprétation des résultats, tandis que le National Jewish Health de Denver indique un délai de 10 jours pour l'analyse, mais sans l'interprétation des résultats. Ces délais excluent le temps de transport des échantillons vers un des sept laboratoires suprarégionaux autorisés à faire les envois hors Québec et celui vers les laboratoires américains. Par exemple, des échantillons en provenance du Nunavik doivent d'abord être acheminés au laboratoire serveur de la grappe Montréal-CUSM avant d'être envoyés à l'étranger. Des délais de réception des résultats pouvant atteindre 4 à 5 semaines suivant l'ordonnance ont été rapportés. Les cliniciens consultés ont mentionné que la procédure administrative pour avoir accès aux services de laboratoire hors Québec était en partie responsable de ces délais.

Selon les cliniciens consultés, un délai raisonnable serait de 10 à 14 jours dans la majorité des cas considérés comme réguliers serait cliniquement opportun. Toutefois, les cliniciens ont mentionné que, pour environ 20 % des patients, une réponse plus rapide serait nécessaire, notamment pour les cas cliniques sévères, les patients hospitalisés ou les cas de tuberculose résistante. Il a également été mentionné que cette proportion inclut tous les échantillons provenant de régions ou territoires éloignés qui devraient, eux aussi, être analysés en priorité.

Interrogé sur la faisabilité d'instaurer ce type de service, le laboratoire demandeur a mentionné être en mesure de prioriser les demandes urgentes et de réduire le temps de réponse à 4 à 7 jours pour l'analyse au laboratoire et l'interprétation des résultats par l'équipe clinique.

5.4 Formulaire de prescription des analyses

D'après les cliniciens consultés, tous les professionnels de la santé qui participent à la prise en charge des patients atteints de tuberculose active, notamment les médecins de famille, pneumologues, infectiologues, infirmières praticiennes spécialisées et pharmaciens, sont habilités à demander le test de pharmacométrie clinique des médicaments antituberculeux.

Certains cliniciens consultés ont également suggéré que le formulaire de demande soit conçu de manière à préciser la situation clinique justifiant la prescription du test, les médicaments administrés et les doses, l'heure de la dernière prise et celle du prélèvement. Le laboratoire demandeur a prévu un formulaire de collecte de données à cet effet afin de faciliter l'interprétation des résultats.

5.5 Constats

- Actuellement, le dosage des médicaments antituberculeux est disponible uniquement hors Québec.
- Advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*, il est raisonnable de penser que le volume sera plus élevé que celui des tests actuellement réalisés hors Québec.
- Le laboratoire demandeur a déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires pour réaliser les tests et les interpréter à l'échelle de la province si le budget était rehaussé en conséquence.
- Les cliniciens estiment que des temps de réponse du laboratoire de 4 à 7 jours pour les demandes urgentes et de 10 à 14 jours pour les autres demandes seraient cliniquement pertinents.

6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

6.1 Recommandations des agences à l'égard du suivi thérapeutique des médicaments antituberculeux

La revue de la littérature scientifique et grise a permis de repérer cinq guides de pratique clinique qui présentent des recommandations sur la réalisation du suivi thérapeutique des médicaments antituberculeux administrés pour le traitement de la tuberculose sensible et résistante.

Selon la huitième édition des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* de la Société canadienne de thoracologie, il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques des médicaments chez les personnes atteintes de tuberculose qui présentent des facteurs de risque d'absorption altérée des médicaments (par exemple, celles atteintes du VIH, de diabète), de métabolisme et d'excrétion altérés (par exemple, maladie hépatique avancée et maladie rénale chronique), une tuberculose disséminée et/ou un statut pondéral significativement supérieur ou inférieur à la normale (indice de masse corporelle > 30 ou < 18,5) [SCT, 2022].

Selon les départements de la santé des États de Virginie et du Maryland aux États-Unis, un suivi thérapeutique devrait être envisagé en cas de rechute de la tuberculose, d'échec du traitement, de résistance ou de réponse lente aux médicaments antituberculeux, notamment à l'isoniazide et à la rifampicine, ainsi que chez les patients qui présentent des comorbidités telles que le diabète, le VIH, la malnutrition et la malabsorption [Health, 2022; Prevention., 2019].

De plus, l'OMS et le gouvernement australien (Department of Health and Aged Care) reconnaissent l'utilité de réaliser un suivi thérapeutique des médicaments antituberculeux, notamment pour le linézolide et les fluoroquinolones, dans les cas de tuberculose résistante aux médicaments. Selon eux, la mesure des concentrations sanguines de ces médicaments permet d'ajuster les doses dans la plage thérapeutique, contribuant ainsi à réduire les effets secondaires sans compromettre les résultats escomptés du traitement [The Office of Health Protection, 2023; OMS, 2019].

6.2 Contexte social

Au Québec, la tuberculose active est une maladie à déclaration obligatoire et à traitement obligatoire [MSSS, 2018]. Les cliniciens estiment que la prise en charge des patients atteints de tuberculose doit être uniforme, indépendamment de l'ethnicité, de l'âge, du sexe, du parcours migratoire ou de la vulnérabilité sociale, y compris l'itinérance. Les obstacles, notamment organisationnels et financiers, devraient être réduits au minimum afin d'optimiser l'observance des soins.

Par ailleurs, les cliniciens ont rapporté que, dans les régions éloignées du Québec, le prolongement de l'isolement des patients hospitalisés en raison des délais importants pour obtenir les résultats d'analyse engendrerait un stress psychologique chez les patients et leur famille. En effet, des cliniciens ont noté que cette situation conduit certains patients à ne plus suivre le protocole de soins et à éviter de se rendre au centre de soins en raison de l'éloignement de leur lieu de résidence. De plus, les situations qui mènent à la prolongation de la période d'isolement (telle qu'une réponse lente, la résistance, etc.) peuvent avoir un impact négatif sur la scolarisation des patients ainsi que sur les revenus des familles en situation économique précaire.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

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

7.1.2 Efficience du dosage sanguin des médicaments antituberculeux selon l'INESSS

La valeur pondérée (VP) soumise par le demandeur pour le dosage des médicaments antituberculeux est de 103,97 par échantillon. Cette valeur a été calculée en considérant qu'en moyenne 4 échantillons sont prélevés et analysés par patient.

L'INESSS ne peut évaluer de façon précise, sans dosage sanguin des médicaments antituberculeux, l'efficience du dosage des médicaments antituberculeux par rapport au suivi thérapeutique clinique usuel. Ni les issues cliniques ni les coûts évités, dérivés des bienfaits du dosage des médicaments antituberculeux en temps opportun, ne peuvent être quantifiés adéquatement. Toutefois, les avantages allégués du dosage des médicaments antituberculeux sont, entre autres :

- d'optimiser la dose ou la composition du traitement alors qu'une variation pharmacocinétique interindividuelle des médicaments antituberculeux existe pour certaines populations;
- de réduire la durée du traitement et d'accélérer la guérison des patients avec la conversion plus rapide des cultures d'expectorations vers un résultat négatif [Alkabab *et al.*, 2023];
- d'éviter éventuellement le développement de la pharmacorésistance [Van Tongeren *et al.*, 2013];
- de potentiellement prévenir la mortalité [Heysell *et al.*, 2015].

D'autres bienfaits potentiels sont aussi anticipés par les cliniciens consultés, tels que la réduction de l'isolement ou du temps d'hospitalisation, mais aussi celle de la perte de productivité ou de salaire associée.

L'INESSS constate qu'un nombre relativement important de dosages sanguins des médicaments antituberculeux est présentement envoyé hors Québec, notamment aux États-Unis. Les tests effectués localement pourraient offrir l'avantage d'obtenir les résultats plus rapidement ainsi que de limiter certaines contraintes administratives. Il pourrait aussi y avoir des bienfaits environnementaux associés à la réduction du

transport des échantillons, bien que ces avantages n'aient pas été quantifiés. La disponibilité locale de tels tests pourrait enfin permettre de réduire les coûts, notamment ceux d'analyse et de transport. Pour tenir compte de cette conséquence, une analyse de coûts a été effectuée par l'INESSS.

7.1.3 Analyse de coûts

Plusieurs frais ne sont pas attribués de la même manière lorsque les tests sont effectués hors Québec comparativement à la proposition du laboratoire demandeur de rapatrier le dosage des médicaments antituberculeux au Québec. Voici les principales différences :

- Les laboratoires vendeurs hors Québec facturent tous les médicaments dosés par échantillon, alors qu'au Québec la VP s'applique par échantillon, et ce, même si plusieurs médicaments peuvent être dosés.
- Le rapatriement de ce service au Québec ajouterait un coût pour la création de rapports d'interprétation par un pharmacien concernant tous les médicaments dosés, alors que ce service n'est pas assuré pour tous les envois hors Québec.

Il est important de noter que, bien que les dosages effectués hors Québec n'incluent pas de coût pour le service d'interprétation du pharmacien, aucune interprétation n'est alors donnée aux cliniciens qui font la demande de dosage. Conséquemment, bien que ce coût soit évité lors d'envoi hors Québec, le service offert est aussi différent. Ce coût est inclus dans l'analyse pour les dosages qui seraient effectués au Québec, puisqu'il fait partie de la proposition de service du laboratoire demandeur. Voir le [tableau 3](#) pour un exemple standard d'un patient pour qui seraient dosés 3 médicaments à 4 temps de prélèvement (4 échantillons à analyser) servant à évaluer la pharmacocinétique.

Tableau 3 Analyse de coût comparant le dosage effectué hors Québec et la proposition du laboratoire demandeur

	Analyse hors Québec	Analyse du laboratoire demandeur
Coûts pour l'analyse de 4 échantillons (4 moments de prélèvement, 3 médicaments dosés)	12 analyses x 137 \$ par analyse = 1 644 \$	4 analyses x 104 \$ ^a par analyse = 416 \$
Transport^b	117 \$	8 \$
Interprétation par un pharmacien	Ne s'applique pas	1 rapport par médicament x 3 x 76,52 \$ par rapport = 230 \$
Total	1 761 \$	654 \$

^a La VP est employée pour approximer les coûts liés au test.

^b Les coûts de transport sont tirés du *Répertoire* (code 70006 pour les envois hors Québec, code 70002 et 70003 pour les envois au Québec et code 70008 pour les envois sur glace sèche). Il existe des variations pour ces coûts selon la région d'où proviennent les échantillons, et ces variations ne sont pas captées par cette analyse. Les coûts de transport pourraient donc être sous-estimés.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire mesure les coûts liés à l'ajout potentiel au *Répertoire* du dosage des médicaments antituberculeux. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) le nouveau scénario selon lequel il y est ajouté. L'analyse repose sur des renseignements obtenus de diverses sources comprenant la consultation de cliniciens et du laboratoire demandeur. Ses principales hypothèses sont décrites dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 Principaux paramètres de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRE	VALEUR	VALEUR POUR L'ANALYSE DE SENSIBILITÉ	RÉFÉRENCE
Nombre moyen de patients qui ont besoin d'un dosage (scénario <i>statu quo</i>)	25 patients par année	5, 10 et 15 % d'augmentation pour l'an 1, 2 et 3 (borne inférieure)	Calculé à partir des estimations du laboratoire demandeur
Nombre moyen de patients qui ont besoin d'un dosage (scénario ajout au <i>Répertoire</i>)	30 patients par année (+ 20 % de patients)	38 patients par année (+ 50 % de patients, borne supérieure)	Laboratoire demandeur
Nombre de temps de prélèvement d'échantillon par patient	70 % des patients à 4 temps de prélèvement et 30 % des patients à 3 temps de prélèvement	80 % et 20 % (borne inférieure) 60 % et 40 % (borne supérieure)	Opinion d'experts
Nombre moyen de médicaments dosés pour chaque patient	3 médicaments	2 médicaments (borne supérieure)	Laboratoire demandeur et opinion d'expert
Proportion de tests effectués en urgence	20 % des tests la première année, et ce nombre de tests reste constant pour les années subséquentes	66 % des tests la première année, et ce nombre de tests reste constant pour les années subséquentes (borne supérieure)	Laboratoire demandeur et opinion d'expert
Coût des dosages effectués hors Québec	137 \$	103 \$ (borne supérieure)	Laboratoire demandeur et coûts indiqués par les laboratoires sollicités
Coût des dosages non urgents et urgents effectués au Québec	103,97 \$ et 207,94 \$	s.o.	VP soumise ^a , laboratoire demandeur
Coût de l'analyse par un pharmacien (1 rapport par médicament dosé)	76,52 \$	s.o.	Échelle de traitement 1 320 et avantages, Conseil du trésor
Coût du transport pour analyse hors Québec	111 \$ par usager	s.o.	VP envoi hors Québec au <i>Répertoire</i> ^a (code : 70006)

PARAMÈTRE	VALEUR	VALEUR POUR L'ANALYSE DE SENSIBILITÉ	RÉFÉRENCE
Coût du transport pour analyse au Québec	2,30 \$ par échantillon	s.o.	Moyenne VP envoi intergrappe et envoi intragrappe au <i>Répertoire</i> ^a (codes : 70002 et 70003)
Coût du transport pour envoi sur glace sèche	6 \$ par envoi	s.o.	VP envoi sur glace sèche au <i>Répertoire</i> ^a (code : 70008)

s.o. : sans objet; VP : valeur pondérée.

^a La VP est utilisée pour approximer les coûts liés au test.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 5](#).

Tableau 5 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du dosage des médicaments antituberculeux

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre de patients ^a	25	25	25	75
Coûts	41 011 \$	41 011 \$	41 011 \$	123 033 \$
Nouveau scénario : Introduction au <i>Répertoire</i> du dosage des médicaments antituberculeux				
Nombre de patients ^b	30	30	30	90
Impact brut ^c	21 171 \$	21 171 \$	21 171 \$	63 513 \$
Impact net ^d	- 19 840 \$	- 19 840 \$	- 19 840 \$	- 59 520 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^e			- 67 694 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			26 545 \$

^a Dans ce scénario, l'ensemble des tests sont envoyés hors Québec.

^b Dans ce scénario, l'ensemble des tests seraient effectués au Québec.

^c L'impact brut correspond aux coûts liés à la couverture publique de l'analyse.

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

^e Dans ce scénario, il est anticipé qu'une augmentation du nombre de patients du *statu quo* (26, 28 et 29 patients par année) pour évaluer l'impact d'une possible augmentation de l'incidence des cas de tuberculose résistante. Cela entraîne une augmentation du nombre de patients du scénario d'introduction. Ce scénario anticipe aussi une augmentation de 10 % de la proportion de patients qui auraient 4 temps de prélèvement.

^f Dans ce scénario, il est anticipé que le nombre de patients du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au *Répertoire* est 50 % plus élevé que celui du *statu quo*, que la moyenne de médicaments dosés par patient est de 2, que la proportion de tests effectués en urgence est de 66 %, qu'il y a une diminution de 10 % de la proportion de patients qui auraient 4 temps de prélèvement et que le coût des tests effectués hors Québec est plutôt de 103 \$ par échantillon par médicament.

Selon les hypothèses retenues, au cours des trois premières années, l'ajout du test proposé au *Répertoire* pourrait engendrer des économies de 59 520 \$. Sur cet horizon temporel, le nombre de patients qui auraient un dosage est estimé à 90. Cela équivaut à un volume approximatif de 333 échantillons en 3 ans.

7.3 Constats

- L'efficience de l'analyse proposée ne peut être évaluée justement étant donné que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés.
- La valeur pondérée de cette analyse est de 103,97. Pour un test effectué en urgence, la valeur pondérée est plutôt de 207,94.
- De nombreux dosages sont actuellement envoyés hors Québec pour analyse. Le coût moyen d'un dosage effectué hors Québec est de 1 761 \$, tandis qu'il est de 654 \$ lorsqu'il est effectué par le laboratoire demandeur. Leur réalisation au Québec constituerait une stratégie plus efficiente.
- En moyenne, l'INESSS anticipe qu'un dosage des médicaments antituberculeux sera requis pour 90 patients en 3 ans. Cela équivaut à un volume approximatif de 333 échantillons en 3 ans.
- L'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* pourrait engendrer des économies d'environ 60 000 \$ au cours des trois premières années. Des analyses de sensibilité ont été effectuées. Avec un scénario pessimiste, des coûts de 27 000 \$ seraient engendrés, alors qu'avec un scénario optimiste des économies de 68 000 \$ seraient attendues.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique ainsi que la perspective des cliniciens québécois permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence du dosage sanguin d'un panel de médicaments antituberculeux selon une approche multiplexe par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique. Ces constats et incertitudes ont également été soulignés dans les sections respectives de cet avis.

	CONSTATS	INCERTITUDES
DIMENSION POPULATIONNELLE	▪ Au Québec, la tuberculose active est une maladie à déclaration obligatoire (MADO) et une maladie à traitement obligatoire (MATO). ▪ Le traitement de la tuberculose est complexe et repose principalement sur une combinaison d'antibiotiques administrés durant une période prolongée. ▪ Les médicaments antituberculeux sont susceptibles de provoquer un certain nombre d'effets secondaires non négligeables. ▪ Selon les cliniciens, dans certaines situations, les résultats arrivent dans un délai cliniquement inopportun ou n'incluent pas toute l'information nécessaire à l'individualisation du traitement. ▪ Selon les cliniciens, dans certains cas, les délais actuels impactent la durée et l'efficacité du traitement et exposent à un éventuel risque de pharmacorésistance.	

	CONSTATS	INCERTITUDES
DIMENSION CLINIQUE	▪ Une variabilité pharmacocinétique individuelle, tributaire, notamment, de l'âge, du VIH, du diabète et d'autres comorbidités, pourrait modifier les concentrations sanguines des médicaments antituberculeux. ▪ Plusieurs études montrent qu'un suivi de la concentration sanguine des médicaments antituberculeux avec les ajustements de dose permet d'atteindre des concentrations dans l'intervalle thérapeutique visé. ▪ Quelques données suggèrent que l'ajustement des doses de médicaments antituberculeux dans un contexte de pharmacométrie clinique réduirait le temps nécessaire à la négativation des cultures d'expectorations et la durée totale du traitement. ▪ Les cliniciens consultés reconnaissent l'utilité de mesurer et d'interpréter les concentrations sanguines des médicaments antituberculeux chez les patients atteints de la tuberculose active dans les conditions médicales suivantes : - évolution sous-optimale en cours de traitement; - interactions médicamenteuses; enjeux de pharmacodynamique/cinétique; - tuberculose à risque d'évolution défavorable en cours de traitement; - et suspicion de non-observance thérapeutique.	▪ Les études retenues pour soutenir l'utilité clinique de la pharmacométrie des médicaments antituberculeux présentent plusieurs limites méthodologiques, réduisant ainsi la robustesse des résultats de ces études. ▪ Peu de données ont été repérées concernant l'impact du suivi thérapeutique des médicaments antituberculeux sur la pharmacorésistance et l'incidence des effets secondaires.

	CONSTATS	INCERTITUDES
DIMENSION ORGANISATIONNELLE	▪ Actuellement, le dosage des médicaments antituberculeux est disponible uniquement hors Québec. ▪ Le laboratoire demandeur a déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires pour réaliser les tests et les interpréter à l'échelle de la province si le budget était rehaussé en conséquence. ▪ Les cliniciens estiment que des temps de réponse du laboratoire de 4 à 7 jours pour les demandes urgentes et de 10 à 14 jours pour les autres demandes seraient cliniquement pertinents.	▪ Advenant l'ajout de l'analyse au <i>Répertoire</i>, il est raisonnable de penser que leur volume sera plus élevé que celui des tests actuellement réalisés hors Québec. ▪ Un personnel qualifié est indispensable à la mise en route de l'analyse par la LC-MS/MS et à la production des résultats.
DIMENSION SOCIOCULTURELLE	▪ Des agences réglementaires nationales et internationales ont publié des recommandations relatives à l'utilité du suivi thérapeutique et à l'individualisation des médicaments antituberculeux afin de favoriser le succès du traitement et d'éviter les cas de toxicité. ▪ Selon ces agences, la surveillance de la concentration des médicaments antituberculeux devrait être envisagée en cas de rechute, d'échec, de réponse lente ou de résistance aux médicaments antituberculeux, ainsi que chez les patients qui présentent des comorbidités telles que le diabète, le VIH, la malnutrition et la malabsorption. ▪ Les cliniciens consultés ont indiqué que la pharmacométrie des médicaments antituberculeux réduirait la durée de l'isolement et ses impacts socioéconomiques négatifs, notamment en région éloignée.	▪ Ces agences ne mentionnent aucun temps de réponse cliniquement opportun associé au dosage des médicaments antituberculeux.

	CONSTATS	INCERTITUDES
DIMENSION ÉCONOMIQUE	Efficiencia : ▪ L'efficiencia de l'analyse proposée ne peut être évaluée justement étant donné que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximatés. ▪ La valeur pondérée de cette analyse est de 103,97. Lorsque celle-ci est effectuée en urgence, elle est de 207,94. ▪ De nombreux dosages sont actuellement envoyés hors Québec pour analyse. Le coût moyen d'un dosage effectué hors Québec est de 1 761 \$, tandis qu'il est de 654 \$ lorsqu'il est fait par le laboratoire demandeur. Leur réalisation au Québec constituerait donc une stratégie plus efficiente. Analyse d'impact budgétaire : ▪ En moyenne, l'INESSS anticipe qu'un dosage des médicaments antituberculeux sera requis pour 90 patients en 3 ans. Cela équivaut à un volume approximatif de 333 échantillons en 3 ans. ▪ L'introduction de l'analyse proposée au <i>Répertoire</i> pourrait engendrer des économies d'environ 60 000 \$ au cours des trois premières années.	Analyse d'impact budgétaire : ▪ Le volume anticipé est incertain, puisque plusieurs facteurs pourraient influencer sur le nombre de dosages effectués à la suite de l'introduction au <i>Répertoire</i>. Notamment, une augmentation due à l'introduction du test au <i>Répertoire</i>, qui donnerait un accès publicisé et facilité au dosage, en plus de possiblement permettre aux cliniciens des dosages supplémentaires ultérieurs pour vérifier l'observance, une pratique peu commune actuellement. Cette incertitude a été mitigée en effectuant une analyse de sensibilité, et elle devrait être limitée par la population restreinte des patients atteints de tuberculose résistante au Québec. ▪ En effectuant une analyse de sensibilité qui modifie toutes les autres valeurs, l'introduction du test au <i>Répertoire</i> pourrait engendrer des coûts dans un scénario pessimiste, avec un impact budgétaire d'environ 27 000 \$ en 3 ans.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

Les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS reconnaissent à l'unanimité la pertinence du dosage sanguin d'un panel de médicaments antituberculeux selon une approche multiplexe par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique. Les arguments évoqués pour appuyer cette position sont, notamment, que :

- L'analyse proposée s'inscrit dans un contexte où la tuberculose est une maladie à traitement obligatoire. Elle est décrite comme une intervention complémentaire à la prise en charge actuelle et recommandée par les sociétés savantes dans des situations cliniques précises;
- Le rapatriement au Québec de la pharmacométrie clinique des médicaments antituberculeux représente un avantage pour certains patients en raison de la réduction anticipée du temps de réponse; qui se répercute sur la durée de l'isolement;
- Certains membres tiennent à souligner la faiblesse de données scientifiques actuellement disponibles en soutien aux résultats cliniques pour le patient;
- L'introduction au *Répertoire* du test proposé entraînera vraisemblablement une amélioration de la prise en charge des patients atteints de tuberculose active ainsi qu'une réduction des coûts, et elle pourrait générer des données utiles à l'avancement des connaissances sur le traitement de la tuberculose au Québec;
- Certains membres sont d'avis qu'il serait opportun de faire le suivi de la volumétrie.

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire au *Répertoire* le dosage sanguin d'un panel de médicaments antituberculeux selon une approche multiplexe par LC-MS/MS dans un contexte de pharmacométrie clinique.

Précisions accompagnant la recommandation

- Afin de maximiser sa pertinence clinique, la pharmacométrie des médicaments antituberculeux devrait être utilisée chez les patients atteints de la tuberculose active dans les conditions médicales suivantes :
 - évolution clinique sous-optimale en cours de traitement;
 - interactions médicamenteuses;
 - enjeux pharmacodynamiques/cinétiques (p. ex. maladies hépatiques et rénales, diabète, grossesse, âge);
 - tuberculose à risque d'évolution défavorable en cours de traitement;
 - suspicion de non-observance thérapeutique.
- Respecter un temps de réponse du laboratoire de 10 à 14 jours pour les ordonnances régulières et de 4 à 7 jours pour les ordonnances urgentes, notamment les cas cliniques sévères, les patients hospitalisés ou les cas de tuberculose résistante ainsi que les échantillons provenant de régions ou territoires éloignés.
- Assurer un suivi d'implantation du test au cours des prochaines années afin de documenter la volumétrie.
- Promouvoir la recherche et la diffusion des résultats scientifiques sur le dosage des médicaments antituberculeux dans le contexte québécois.
- Advenant son introduction au *Répertoire*, l'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

- Akkerman OW, Dijkwel RDC, Kerstjens HAM, van der Werf TS, Srivastava S, Sturkenboom MGG, Bolhuis MS. Isoniazid and rifampicin exposure during treatment in drug-susceptible TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023a;27(10):772-7.
- Akkerman OW, Dijkwel RDC, Kerstjens HAM, van der Werf TS, Srivastava S, Sturkenboom MGG, Bolhuis MS. Isoniazid and rifampicin exposure during treatment in drug-susceptible TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023b;27(10):772-7.
- Akram SM AF. *Mycobacterium avium* Complex. 2024.
- Alffenaar JWC, Stocker SL, Forsman LD, Garcia-Prats A, Heysell SK, Aarnoutse RE, et al. Clinical standards for the dosing and management of TB drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022;26(6):483-99.
- Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E, Nahid P. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med* 2018;15(7):e1002595.
- Alkabab Y, Warkentin J, Cummins J, Katz B, Denison BM, Bartok A, et al. Therapeutic drug monitoring and TB treatment outcomes in patients with diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023a;27(2):135-9.
- Alkabab Y, Warkentin J, Cummins J, Katz B, Denison BM, Bartok A, et al. Therapeutic drug monitoring and TB treatment outcomes in patients with diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023b;27(2):135-9.
- Alsultan A et Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs* 2014;74(8):839-54.
- Aouam K, Chaabane A, Loussaief C, Ben Romdhane F, Boughattas NA, Chakroun M. [Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management]. *Med Mal Infect* 2007;37(5):253-61.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Tuberculose au Canada : 2012 à 2021 rapport approfondi. 2024;
- Brode SK, Dwilow, R., Kunimoto, D., Menzies, D., & Khan, F. A. Chapter 8: Drug-resistant tuberculosis. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2022;6:109-28.
- Caminero JA. Advserse anti-tuberculosis drug events and their management. Dans : ERS, réd. *Tuberculosis*. 2018.
- Devaleenal Daniel B, Ramachandran G, Swaminathan S. The challenges of pharmacokinetic variability of first-line anti-TB drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10(1):47-58.

- Fage D, Brilleman R, Deprez G, Payen MC, Cotton F. Development, validation and clinical use of a LC-MS/MS method for the simultaneous determination of the nine main antituberculosis drugs in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2022;215:114776.
- Health VDo. Virginia Department of Health Recommendations and Procedures for the use of Therapeutic Drug Monitoring 2022;
- Heysell SK, Moore JL, Peloquin CA, Ashkin D, Houpt ER. Outcomes and use of therapeutic drug monitoring in multidrug-resistant tuberculosis patients treated in virginia, 2009-2014. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78(2):78-84.
- Imperial MZ, Nahid P, Phillips PPJ, Davies GR, Fielding K, Hanna D, et al. A patient-level pooled analysis of treatment-shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *Nat Med* 2018;24(11):1708-15.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage plasmatique du linézolide. Québec, Qc : INESSS; 2024. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/dosage-plasmatique-du-linezolide.html>.
- Jayanti RP, Long NP, Phat NK, Cho YS, Shin JG. Semi-Automated Therapeutic Drug Monitoring as a Pillar toward Personalized Medicine for Tuberculosis Management. *Pharmaceutics* 2022;14(5)
- Johnston JC, Cooper, R., & Menzies, D. Chapter 5: Treatment of tuberculosis disease. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2022;6:66–76.
- Litvinjenko S, Magwood O, Wu S, Wei X. Burden of tuberculosis among vulnerable populations worldwide: an overview of systematic reviews. *Lancet Infect Dis* 2023;23(12):1395-407.
- Margineanu I, Akkerman O, Cattaneo D, Goletti D, Marriott DJE, Migliori GB, et al. Practices of therapeutic drug monitoring in tuberculosis: an international survey. *Eur Respir J* 2022;59(4)
- Martson AG, Burch G, Ghimire S, Alffenaar JC, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in patients with tuberculosis and concurrent medical problems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17(1):23-39.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Tuberculose: Guide d'intervention. Québec, Qc : MSSS; 2017.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Tuberculose. Québec, Qc : MSSS; 2018.
- Nicholas T. Jones RA, Camryn L. Keller , Kamryn Jones , Lloyd F. Ledet III , Julia E. Fox , Vincent G. Klapper , Pooja Potharaju , Harish Siddaiah , Adam M. Kaye , Sahar Shekoochi , Alan D. Kaye , Giustino Varrassi. Treatment and Toxicity Considerations in Tuberculosis: A Narrative Review. 2024;
- Organisation mondiale de la santé (OMS). Dans : WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland : OMS; 2019. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30946559>.

- Organisation mondiale de la santé (OMS). Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland : OMS; 2022a;
- Organisation mondiale de la santé (OMS). Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Geneva, Switzerland : OMS; 2022b;
- Peloquin C. The Role of Therapeutic Drug Monitoring in Mycobacterial Infections. *Microbiol Spectr* 2017;5(1)
- Peloquin CA. Pharmacological issues in the treatment of tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;953:157-64.
- Prevention. MDoHPaHPACfTca. Maryland guidelines for prevention and treatment of tuberculosis 2019;
- Rodriguez CA, Leavitt SV, Bouton TC, Horsburgh CR, Zur Wiesch PA, Nichols B, et al. Survival of people with untreated TB: effects of time, geography and setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023;27(9):694-702.
- SCT. Canadian Tuberculosis Standards 8th Édition 2022;
- Tersigni C, Boiardi G, Tofani L, Venturini E, Montagnani C, Bortone B, et al. Real-life isoniazid and rifampicin plasma concentrations in children: a tool for therapeutic drug monitoring of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2021a;21(1):1087.
- Tersigni C, Boiardi G, Tofani L, Venturini E, Montagnani C, Bortone B, et al. Real-life isoniazid and rifampicin plasma concentrations in children: a tool for therapeutic drug monitoring of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2021b;21(1):1087.
- The Office of Health Protection AGDoHaAC. Australian recommendations for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis 2023;
- Van Tongeren L, Nolan S, Cook VJ, FitzGerald JM, Johnston JC. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: a retrospective analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(2):221-4.
- Vanbrabant TJF, Dijkmans AC, den Hartigh J, Touw DJ, Arend SM. Rifampin levels in daily practice: the accuracy of a single measurement. *Neth J Med* 2018a;76(5):235-42.
- Vanbrabant TJF, Dijkmans AC, den Hartigh J, Touw DJ, Arend SM. Rifampin levels in daily practice: the accuracy of a single measurement. *Neth J Med* 2018b;76(5):235-42.
- Zhang H, Ehiri J, Yang H, Tang S, Li Y. Impact of Community-Based DOT on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(2):e0147744.
- Zurcher K, Reichmuth ML, Ballif M, Loiseau C, Borrell S, Reinhard M, et al. Mortality from drug-resistant tuberculosis in high-burden countries comparing routine drug susceptibility testing with whole-genome sequencing: a multicentre cohort study. *Lancet Microbe* 2021;2(7):e320-e30.

**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

