

AVIS

Dosage sanguin de la clozapine par test immunologique

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

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

Dosage sanguin de la clozapine par test immunologique

Rédaction

Annie Dubé
Khesraw Muradqadam
Julie Rivard

Coordination scientifique

Patrick Dufort
Éric Potvin

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs et auteur principaux

Annie Dubé, Ph. D.
Khesraw Muradqadam, M. Sc.
Julie Rivard, Pharm. D., M. Sc.

Coordonnateurs scientifiques

Patrick Dufort, M. A.
Éric Potvin, Ph. D.

Directrice adjointe, volet innovation et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Bureau des données clinico- administratives

Ahmed Ghachem, Ph. D.
Claire Imbaud, Ph. D.

Soutien administratif

Lourdes Michaella Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Catherine Lavoie, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc. traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-99014-7 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2024

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage sanguin de la clozapine par test immunologique. Avis rédigé par Annie Dubé, Khesraw Muradqadam et Julie Rivard. Québec, Qc : INESSS; 2024. 28 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité sont :

D^r Pierre-Olivier Héту, biochimiste clinique, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^{re} Nadia Nadeau, médecin-psychiatre, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent – Hôpital régional de Rimouski

M^{me} Nadia Saïdi, infirmière praticienne en santé mentale, Institut universitaire en santé mentale de Montréal

D^r Matthieu Tittley, médecin-psychiatre, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

M^{me} Fannie Thériault, pharmacienne, Institut national de psychiatrie légale Philippe-Pinel

Consultations ad hoc

Pour ce rapport, les personnes suivantes ont été consultées :

D^r Karim Mourabit Amari, médecin biochimiste, chercheur associé axe neurosciences, Centre hospitalier universitaire de Québec – Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^{re} Myriam Gagné, biochimiste clinique, Centre intégré universitaire en santé et en services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Déclaration d'intérêts

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	VIII
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Besoin décisionnel du MSSS	2
1.2 Source de données	2
1.3 Évaluation économique	2
1.4 Contextualisation et consultation des parties prenantes.....	2
1.5 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	3
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION	4
2.1 Problématique	4
2.2 Suivi thérapeutique des patients recevant de la clozapine	4
2.3 Principe analytique	6
2.4 Modalités d'administration du test	6
2.5 Intervention comparative	6
3 DIMENSION POPULATIONNELLE	7
3.1 Populations visées.....	7
3.2 Besoins de santé	7
4 DIMENSION CLINIQUE.....	8
4.1 Validité clinique.....	8
4.1.1 Corrélation entre le test immunologique et la chromatographie pour le dosage de la clozapine.....	8
4.2 Utilité clinique	10
4.2.1 Temps de réponse cliniquement pertinents pour l'obtention des résultats	10
4.2.2 Utilité du dosage de la norclozapine	10
5 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	11
5.1 Recommandations des organisations d'intérêt	11
5.2 Contexte social	11
5.3 Acceptabilité des cliniciens.....	12
6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	13
6.1 Barrières et facilitateurs à l'implantation du test.....	13
6.1.1 Disponibilité et accès à l'analyse immunologique	13
6.1.2 Disponibilité du dosage de la norclozapine	13
6.2 Ressources humaines et matérielles	13

7	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	15
7.1	Efficienc	15
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	15
7.1.2	Efficienc du TDM de la clozapine par test immunologique	15
7.1.3	Efficienc du dosage par test immunologique comparativement aux analyses disponibles par chromatographie	15
7.1.4	Efficienc du dosage par test immunologique comparativement à l'absence de dosage en contexte de suivi clinique ou hospitalier.....	16
7.2	Analyse d'impact budgétaire	16
	CONSTATS ET INCERTITUDES	21
	RECOMMANDATIONS DE L'INESSS	23
	RÉFÉRENCES	24
	ANNEXE A.....	25
	Stratégie de repérage de l'information scientifique	25
	ANNEXE B.....	28
	Analyse d'impact budgétaire	28

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Dosages de la clozapine disponibles au <i>Répertoire</i>	4
Tableau 2	Paramètres analytiques de vérification du dosage immunologique de la clozapine avec la trousse <i>MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit</i>	9
Tableau 3	Volumétrie du dosage de la clozapine par chromatographie pour les 5 dernières années	17
Tableau 4	Volumétrie anticipée du dosage de la clozapine par chromatographie pour les 3 prochaines années.....	17
Tableau 5	Volumétrie anticipée du dosage par chromatographie et par immunologie au cours des 3 prochaines années.....	18
Tableau 6	Volumétrie anticipée totale du dosage de la clozapine par chromatographie et par immunologie au cours des 3 prochaines années	19
Tableau 7	Impact budgétaire lié à l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sérique de la clozapine par immunologie.....	20
Tableau A-1	Bases de données bibliographiques.....	25
Tableau A-2	Autres sources consultées.....	27
Tableau B-1	Principaux paramètres de l'analyse d'impact budgétaire	28

RÉSUMÉ

Introduction

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal – CHUM (Centre hospitalier de l'Université de Montréal), ci-après nommé 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* un test immunologique pour le dosage sanguin de la clozapine servant au suivi thérapeutique des patients traités avec cet antipsychotique.

Méthode d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens et d'autres parties prenantes. Un examen de la littérature économique a été réalisée concernant l'efficacité du dosage de la clozapine par test immunologique. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction de ce test au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de 3 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 d'analyse en vue de l'élaboration de la recommandation.

Contexte de l'évaluation

Le dosage de la concentration sanguine de clozapine, aussi appelée clozapinémie, permet d'en faire le suivi thérapeutique (TDM, de l'anglais *therapeutic drug monitoring*). Le TDM de la clozapine est une intervention clinique recommandée par les lignes directrices canadiennes et les guides internationaux de pratique. Au Québec, les dosages de clozapine sont actuellement réalisés par la grappe Capitale-Nationale au moyen de la chromatographie liquide de haute performance considérée comme une méthode de référence. Les résultats sont habituellement disponibles dans les 14 jours qui suivent le prélèvement de l'échantillon sanguin.

Depuis 2022, le dosage de la clozapine par test immunologique fait l'objet d'un projet pilote par le laboratoire demandeur qui dessert deux instituts œuvrant en santé mentale, soit l'Institut universitaire de santé mentale de Montréal et l'Institut Philippe-Pinel. Ce projet pilote visait à démontrer la faisabilité d'obtenir les résultats de TDM dans des délais plus courts pour la clientèle du CHUM et des Centres intégrés universitaires en santé et en services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et du Nord-de-l'Île-de-Montréal.

Dimension populationnelle

La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement curatif. La clozapine est un antipsychotique principalement utilisé dans le traitement des personnes atteintes du spectre de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques. Le TDM de la clozapine permet aux cliniciens d'ajuster la pharmacothérapie pour tout patient recevant de la clozapine afin de maîtriser les symptômes, de minimiser les effets indésirables et de réduire les risques de rechute. Toutefois, pour pouvoir profiter des bénéfices escomptés du TDM de la clozapine, les résultats du dosage devraient être obtenus dans un court délai.

Dimension clinique

Le présent avis traite de la pertinence d'ajouter une méthode immunologique en complémentarité à l'offre actuelle. Dans ce contexte, la validité clinique de la méthode de référence et la pertinence de doser la clozapine ne sont pas remises en question. La performance clinique de la nouvelle méthode immunologique repose sur la concordance des résultats obtenus avec la méthode de référence reconnue. Lors de son projet pilote visant l'implantation du dosage de la clozapine avec une trousse immunologique approuvée par Santé Canada, le laboratoire demandeur a observé une bonne corrélation entre ce dosage et celui disponible actuellement par chromatographie. De plus, aucun biais significatif lié à la méthode de dosage n'est observé. Ainsi, la performance du dosage de la clozapine par test immunologique s'avère comparable à celle de la méthode de référence et aucune incidence clinique liée au changement de méthode n'est anticipée.

Pour être utiles cliniquement, les résultats du TDM de la clozapine doivent être disponibles pour la prise de décision en temps opportun. Un temps de réponse (du prélèvement de l'échantillon à la transmission des résultats) de 24 heures est souhaitable. Cependant, un temps de réponse de 48 heures est considéré adéquat dans la plupart des cas, sauf lorsqu'une intoxication est suspectée où l'obtention d'un résultat en quelques heures est nécessaire. Les cliniciens consultés sont d'avis que l'obtention des résultats en temps opportun réduirait ultimement la durée et la gravité des effets indésirables et possiblement, la durée des hospitalisations.

Contrairement à la chromatographie, la méthode immunologique ne permet pas de mesurer la norclozapine. Or, le dosage de la norclozapine revêt une utilité clinique, notamment chez les patients traités en concomitance avec la fluvoxamine et la clozapine pour évaluer les interactions pharmacocinétiques.

Dimension organisationnelle

Le déploiement à l'échelle régionale du dosage de la clozapine par test immunologique raccourcirait le temps de réponse. L'implantation sur chaîne automatisée, telle que le propose le demandeur, faciliterait la gestion des échantillons en éliminant les étapes de transport et de manutention, ainsi que l'entrée manuelle de données. Un temps de réponse opportun permettrait l'utilisation des résultats dans diverses situations, y compris les situations d'urgence, ce qui est actuellement impossible dans le cas des demandes qui proviennent des établissements et installations non desservis par la grappe Capitale-Nationale.

Dimension socioculturelle

Les sociétés savantes recommandent le TDM, en complément du jugement clinique, comme outil afin d'optimiser la prise en charge des patients recevant de la clozapine. Elles préconisent également que les résultats du TDM soient disponibles en temps opportun.

Dimension économique

La valeur pondérée (VP) pour cette analyse est de 24,97. La documentation scientifique ne fournit pas d'orientation quant à l'efficacité du TDM de la clozapine par test immunologique.

Néanmoins, comparativement à la chromatographie, il serait efficace puisque sa VP et son temps de réponse sont inférieurs. Comparativement à l'absence de dosage, bien que son efficacité ne soit pas mesurable avec les données consultables, il a le potentiel de réduire le recours à des ressources médicales et d'apporter des bénéfices pour le patient.

Au regard de l'impact budgétaire, une croissance des demandes de dosage de la clozapine est attendue suivant son introduction au *Répertoire*. Au cours des 3 premières années, la volumétrie passerait de 64 100 à 85 800 dosages. Des économies d'environ 77 400 \$ sont attendues. Cet impact budgétaire repose sur l'émission de plusieurs hypothèses. Les analyses de sensibilité réalisées suggèrent qu'au plus, des coûts additionnels de 136 400 \$ sur 3 ans seraient engendrés.

Recommandations

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande l'introduction de l'analyse portant sur le dosage sanguin de la clozapine par test immunologique au *Répertoire*, étant donné que :

- La méthode proposée est une option valide et complémentaire à l'offre de test actuel;
- Pour les demandes de TDM, le temps de réponse (du prélèvement de l'échantillon à la transmission des résultats) devrait avoisiner 48 heures. Pour les demandes urgentes, un temps de réponse de quelques heures est souhaitable;
- Une désignation régionale éliminerait les délais liés au transport des échantillons et offrirait le dosage en temps opportun;
- Les avantages de l'automatisation du dosage sont souhaitables dans le contexte particulier de pénurie de personnel.
- Le test devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.
- L'accès au dosage de la clozapine et de la norclozapine par chromatographie devra être maintenu.

SUMMARY

Clozapine Blood Level Testing by Immunoassay

Introduction

A request to introduce a new test into the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the *Répertoire*) was submitted to the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) by the Grappe Montréal - CHUM (Centre hospitalier de l'Université de Montréal), hereinafter referred to as the requesting laboratory. The MSSS has mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to evaluate the relevance of including an immunological assay in the *Répertoire* for the clozapine blood level testing used in the therapeutic follow-up of patients treated with this antipsychotic.

Evaluation method

The evaluation approach included a review of the scientific literature, a grey literature search and consultations with clinicians and other stakeholders. A review of the economic literature was conducted on the cost-effectiveness of clozapine immunoassay. A budgetary impact analysis considering the costs associated with the introduction of this assay to the *Répertoire* was conducted. Costs were projected over a 3-year timeframe from a healthcare system perspective. All scientific, contextual and experiential data were interpreted and synthesized in findings to guide the analysis process for the development of the recommendation.

Evaluation background

Measuring the blood concentration of clozapine, also known as clozapinemia, is used for therapeutic drug monitoring (TDM). Clozapine TDM is a clinical intervention recommended by Canadian guidelines and international practice guides. In Quebec, clozapine blood level tests are currently conducted by the Grappe de la Capitale-Nationale using high-performance liquid chromatography, considered a reference method. Results are usually available within 14 days of blood sampling.

Since 2022, clozapine testing by immunoassay has been the subject of a pilot project by the requesting laboratory, which serves two mental health institutes, the Institut universitaire de santé mentale de Montréal and the Institut Philippe-Pinel. The aim of this pilot project was to demonstrate the feasibility of obtaining TDM results in a shorter timeframe for the CHUM clientele and the Centres intégrés universitaires en santé et en services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et du Nord-de-l'Île-de-Montréal.

Population Dimension

Schizophrenia is a chronic, disabling illness for which there is currently no cure.

Clozapine is an antipsychotic primarily used in the treatment of people with schizophrenia spectrum disorders and other psychotic disorders. The clozapine TDM allows clinicians to adjust drug therapy for any patient receiving clozapine to control symptoms, minimize adverse effects and reduce the risk of relapse. However, to reap the expected benefits of clozapine TDM, test results should be obtained within a short timeframe.

Clinical Dimension

This report looks at the relevance of adding an immunological method to complement the current offering. In this context, the clinical validity of the reference method and the clinical value of clozapine blood level testing are not called into question. The clinical performance of the new immunological method is based on the consistency of the results obtained with the recognized reference method. In its pilot project to implement the clozapine blood level test with a Health Canada-approved immunoassay kit, the requesting laboratory observed good correlation between this test and the one currently available by chromatography. In addition, no significant bias related to the test method was observed. Thus, the performance of the clozapine blood level test by immunoassay is comparable to that of the reference method, and no clinical impact linked to the change of method is anticipated.

To be clinically useful, clozapine TDM results must be available for decision-making in a timely manner. A response time (from sample collection to transmission of results) of 24 hours is desirable. However, a response time of 48 hours is considered adequate in most cases, except when intoxication is suspected, where a result within a few hours is required. The clinicians consulted believe that timely results would ultimately reduce the duration and severity of adverse events, and possibly the length of hospital stays.

Unlike chromatography, the immunological method does not measure blood level of the norclozapine. However, norclozapine blood measurement is clinically useful, particularly in patients treated concomitantly with fluvoxamine and clozapine, to assess pharmacokinetic interactions.

Organizational Dimension

Regional deployment of clozapine blood level testing by immunoassay would shorten response times. Implementation on automated lines, as proposed by the requesting laboratory, would facilitate sample management by eliminating transportation and handling steps, as well as manual data entry. Timely response would enable results to be used in a variety of clinical situations, including emergencies, which is currently impossible for requests from facilities not served by the Grappe de la Capitale-Nationale.

Socio-Cultural Dimension

The learned societies recommend clozapine TDM, as a complement to clinical judgment, as a tool to optimize the management of patients receiving clozapine. They also recommend that TDM results be made available in a timely manner.

Economic Dimension

The weighted value for this analysis is 24.97. The scientific literature provides no guidance on the cost-effectiveness of clozapine TDM by immunoassay.

Nevertheless, compared with chromatography, it would be efficient since its weighted value and response time are lower. Compared with no test, although its efficiency is not measurable with available data, it has the potential to reduce the use of medical resources and provide benefits for the patient.

In view of the budgetary impact, an increase in requests for clozapine blood level testing is expected following its inclusion in the *Répertoire*. Over the first 3 years, the volume of requests would rise from 64,100 to 85,800 tests. Savings of around \$77,400 are expected. This budgetary impact is based on several assumptions. Sensitivity analyses suggest that, at most, additional costs of \$136,400 over 3 years would be generated.

Recommendations

Based on the above findings, the INESSS recommends the introduction of the clozapine blood level testing by immunoassay to the *Répertoire*, given that:

- The proposed method is a valid and complementary option to the current testing offer;
- For TDM requests, response time (from sample collection to transmission of results) should be around 48 hours. For urgent requests, a response time of a few hours is desirable;
- A regional designation would eliminate delays related to sample transportation and provide timely testing;
- The advantages of automated testing are desirable given the current staff shortage.
- The test will have to meet ISO 15189 requirements.
- Access to chromatographic clozapine and norclozapine testing should be maintained.

SIGLES ET ACRONYMES

AGNP	<i>Association of Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry</i>
APC	Association des psychiatres du Canada
ASCP	<i>American Society of Clinical Psychopharmacology</i>
BDCU	Banque de données communes des urgences
CHU de Québec	Centre hospitalier universitaire de Québec
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CIUSSS	Centre intégré universitaire en santé et en services sociaux
CTQ	Centre de toxicologie du Québec
CYP1A2	Cytochrome P450 1A2
DER	Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement
HEJ	Hôpital de l'Enfant-Jésus
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
HPLC-MS/MS	Chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectroscopie de masse en tandem
HPLC-UV	Chromatographie liquide de haute performance couplée à un détecteur ultraviolet
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IUSMM	Institut universitaire en santé mentale de Montréal
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PQPTM	Programme québécois pour les troubles mentaux
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SCS	Société canadienne de schizophrénie
TDM	Suivi thérapeutique de médicament, de l'anglais <i>therapeutic drug monitoring</i>
VP	Valeur pondérée

INTRODUCTION

Problématique

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal – CHUM (Centre hospitalier de l'Université de Montréal), ci-après nommé 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* un test immunologique pour le dosage sanguin de la clozapine servant au suivi thérapeutique des patients traités avec cet antipsychotique.

1 MÉTHODOLOGIE

Afin de répondre au besoin décisionnel, une démarche d'évaluation comprenant une revue rapide de la documentation scientifique et de la littérature grise a été menée, de même qu'une consultation des parties prenantes.

1.1 Besoin décisionnel du MSSS

Le MSSS a mandaté l'INESSS pour évaluer la pertinence d'introduire le dosage sanguin de la clozapine par test immunologique au *Répertoire*.

1.2 Source de données

Le repérage de la littérature a été mené par un conseiller en information scientifique en collaboration avec l'équipe du projet. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) ont été interrogées le 12 décembre 2023 en tenant compte des concepts suivants : dosage des antipsychotiques et suivi thérapeutique. Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français depuis 2015. La stratégie élaborée pour chacune des bases de données bibliographiques ainsi que la liste des autres sources consultées se trouvent à l'[annexe A](#).

D'autres sources d'information provenant de sociétés savantes et d'autorités de santé canadiennes et d'autres pays ont aussi été consultées. Le moteur de recherche Google a également été utilisé. Une mise à jour de la littérature publiée a été effectuée en juillet 2024.

1.3 Évaluation économique

Un examen de la documentation scientifique a été mené afin de repérer des données relatives à l'efficacité du dosage sanguin de la clozapine par test immunologique pour le suivi thérapeutique des patients. Une analyse d'impact budgétaire qui tient compte des coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de ce test a été réalisée. Ces coûts ont été projetés sur un horizon de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.4 Contextualisation et consultation des parties prenantes

Des consultations ont été réalisées auprès de cliniciens spécialisés en biochimie clinique, en pharmacie, ainsi qu'en psychiatrie. Les informations et les perspectives sont résumées sous une forme narrative en exposant les principaux constats et incertitudes exprimés.

L'INESSS a aussi procédé à une consultation en ligne auprès des directeurs des grappes de laboratoires de biologie médicale afin de brosseur un portrait plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services pour le dosage des antipsychotiques au Québec, dont la clozapine. De plus, un sondage a été acheminé à l'Association des médecins psychiatres du Québec et à l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec afin d'obtenir la perspective de leurs membres sur la pertinence de recourir au suivi thérapeutique par dosage sérique des antipsychotiques, dont la clozapine. L'information ainsi recueillie constitue une source supplémentaire de données contextuelles.

1.5 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié selon les cinq dimensions de l'*Énoncé de principes et fondements éthiques*¹ - *Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux* de l'INESSS (populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique). Les constats issus de cette démarche ont servi à guider les analyses de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement (DER) en vue de l'élaboration de recommandations.

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

¹ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux*. Juin 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf (consulté le 30 juillet 2024).

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

Le dosage de la concentration sanguine de clozapine, aussi appelé clozapinémie, permet d'en faire le suivi thérapeutique (TDM, de l'anglais *therapeutic drug monitoring*). Le TDM de la clozapine est une recommandation clinique des lignes directrices canadiennes et des guides de pratique internationaux [Schoretsanitis *et al.*, 2020; Hiemke *et al.*, 2018]. Le TDM de la clozapine ne doit pas être confondu avec la surveillance hématologique qui sert à détecter l'agranulocytose et les leucopénies². Contrairement à la formule leucocytaire, le TDM n'est pas une exigence émise par Santé Canada pour l'usage de la clozapine.

Au Québec, les dosages de clozapine sont actuellement réalisés par chromatographie liquide de haute performance (HPLC), ci-après nommée chromatographie, soit la méthode de référence. Cette analyse ne répond toutefois pas au besoin de santé de la majorité des patients nécessitant un TDM de la clozapine, en raison du temps de réponse (du prélèvement de l'échantillon à la transmission des résultats) trop long.

2.2 Suivi thérapeutique des patients recevant de la clozapine

Situation actuelle au Québec pour le dosage par chromatographie

Le *Répertoire* contient deux tests de désignation suprarégionale correspondant au TDM de la clozapine par chromatographie (voir le [tableau 1](#)).

Tableau 1 Dosages de la clozapine disponibles au Répertoire

Antipsychotique	Dosage par chromatographie	Code au Répertoire	Laboratoire offrant l'analyse
Clozapine	HPLC-UV	30632	Grappe Capitale-Nationale (HEJ)
	HPLC-MS/MS	80034	CTQ

Abréviations : CTQ : Centre de toxicologie du Québec; HEJ : Hôpital de l'Enfant-Jésus; HPLC-MS/MS : chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectroscopie de masse en tandem; HPLC-UV : chromatographie liquide de haute performance couplée à un détecteur ultraviolet.

Les dosages de la clozapine aux fins de suivi thérapeutique sont effectués par la grappe Capitale-Nationale – le laboratoire de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus (HEJ). Le Centre de toxicologie du Québec (CTQ) offre également cette analyse. Toutefois, les échantillons y sont généralement envoyés pour la recherche de substances.

² Santé Canada. *Résumé de l'examen de l'innocuité - Clozapine - Évaluation de l'efficacité de la surveillance d'un faible taux de globules blancs* [site Web]. Consultable à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/examens-innocuite/clozapine-globules-blancs.html> (consulté le 27 juin 2024).

La chromatographie permet le dosage simultané de la clozapine et de la norclozapine (aussi appelée desméthylclozapine), son métabolite actif. L'analyse est réalisée 2 à 3 fois par semaine à l'HEJ. Les cliniciens de la grappe Capitale-Nationale obtiennent généralement les résultats en temps opportun. Or, le délai entre le moment du prélèvement et l'obtention des résultats du dosage de la clozapine par chromatographie pour les cliniciens de la région de Montréal peut atteindre 7 à 12 jours [Vincent *et al.*, 2024].

L'INESSS a récemment recommandé l'introduction au *Répertoire* des dosages par chromatographie de la concentration sanguine des antipsychotiques [INESSS, 2024]; classe de médicaments à laquelle appartient la clozapine. Lors de ces travaux, un sondage a été réalisé auprès de 153 psychiatres et de 15 pharmaciens spécialisés en santé mentale. Plus de 50 % d'entre eux mentionnaient devoir composer avec un temps de réponse supérieur à 2 semaines pour obtenir les résultats d'un dosage de la clozapine. Le transport des échantillons semblait responsable d'une partie importante de ce délai, lequel semblait plus long pour ceux qui sont éloignés de la grappe Capitale-Nationale où se situe le laboratoire désigné. Par conséquent, dans son avis portant sur le dosage par chromatographie des antipsychotiques, l'INESSS a entre autres précisé que le temps de réponse devrait être réduit à 48 heures à partir de la réception de l'échantillon par le laboratoire.

Situation actuelle au Québec pour le dosage par test immunologique

Depuis 2022, le dosage de la clozapine par test immunologique fait l'objet d'un projet pilote dans le laboratoire de biochimie de la grappe Montréal – CHUM, le laboratoire de biochimie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR). Deux instituts œuvrant en santé mentale, soit l'Institut universitaire de santé mentale de Montréal et l'Institut Philippe-Pinel sont desservis par ce laboratoire. Lors de ce projet pilote, des temps de réponse moyens de 4,5 heures (du prélèvement à la production du rapport de résultats) pour l'ensemble de la clientèle du Centre intégré universitaire en santé et services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et d'environ une heure pour les patients de l'urgence de l'HMR ont été rapportés. Contrairement au temps de réponse actuel pour le dosage par chromatographie, ce délai raccourci permet dans ce CIUSSS l'utilisation des résultats dans diverses situations, y compris les situations d'urgence. Dans une seconde phase du projet pilote, l'objectif était d'améliorer les temps de réponse pour les autres établissements et installations desservis par la grappe Montréal – CHUM, toujours avec un dosage immunologique fait à l'HMR. Des temps de réponse moyens entre 24 et 72 heures ont été obtenus pour la clientèle des CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et du CHUM. L'amélioration du temps de réponse n'est pas aussi marquée que pour les patients du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal étant donné l'étape intermédiaire de transport d'échantillons³.

³ Données non publiées obtenues du laboratoire demandeur avec autorisation de publication aux fins de la présente évaluation.

2.3 Principe analytique

Le dosage de la clozapine par méthode immunologique, tel que le propose le laboratoire demandeur, repose sur une trousse commerciale, *MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit* (Saladax Biomedical, Inc.) [Clarke *et al.*, 2021], la seule approuvée par Santé Canada (numéro d'homologation : 105466). Il s'agit d'un test immunocompétitif homogène turbidimétrique par agglutination de nanoparticules destiné à la mesure quantitative *in vitro* de la clozapine dans le sérum et le plasma humains. Le principe repose sur la compétition entre le médicament et ses conjugués pour la liaison à des anticorps spécifiques au médicament, liés à des nanoparticules. L'agrégation des particules est ensuite mesurée par spectrophotométrie sur des analyseurs automatisés.

2.4 Modalités d'administration du test

Le dosage de la clozapine, quelle que soit la méthode, requiert un prélèvement sanguin effectué 12 heures après la prise du médicament par le patient. La trousse immunologique est implantée sur des appareils utilisés de routine sur une chaîne automatisée, ce qui facilite la gestion des échantillons ainsi que l'entrée manuelle de données. La validation de la trousse *MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit* faite par le fabricant a été effectuée sur un analyseur Beckman Coulter AU480. La trousse peut être compatible avec d'autres analyseurs, dont les systèmes Attelica^{MC} utilisés par le demandeur.

Le laboratoire ayant déposé la présente évaluation aux fins d'introduction au *Répertoire* propose un statut hiérarchique régional ou régional désigné de l'analyse afin que les grappes bénéficient de plus de flexibilité et puissent offrir un service de laboratoire répondant aux recommandations internationales du TDM de la clozapine en matière de temps de réponse. Considérant les recommandations en matière de temps de réponse pour le TDM et l'intervalle thérapeutique étroit de la clozapine, le laboratoire demandeur propose que le résultat de l'analyse soit disponible en 24 heures et en moins de 4 heures dans un contexte d'urgence.

2.5 Intervention comparative

Puisque le présent rapport vise à statuer sur la pertinence d'utiliser un dosage immunologique pour réaliser le TDM de la clozapine, l'intervention comparatrice est le dosage par chromatographie actuellement disponible au *Répertoire*. L'évaluation de la pertinence sera aussi faite pour les situations urgentes, notamment lorsqu'une intoxication est suspectée. Compte tenu que le service actuel de laboratoire ne permet pas de faire le TDM pour les situations urgentes, en raison des temps de réponse trop longs pour l'obtention des résultats, l'INESSS considère qu'il n'y a aucune intervention comparatrice dans ce contexte. En l'absence de TDM, l'ajustement de la dose de clozapine se fait de manière empirique, guidé par les symptômes et les effets indésirables ressentis par le patient.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Populations visées

Le spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques regroupe plusieurs conditions graves et persistantes [APA, 2022]. La prévalence de la schizophrénie est d'environ 1 % au Québec et au Canada. Les personnes atteintes d'un trouble psychotique ont une espérance de vie moindre que la population générale, notamment en raison de plusieurs comorbidités et du taux de suicide élevé⁴. Cette population est aussi plus à risque d'itinérance et d'incarcération⁵.

Les troubles psychotiques sont des maladies chroniques et invalidantes pour lesquelles il n'existe actuellement pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux antipsychotiques, varient d'une personne à l'autre. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de limiter les symptômes psychotiques, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes, de même que de favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes [Lehman *et al.*, 2004]. Le succès de la thérapie repose notamment sur l'observance au traitement et aux mesures psychosociales mises en place [CIUSSS-CN, 2019].

La clozapine est un antipsychotique principalement utilisé pour contrôler les symptômes associés aux troubles psychotiques. Ce médicament est habituellement réservé aux cas réfractaires après l'échec d'au moins deux traitements antipsychotiques à dose thérapeutique et de durée adéquate [CIUSSS-CN, 2019].

3.2 Besoins de santé

L'accès aux résultats du TDM de la clozapine permet aux cliniciens d'ajuster la pharmacothérapie pour tout patient recevant de la clozapine afin de maîtriser les symptômes, de minimiser les effets indésirables et de réduire les risques de rechute. Les cliniciens consultés soulignent que pour pouvoir profiter des bénéfices escomptés du TDM de la clozapine, les résultats du dosage devraient être obtenus dans un court délai. La situation actuelle ne permet pas de répondre à ce besoin de santé.

Dans son avis portant sur le dosage par chromatographie des antipsychotiques [INESSS, 2024], l'INESSS a reconnu qu'un dosage des antipsychotiques réalisé en temps opportun permettrait de prendre des décisions cliniques individualisées pertinentes, en plus d'améliorer l'efficacité, la tolérabilité, l'acceptabilité et la fiabilité du traitement.

⁴ Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Système canadien de surveillance des maladies chroniques (SCSMC). Juillet 2020. Schizophrénie* [site Web]. Consultable à : <https://sante-infobase.canada.ca/labo-de-donnees/blogue-schizophrénie.html> (consulté le 23 juillet 2024).

⁵ Gouvernement du Canada. *Aspect humain de la santé mentale et de la maladie mentale au Canada. 2006* [site Web]. Consultable à : https://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/human-humain06/pdf/human_face_f.pdf (consulté le 23 juillet 2024).

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Validité clinique

L'utilisation du TDM de la clozapine permet de documenter l'adhésion au traitement, les taux de réponse, de minimiser les effets indésirables et de diminuer le risque de rechute, lorsque l'intervalle thérapeutique de 350 à 600 ng/mL est atteint. En deçà de cet intervalle, les patients sont moins susceptibles de répondre au traitement alors qu'au-delà, ils sont plus à risque d'avoir des effets indésirables. Le seuil de toxicité établi à 1 000 ng/mL constitue, pour un laboratoire, le niveau d'alerte au-dessus duquel le risque de toxicité augmente considérablement et qui l'oblige à informer immédiatement le prescripteur [Hiemke *et al.*, 2018].

Outre la dose administrée, les facteurs qui peuvent influencer les taux sanguins de clozapine comprennent notamment le sexe, la consommation de substances inhalées, l'âge, le poids corporel, la consommation de caféine et les interactions médicamenteuses. Pour un médicament ayant une variabilité interindividuelle et un intervalle thérapeutique étroit comme la clozapine, le TDM est un outil clinique essentiel pour une prise en charge optimale des personnes recevant ce traitement [Molden, 2021].

Dans ce contexte, la validité clinique repose notamment sur la concordance des résultats obtenus avec la nouvelle méthode et la méthode de référence reconnue.

4.1.1 Corrélation entre le test immunologique et la chromatographie pour le dosage de la clozapine

Lors de son projet pilote visant l'implantation du test immunologique de la clozapine, le laboratoire de l'HMR n'a pas observé de biais significatifs entre les résultats obtenus par dosage immunologique et ceux rapportés par le laboratoire désigné pour le dosage par chromatographie⁶. Considérant un coefficient de corrélation supérieure à 0,9 et une concordance de 97 % entre le dosage par immunologie et par chromatographie, le demandeur n'anticipe pas de répercussions cliniques liées au changement de méthode. Toutefois, puisque les valeurs d'un test peuvent varier selon le type de procédure employée, notamment en raison des étapes pré-analytiques, il est essentiel de considérer la méthode utilisée lors de l'interprétation des résultats. Pour interpréter les résultats, les cliniciens peuvent se référer à l'intervalle thérapeutique et au seuil de toxicité figurant sur le rapport.

⁶ Données non publiées obtenues du laboratoire demandeur (HEJ) avec autorisation de publication aux fins de la présente évaluation.

Étude de vérification analytique du dosage de la clozapine par la trousse immunologique proposée

Le laboratoire demandeur a fourni à l'INESSS des données de vérification analytique de la trousse *MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit*⁷. La recherche documentaire a quant à elle permis de repérer une étude de vérification analytique [Clarke *et al.*, 2021] pour cette trousse (voir le [tableau 2](#)).

Tableau 2 Paramètres analytiques de vérification du dosage immunologique de la clozapine avec la trousse *MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit*

Paramètres analytiques	Laboratoire de l'HMR (demandeur)*	Fabricant de la trousse		[Clarke <i>et al.</i> , 2021]
Analyseur	Atellica de Siemens	Beckman Coulter AU480	Roche Cobas c501	Beckman Coulter AU480
Répétabilité, CV	3,3 à 4,1 % [†]	2,2 à 3,6 %	4,5 à 6,4 %	1,9 à 3,1 %
Reproductibilité (intra-laboratoire)	n.d.	4,2 à 6,6 %	6,0 à 9,3 %	3,8 à 7,2 %
Exactitude (récupération)	96,0 à 109,4 %	97 à 116 %	97,8 à 105,9 %	n.d.
Linéarité	62 à 1 928 ng/mL [‡]	68 à 1 500 ng/mL	135 à 1 528 ng/mL	n.d.
Limite de quantification	62 ng/mL	68 ng/mL	61,8 ng/mL	52,5 ng/mL
Réactivité croisée	Aucune	Aucune excédant ±10 %		Aucune
Corrélation des résultats selon l'analyseur utilisé, régression	<i>Beckman vs Atellica</i> : Deming, pente = 0,928 Passing-Bablok, pente = 0,928 Standard, pente = 0,925	n.d.		<i>Roche Cobas vs Beckman</i> : Bland-Altman, pente = 0,9416
Comparaison avec méthode de référence (HPLC-MS/MS), régression	Deming, pente = 0,907 Passing-Bablok, pente = 0,953 Standard, pente = 0,845	Passing-Bablok, pente = 1,027	Bland-Altman, pente = 0,9765	Bland-Altman, pente = 0,9198

Abréviations : CV : coefficient de variation; HMR : Hôpital Maisonneuve-Rosemont; HPLC-MS/MS : chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectroscopie de masse en tandem; n.d. : non disponible ; R : coefficient de corrélation.

* Données non publiées obtenues du laboratoire demandeur (HMR) avec autorisation de publication aux fins de la présente évaluation.

[†] Imprécision pour les échantillons ayant des concentrations de clozapine allant de 0 à 4 488 nmol/L (1 481 ng/ml).

[‡] Valeurs fournies en nmol/L (188 à 5 900 nmol/L) converties en ng/mL (nmol/L x 0,327 = ng/ml) [CIUSSS-CN, 2019].

⁷ Données non publiées obtenues du laboratoire demandeur (HEJ) avec autorisation de publication aux fins de la présente évaluation.

La vérification analytique faite par le demandeur et par Clarke et ses collaborateurs [2021] montre que dans l'ensemble, les données de performance du dosage de la clozapine sont comparables à la méthode de référence, sans égard au type d'analyseur utilisé.

4.2 Utilité clinique

4.2.1 Temps de réponse cliniquement pertinents pour l'obtention des résultats

Pour être cliniquement pertinents, les résultats d'un TDM pour un antipsychotique, dont la clozapine, doivent être disponibles pour la prise de décision en temps opportun. Selon le guide de pratique de l'*Association of Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry* (AGNP) [Hiemke *et al.*, 2018], l'obtention des résultats du dosage de la clozapine en 24 heures est souhaitable; cependant, un temps de réponse de 48 heures est considéré adéquat dans la plupart des situations nécessitant un TDM [Schoretsanitis *et al.*, 2020; Hiemke *et al.*, 2018], comme dans les cas où l'on doit :

- déterminer si le patient est en situation d'intoxication, qu'elle soit volontaire ou non;
- évaluer l'effet des interactions médicamenteuses sur le métabolisme de la clozapine lors de l'ajout ou du retrait d'un inhibiteur ou d'un inducteur enzymatique;
- évaluer les conséquences de certains processus physiologiques sur le métabolisme de la clozapine, notamment les infections;
- évaluer l'observance au traitement.

Toutefois, en situation d'urgence (p. ex., intoxication suspectée), il est mentionné que les résultats du dosage doivent être obtenus en quelques heures [Hiemke *et al.*, 2018].

Les cliniciens consultés sont d'avis que l'obtention des résultats en temps opportun réduirait ultimement la durée et la gravité des effets indésirables ressentis par les patients et possiblement, la durée des hospitalisations.

4.2.2 Utilité du dosage de la norclozapine

Le dosage sanguin de la clozapine actuellement offert par chromatographie rapporte à la fois les valeurs de la clozapine et de son métabolite, la norclozapine. Contrairement à la chromatographie, la méthode immunologique ne permet pas de mesurer la norclozapine.

Or, le dosage de la norclozapine revêt une utilité clinique, notamment chez les patients sous fluvoxamine. La fluvoxamine, inhibiteur du CYP1A2, est utilisée chez certains patients recevant la clozapine afin d'augmenter le ratio clozapine : norclozapine. Cette interaction pharmacocinétique permet d'optimiser l'efficacité clinique tout en limitant les effets indésirables potentiels [Verdoux *et al.*, 2024; Mossé *et al.*, 2022]. Pour les patients recevant de la fluvoxamine en concomitance avec la clozapine, l'obtention du dosage de la norclozapine est recommandée [Verdoux *et al.*, 2024].

5 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

5.1 Recommandations des organisations d'intérêt

Au Canada, les lignes directrices sur la pharmacothérapie de la schizophrénie chez l'adulte [Remington *et al.*, 2017] de l'Association des psychiatres du Canada (APC) et de la Société canadienne de schizophrénie (SCS) recommandent d'utiliser le TDM des antipsychotiques, dont la clozapine, en complément du jugement clinique pour le suivi thérapeutique.

À l'échelle internationale, deux consensus, le *Therapeutic Drug Monitoring task force*, de l'AGNP [Hiemke *et al.*, 2018] et l'*American Society of Clinical Psychopharmacology* (ASCP), en collaboration avec l'AGNP [Schoretsanitis *et al.*, 2020], ont pris position sur la mise en place du TDM des antipsychotiques. Ces guides indiquent que le TDM de la clozapine est fortement recommandé et peut être considéré comme la norme de soins.

Le guide de pratique de l'AGNP [Hiemke *et al.*, 2018] recommande que les résultats du TDM soient disponibles pour la prise de décision en temps opportun. Un service offrant le dosage fonctionnant 24 heures par jour est souhaitable, mais un temps de réponse de 48 heures est adéquat dans la plupart des situations, sauf en cas d'intoxication, où il est nécessaire d'obtenir les résultats en quelques heures.

5.2 Contexte social

Le Plan d'action interministériel en santé mentale 2022–2026 du gouvernement du Québec vise à faciliter la mise en place de conditions favorisant la santé mentale ainsi qu'un accompagnement optimal des personnes et de leurs proches⁸. L'accès en temps opportun au bon service devient alors une priorité par le soutien de l'implantation du Programme québécois pour les troubles mentaux (PQPTM)⁹ dans tous les établissements publics de santé et de services sociaux de la province. L'accès au TDM des antipsychotiques, dont la clozapine, permet notamment d'orienter la prise en charge des patients et s'insère dans la visée de ce Plan et de ce Programme.

⁸ Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Le Plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026 – S'unir pour un mieux-être collectif* [site Web]. Consultable à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003301/> (consulté le 22 avril 2024).

⁹ Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Programme québécois pour les troubles mentaux : des auto-soins à la psychothérapie (PQPTM)* [site Web]. Consultable à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/sante-mentale/programme-quebecois-pour-les-troubles-mentaux/a-propos/> (consulté le 22 avril 2024).

5.3 Acceptabilité des cliniciens

Dans une lettre d'appui que l'INESSS a reçue, un collectif formé de cliniciens de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal (IUSMM) mentionne avoir eu l'occasion d'utiliser les clozapinémies réalisées par test immunologique au laboratoire de l'HMR au cours de la dernière année, et d'avoir pu constater que les résultats sont fiables et obtenus rapidement. Dans cette communication, ils soulignent le besoin d'avoir accès à un dosage de la clozapine en temps opportun afin d'intervenir plus rapidement et adéquatement auprès de leurs patients.

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

6.1 Barrières et facilitateurs à l'implantation du test

6.1.1 Disponibilité et accès à l'analyse immunologique

Advenant l'introduction de l'analyse pour le dosage sanguin de la clozapine par test immunologique au *Répertoire*, le laboratoire demandeur propose un déploiement à l'échelle régionale. L'objectif d'une désignation régionale ou régionale désignée est de permettre aux grappes de bénéficier de davantage de flexibilité afin d'offrir un TDM de la clozapine équivalent et équitable à l'échelle provinciale, et de s'assurer de produire un résultat en temps opportun.

Les cliniciens consultés mentionnent que si les résultats des analyses deviennent accessibles en temps opportun, les demandes d'analyses vont augmenter. Néanmoins, des prescripteurs de la grappe Capitale-Nationale pourraient vouloir maintenir leurs pratiques de dosage par chromatographie, car les temps de réponse actuels leur conviennent. Pour le reste des régions, les temps de réponse non cliniquement pertinents demeurent l'élément limitant, et l'implantation d'un dosage immunologique dans plusieurs laboratoires constituerait une option.

Advenant l'introduction au *Répertoire* du dosage de la clozapine par test immunologique, il est anticipé que la majorité des clozapinémies soient effectuées par cette méthode, réduisant considérablement les demandes de dosage de la clozapine par chromatographie.

6.1.2 Disponibilité du dosage de la norclozapine

Le dosage immunologique proposé par le laboratoire demandeur ne comprend pas la norclozapine. Le TDM par méthode chromatographique doit demeurer disponible pour les patients dont le dosage de la norclozapine est essentiel pour leur prise en charge.

6.2 Ressources humaines et matérielles

Le dosage par chromatographie requiert une expertise particulière, du personnel consacré et des appareils spécialisés. La commercialisation d'une trousse approuvée par Santé Canada permettant le dosage immunologique de la clozapine offre la possibilité d'automatiser cette analyse sur des appareils de routine et de réduire les effectifs nécessaires.

Outre la méthode utilisée, plusieurs éléments propres au fonctionnement et à l'organisation du laboratoire (p. ex., fréquence de l'analyse, manutention et transport des échantillons, saisie des résultats) influencent le temps de réponse.

Le projet pilote d'implantation du dosage de la clozapine par test immunologique à l'HMR pour desservir les CIUSSS de l'Est de-l'Île-de-Montréal et du Nord-de-l'Île-de-Montréal a permis de démontrer qu'il est faisable de réduire significativement les temps de réponse. En outre, le projet pilote a pu démontrer que l'automatisation du dosage simplifie la gestion des échantillons en supprimant les étapes de transport et de manutention, et évite l'entrée manuelle des données.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du dosage immunologique de la clozapine n'a été repérée. La documentation scientifique ne fournit donc pas d'orientation quant à l'efficience d'un tel TDM.

7.1.2 Efficience du TDM de la clozapine par test immunologique

La valeur pondérée¹⁰ (VP) est de 24,97. Cette VP est inférieure à celles des analyses par chromatographie de la clozapine actuellement inscrites au *Répertoire*, soit 41,00 et 87,00 pour les codes 30632 (HEJ, 98 % de la volumétrie actuelle) et 80034 (CTQ, 2 % de la volumétrie actuelle), respectivement.

Compte tenu de l'absence de données recensées dans la littérature et fournies par le demandeur mettant en relation les bénéfices cliniques anticipés et les coûts de la méthode, l'INESSS ne peut réaliser d'analyse d'efficience. La disponibilité de certaines informations permet toutefois de renseigner sur l'efficience potentielle de cette analyse et de l'apprécier, notamment quant au dosage par chromatographie, mais aussi, secondairement, relativement à l'absence de dosage en contexte de suivi clinique ou hospitalier.

7.1.3 Efficience du dosage par test immunologique comparativement aux analyses disponibles par chromatographie

Il est anticipé que le dosage par test immunologique remplace majoritairement celui par chromatographie, notamment pour les demandes provenant de l'extérieur de la région de la Capitale-Nationale. Ces dernières représentent environ 50 % de toutes les demandes de tests. Précisons que le recours à des tests de chromatographie devra toutefois être maintenu pour environ 7 % des patients, soit ceux nécessitant également un dosage de la norclozapine.

Considérant le besoin de santé identifié, la réduction anticipée du temps de réponse et la VP inférieure du test immunologique, ce dernier est jugé plus efficace que le test par chromatographie.

¹⁰ La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

7.1.4 Efficience du dosage par test immunologique comparativement à l'absence de dosage en contexte de suivi clinique ou hospitalier

Dans ces contextes, le dosage par chromatographie est actuellement peu demandé, notamment en raison du temps de réponse inapproprié. Les bienfaits de l'ajout de ce test pourraient se traduire par un meilleur suivi clinique et une réduction du nombre d'hospitalisations ou de leur durée. Bien que l'efficience dans ce contexte demeure difficilement mesurable avec les informations disponibles, l'INESSS ne peut exclure que le coût de la réalisation de ces tests puisse être compensés par la réduction de l'usage d'autres ressources médicales et par des bénéfices potentiels pour le patient.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage de la clozapine par test immunologique. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit : 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire*, et 2) le nouveau scénario selon lequel il est ajouté.

Le laboratoire demandeur rapporte que sur une période de 12 mois, près de 4 150 tests immunologiques ont été réalisés au cours d'un projet pilote à l'HMR. Il a ensuite extrapolé ce nombre à la grandeur du Québec pour les 3 prochaines années : 15 000, 18 000 et 21 600 tests. Ces estimations et cette croissance reposent sur un déploiement régional du test.

Afin de déterminer le volume de dosages attendus à l'échelle de la province, l'INESSS se base sur diverses sources d'information qui comprennent la consultation de cliniciens spécialisés en psychiatrie, l'information du laboratoire demandeur, le *Répertoire*, les statistiques de facturation du régime d'assurance médicaments du Québec (RAMQ) portant sur la clozapine ainsi que les données médico-administratives.

Les principales hypothèses retenues sont étayées ci-dessous, par scénario. Précisons qu'il n'est pas attendu que l'ajout de ce test au *Répertoire* ait une incidence sur la volumétrie du dosage par chromatographie du CTQ.

Scénario *statu quo*

- Pour ce scénario, l'hypothèse émise indique que la croissance projetée des demandes de dosages par chromatographie suivra la tendance observée au cours des dernières années, soit une augmentation d'environ 7 % par année. Les volumes de demandes des dernières années (voir le [tableau 3](#)) ont permis d'estimer cette croissance (consulter le [tableau 4](#)).

Tableau 3 Volumétrie du dosage de la clozapine par chromatographie pour les 5 dernières années

Code au Répertoire	Laboratoire désigné	Volumétrie, n				
		2019 - 2020	2020 - 2021	2021 - 2022	2022 - 2023	2023 - 2024
Clozapine (30632)	CHU de Québec (HEJ)	12 928	13 410	14 469	15 654	17 205

Abréviations : CHU : Centre hospitalier universitaire; HEJ : Hôpital de l'Enfant-Jésus; n : nombre.

Tableau 4 Volumétrie anticipée du dosage de la clozapine par chromatographie pour les 3 prochaines années

Code au Répertoire	Laboratoire désigné	Volumétrie, n			
		Année en cours 2024 - 2025*	An 1 2025 - 2026	An 2 2026 - 2027	An 3 2027 - 2028
Clozapine (30632)	CHU de Québec (HEJ)	18 483	19 857	21 332	22 918

Abréviations : CHU : Centre hospitalier universitaire; HEJ : Hôpital de l'Enfant-Jésus; n : nombre.

*Année en cours, estimation.

- Selon les consultations menées, l'INESSS estime qu'environ 50 % des demandes de dosage par chromatographie réalisées à l'HEJ proviennent et continueront de provenir de la région de la Capitale-Nationale. Une VP de transport intergrappe de 4,40 a donc été appliquée pour 50 % des dosages actuellement réalisés par l'HEJ (envoi intergrappe, code 70002). Pour tous les autres dosages, une VP de 2,60 est retenue (envoi intragrappe, code 70003).

Scénario avec ajout au Répertoire de l'analyse

- Il est attendu que la majorité des prescripteurs du dosage par chromatographie effectueront une transition progressive vers la méthode immunologique advenant son introduction au *Répertoire* comme analyse de hiérarchie régionale. Pour les demandes issues des établissements desservis par la Capitale-Nationale spécialement, l'hypothèse émise est que 25 % des demandes effectuées par chromatographie transiteraient vers la méthode immunologique.
- Environ 7 % des patients nécessiteront toujours un dosage de la clozapine par chromatographie en raison du besoin de doser également la norclozapine.
- Pour tenir compte du besoin non comblé d'un TDM de la clozapine, une accélération de la croissance annuelle du nombre de dosages est appliquée, soit 10, 15 et 30 %, respectivement pour les 3 premières années. L'ampleur de cette accélération demeure incertaine et des analyses de sensibilité ont été effectuées.

Le [tableau 5](#) traduit la répartition de la volumétrie attendue selon ces hypothèses.

Tableau 5 Volumétrie anticipée du dosage par chromatographie et par immunologie au cours des 3 prochaines années

Méthode de dosage	Volumétrie, n		
	An 1 2025 - 2026	An 2 2026 - 2027	An 3 2027 - 2028
Chromatographie	8 587	9 157	9 764
Test immunologique	13 675	15 994	20 140
Total	22 263	25 150	29 904

Abréviation : n : nombre.

Croissance de l'utilisation en contexte hospitalier

- Considérant le temps de réponse avantageux du test immunologique, l'accélération de la croissance annuelle sera couplée par une plus grande utilisation du dosage dans ce contexte par rapport au *statu quo*. Son estimation est détaillée ci-dessous :
 - La banque ministérielle de maintenance et d'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) a été consultée pour déterminer le portrait annuel d'utilisation des ressources hospitalières des patients traités au moyen de la clozapine. À partir de celle-ci, un nombre moyen annuel de près de 3 300 hospitalisations a été estimé au cours des 3 prochaines années. Pour chacune de celles-ci, un recours plus important au dosage immunologique est anticipé. Ce recours sera graduel, soit applicable à 20 % (an 1), 35 % (an 2) et 50 % (an 3) des hospitalisations.
 - À partir de ces hospitalisations, des hypothèses sont émises :
 - pour 95 % des hospitalisations (18, 33 et 48 %), 2 dosages seront effectués;
 - pour 5 % des hospitalisations (2, 2 et 2 %), lors d'une intoxication, un dosage par jour durant la première semaine de séjour sera réalisé (7 dosages).
- Les données de la Banque de données communes des urgences (BDCU) ont également été consultées. Pour les fins de l'analyse, seulement les patients inscrits, mais non admis, seront dosés. Aussi, le dosage ne sera effectué qu'une seule fois. Au cours des 3 prochaines années, approximativement 800 inscriptions annuelles sont estimées. Tout comme lors d'une hospitalisation, le recours au dosage sera aussi graduel, selon la même cadence.

Le [tableau 6](#) inclut les dosages immunologiques supplémentaires engendrés par l'utilisation accrue en contexte hospitalier.

Tableau 6 Volumétrie anticipée totale du dosage de la clozapine par chromatographie et par immunologie au cours des 3 prochaines années

Méthode de dosage	Volumétrie, n		
	An 1 2025 - 2026	An 2 2026 - 2027	An 3 2027 - 2028
Chromatographie	8 587	9 157	9 764
Test immunologique	15 292	18 824	24 184
Total	23 880	27 980	33 948

Abréviation : n : nombre.

- Des coûts de transport intragrappes ont été appliqués pour 75 % des tests immunologiques projetés afin de considérer les coûts associés au transport pour les échantillons qui ne seront pas prélevés dans les centres qui réaliseront les analyses. Des envois intergrappes ne sont pas attendus avec l'implantation régionale de cette méthode d'analyse. Pour les dosages réalisés par chromatographie, des coûts de transport intragrappes sont appliqués pour les demandes provenant de la région de la Capitale-Nationale et intergrappes pour ceux demandés ailleurs dans la province.

Autres paramètres économiques et considérations de l'analyse

- Advenant l'ajout au *Répertoire* du test immunologique, il est attendu que la demande actuelle pour le dosage par chromatographie diminue au cours des années à venir. Il est présumé que la VP de ce dosage ne sera pas influencée par ce changement de pratique.
- Les VP retenues sont interprétées comme un coût monétaire.
- Les coûts liés à l'acquisition d'équipement n'ont pas été considérés dans l'analyse, tout comme les frais d'honoraires des prescripteurs concernés dans l'interprétation du résultat du test. Les coûts découlant des modalités de prélèvement ainsi que ceux liés à l'embauche de personnel ont également été exclus.
- Les coûts d'hospitalisation n'ont pas été considérés dans l'analyse d'impact budgétaire, tout comme l'effet anticipé des tests immunologiques sur l'utilisation des ressources en santé. Bien qu'il soit possible d'observer une diminution de la durée des hospitalisations dans les années à venir, ceci n'a pas été considéré dans les calculs.

- Certaines des hypothèses émises (croissance du marché et nombre de dosages) sont empreintes d'incertitude. Des analyses de sensibilité ont été réalisées. L'[annexe B](#) fait état des variations retenues.

Le [tableau 7](#) présente les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. Rappelons que ces estimations reposent sur une désignation régionale du test. Sans cette désignation, la croissance du marché serait moindre.

Tableau 7 Impact budgétaire lié à l'introduction au Répertoire du dosage sérique de la clozapine par immunologie

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> – dosages par chromatographie uniquement				
Nombre d'analyses par chromatographie	19 857	21 332	22 918	64 107
Coûts	883 634 \$	949 296 \$	1 019 837 \$	2 852 767 \$
Nouveau scénario – dosages par chromatographie et immunologie				
Nombre d'analyses par chromatographie	8 587	9 157	9 764	27 508
Nombre d'analyses par immunologie	15 292	18 824	24 184	58 300
Nombre total d'analyses	23 880	27 980	33 948	85 808
Impact brut*	411 673 \$	506 739 \$	651 026 \$	1 569 438 \$
Impact net†	-95 457 \$	-41 151 \$	59 172 \$	-77 437 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, économies les plus élevées§			-250 411 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			136 430 \$

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

† L'impact net correspond au différentiel du nouveau scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse au *Répertoire*).

‡ Des analyses de sensibilité dans des scénarios inférieur et supérieur ont été effectuées pour évaluer l'incertitude autour des hypothèses retenues.

§ Dans ce scénario, plusieurs des hypothèses émises sont variées : une croissance plus faible du nombre de dosages (5, 10 et 25 %), une utilisation moindre en contexte hospitalier (15, 30 et 45 %), une proportion réduite de patients maintenant un dosage par chromatographie dans la Capitale-Nationale (60 % au lieu de 75 %) ainsi qu'un nombre de dosages inférieur pour les patients qui sont en situation d'intoxication avec la clozapine (4).

|| Dans ce scénario, plusieurs des hypothèses émises sont variées : une croissance plus élevée du nombre de dosages (15, 20 et 35 %), une utilisation plus importante en contexte hospitalier (25, 40 et 55 %), une proportion plus grande de patients maintenant un dosage par chromatographie dans la Capitale-Nationale (90 % au lieu de 75 %), un nombre de dosages supérieur pour les patients qui sont en situation d'intoxication avec la clozapine (10) ainsi que les patients nécessitant un TDM de la norclozapine qui auront aussi recours à un dosage immunologique.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales positions prises par différentes organisations d'intérêt ainsi que la perspective des cliniciens permettent d'établir les constats et incertitudes qui suivent relativement à la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage sanguin de la clozapine par test immunologique chez les personnes qui reçoivent cet antipsychotique.

	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'utilisation des antipsychotiques, à l'instar de la clozapine, aide à limiter les symptômes, à réduire les hospitalisations, à prévenir les rechutes et à favoriser l'autonomie des personnes atteintes des maladies invalidantes graves que sont la schizophrénie et les autres troubles psychotiques. ▪ L'accès au dosage de la clozapine en temps opportun permet aux cliniciens d'ajuster la pharmacothérapie en fonction du résultat obtenu. ▪ Le temps de réponse actuel associé au dosage de la clozapine par chromatographie ne permet pas aux cliniciens d'utiliser cet outil dans plusieurs situations cliniques. Un résultat disponible en 48 heures serait cliniquement utile (p. ex., intoxication, interaction médicamenteuse). ▪ L'ajout d'un test de dosage de la clozapine par méthode immunologique permettrait de compléter l'offre actuelle. 	
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La performance du dosage de la clozapine par test immunologique est comparable à celle de la méthode de référence. ▪ La trousse proposée par le demandeur pour le dosage sanguin de la clozapine par immunologie est approuvée par Santé Canada. ▪ Le TDM de la norclozapine est utile, notamment pour les patients recevant la clozapine en concomitance avec la fluvoxamine pour évaluer les interactions pharmacocinétiques. Seule la chromatographie permet d'obtenir ce TDM. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puisque les valeurs d'un test peuvent varier selon le type de procédure employée, il est important de considérer la méthode utilisée lors de l'interprétation des résultats.

	CONSTATS	INCERTITUDES
SOCIOCULTURELLE	<ul style="list-style-type: none"> Les sociétés savantes recommandent le TDM, en complément du jugement clinique, afin d'optimiser la prise en charge des patients. 	
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> L'augmentation de l'offre de tests en chromatographie est freinée par les exigences en matière de main-d'œuvre et d'équipements spécialisés. En revanche, la possibilité d'automatiser les tests immunologiques permet de diminuer le besoin en personnel. Le projet pilote réalisé à l'HMR montre que le déploiement régional d'un dosage immunologique de la clozapine permet d'offrir aux établissements et aux installations desservis un temps de réponse cliniquement pertinent notamment en raison de la réduction des délais associés au transport des échantillons. 	<ul style="list-style-type: none"> Il est anticipé que l'ajout au <i>Répertoire</i> du dosage immunologique de la clozapine ait pour conséquence une certaine réduction du volume de tests faits actuellement par chromatographie.
ÉCONOMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> La valeur pondérée pour le test immunologique est inférieure à celles des tests par chromatographie inscrits au <i>Répertoire</i>. La documentation scientifique ne fournit pas d'orientation quant à l'efficacité du TDM de la clozapine par test immunologique. Comparativement à la chromatographie, le test immunologique serait efficace puisque sa VP et son temps de réponse sont inférieurs. Comparativement à l'absence de TDM, bien que l'efficacité du test immunologique ne soit pas mesurable, il a le potentiel de réduire le recours à des ressources médicales et d'apporter des bénéfices pour le patient. Une croissance des demandes de dosage de la clozapine est attendue avec l'introduction au <i>Répertoire</i> de ce test. Au cours des 3 premières années, la volumétrie passerait de 64 100 à 85 800 dosages. Des économies d'environ 77 400 \$ sont attendues. 	<ul style="list-style-type: none"> L'impact budgétaire repose sur l'émission de plusieurs hypothèses. Les analyses de sensibilité réalisées tiennent compte de l'incertitude entourant ces hypothèses. Dans le scénario supérieur, des coûts additionnels de 136 400 \$ sont plutôt estimés.

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande l'introduction de l'analyse portant sur le dosage sanguin de la clozapine par test immunologique au <i>Répertoire</i> .
Arguments soutenant la recommandation
<ul style="list-style-type: none">▪ La méthode proposée est une option valide et complémentaire à l'offre de test actuel;▪ Pour les demandes de TDM, le temps de réponse (du prélèvement de l'échantillon à la transmission des résultats) devrait avoisiner 48 heures et pour les demandes urgentes, un temps de réponse de quelques heures est souhaitable;▪ Une désignation régionale éliminerait les délais liés au transport des échantillons et offrirait le dosage en temps opportun;▪ Les avantages de l'automatisation du dosage sont souhaitables dans le contexte particulier de pénurie de personnel;▪ Le test devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189;▪ L'accès au dosage de la clozapine et de la norclozapine par chromatographie devra être maintenu.

RÉFÉRENCES

- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5-TR (5th ed., text rev.). 2022.
- CIUSSS-CN. Guide d'utilisation de la clozapine. Département de pharmacie du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale; 2019.
- Clarke WA, Salyer B, Hussey C, Gardiner J, Johnson-Davis K, Milone MC. Multi-Site Evaluation of Immunoassays for Antipsychotic Drug Measurement in Clinical Samples. *J Appl Lab Med* 2021;6(6):1541-50.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51(1-02):9-62.
- INESSS. Dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS. Avis rédigé par Cynthia Mbuya-Bienge et Khesraw Muradqadam. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2024.
- Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004;30(2):193-217.
- Molden E. Therapeutic drug monitoring of clozapine in adults with schizophrenia: a review of challenges and strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17(10):1211-21.
- Mossé U, Chaumette B, Wils J, Imbert L, Lamoureux F, Ferrafiat V. Evidence of pharmacogenetics-based fluvoxamine use as an add-on to clozapine treatment in psychiatry. *Pharmacogenomics* 2022;23(11):649-54.
- Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry* 2017;62(9):604-16.
- Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Marder SR, Citrome L, Newcomer JW, et al. Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry* 2020;81(3)
- Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Optimizing antidepressant and clozapine co-prescription in clinical practice: A systematic review and expert recommendations. *Schizophr Res* 2024;268:243-51.
- Vincent PD, Lesage A, Lalonde P, Lipp O, De Guire V, Desbiens MP, Schoretsanitis G. A Short Turnaround of Clozapine Blood Level Results Within 6 hours is Essential for Effective Management of Severely Ill Persons with Treatment-Resistant Schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2024;46(2):274-5.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Tableau A-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to December 7, 2023	
Date du repérage : 12 décembre 2023	
Limites : 2015-; anglais, français	
#	Requêtes
1	Antipsychotic Agents/
2	(antipsycho* OR anti-psycho* OR anti schizophren* OR antischizophren* OR neuroleptic*).ti,bt,ab,kf
3	*Drug Monitoring/
4	((therapeutic* ADJ2 (dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).ti,bt,kf
5	Therapeutic index/
6	((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR safety window* OR (therapeutic ADJ2 (index OR ratio OR window*))).ti,bt
7	(1 AND (3 OR 5)) OR (2 AND (4 OR 6))
8	Exp Psychotropic Drugs/
9	((neuropsychiatric OR psychotropic OR psycho-tropic OR psychiatric OR psychoactive OR psycho-active) ADJ2 (drug OR drugs OR medication*)).ti,bt,ab,kf
10	exp Algorithms/ OR exp Clinical Protocols/ OR Consensus/ OR exp Consensus Development Conference/ OR exp Consensus Development Conferences as Topic/ OR exp Critical Pathways/ OR exp Guideline/ OR exp Guidelines as Topic/ OR Health Planning Guidelines/ OR Clinical Conference.pt OR (algorithm* OR (best ADJ3 practice*) OR (clinical ADJ2 (path OR paths OR pathway* OR protocol*)) OR committee opinion* OR committee statement OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ2 (path OR paths OR pathway*)) OR (evidence ADJ2 (base* OR best OR practice* OR report* OR research OR syntheses*)) OR (gold ADJ2 standard*) OR guidance OR guide line* OR guideline* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation* OR ((standard OR standards) ADJ2 (care* OR practice*))).ti,ab,kf,bt OR standard*.ti
11	((8 AND (3 OR 5)) OR (9 AND (4 OR 6))) AND 10
12	7 OR 11
13	(exp Animals/ NOT (exp Animals/ AND exp Humans/)) OR ((animal* OR boar OR boars OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle OR cow OR cows OR dog OR dogs OR equine OR feline* OR goat* OR hamster* OR horse? OR lamb OR lambs OR mice OR monkey? OR mosquito* OR mouse OR murine* OR pig OR piglet* OR pigs OR porcin* OR primate* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR swine* OR veterinar* OR zebrafish*).ti NOT (human* OR patient*).ti,ab)
14	12 NOT 13

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2023 December 11	
Date du repérage : 12 décembre 2023	
Limites : 2015-; anglais, français	
#	Requêtes
1	Neuroleptic Agent/
2	(antipsycho* OR anti-psycho* OR anti schizophren* OR antischizophren* OR neuroleptic*).ti,bt,ab,kf
3	*Drug Monitoring/
4	((therapeutic* ADJ2 (dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).ti,bt,kf
5	Drug Therapeutic index/
6	((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR safety window* OR (therapeutic ADJ2 (index OR ratio OR window*))).ti,bt
7	(1 AND (3 OR 5)) OR (2 AND (4 OR 6))
8	Exp Psychotropic Agent/
9	((neuropsychiatric OR psychotropic OR psycho-tropic OR psychiatric OR psychoactive OR psycho-active) ADJ2 (drug OR drugs OR medication*)).ti,bt,ab,kf

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2023 December 11	
Date du repérage : 12 décembre 2023	
Limites : 2015-; anglais, français	
10	Algorithm/ OR Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Health Care Planning/ OR exp Practice Guideline/ OR Clinical Conference.pt OR (algorithm* OR (best ADJ3 practice*) OR (clinical ADJ2 (path OR paths OR pathway* OR protocol*)) OR committee opinion* OR committee statement OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ2 (path OR paths OR pathway*)) OR (evidence ADJ2 (base* OR best OR practice* OR report* OR research OR syntheses*)) OR (gold ADJ2 standard*) OR guidance OR guide line* OR guideline* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation* OR ((standard OR standards) ADJ2 (care* OR practice*))).ti,ab,kf,bt OR standard*.ti
11	((8 AND (3 OR 5)) OR (9 AND (4 OR 6))) AND 10
12	7 OR 11
13	((exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/) OR ((animal* OR boar OR boars OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle OR cow OR cows OR dog OR dogs OR equine OR feline* OR goat* OR hamster* OR horse? OR lamb OR lambs OR mice OR monkey? OR mosquito* OR mouse OR murine* OR pig OR piglet* OR pigs OR porcin* OR primate* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR swine* OR veterinar* OR zebrafish*).ti NOT (human* OR patient*).ti,ab)
14	12 NOT 13

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)	
Date du repérage : 12 décembre 2023	
Limites : 2015-; anglais, français	
#	Requêtes
1	(antipsycho* OR anti-psycho* OR anti schizophren* OR antischizophren* OR neuroleptic*).ti,bt,ab,kw
2	((therapeutic* ADJ2 (dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).ti,bt,kw
3	((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR safety window* OR (therapeutic ADJ2 (index OR ratio OR window*))).ti,bt,kw
4	1 AND (2 OR 3)

EBM Reviews – Health Technology Assessment (Ovid)	
Segment : 4 th Quarter 2016	
Date du repérage : 12 décembre 2023	
Limites : 2015-2016; anglais, français	
#	Requêtes
1	Antipsychotic Agents/
2	(antipsycho* OR anti-psycho* OR anti schizophren* OR antischizophren* OR neuroleptic*).tw
3	Drug Monitoring/
4	((therapeutic* ADJ2 (dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).tw
5	Therapeutic index/
6	((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR safety window* OR (therapeutic ADJ2 (index OR ratio OR window*))).tw
7	(1 AND (3 OR 5)) OR (2 AND (4 OR 6))

EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database (Ovid)	
Segment : 1 st Quarter 2016	
Date du repérage : 12 décembre 2023	
Limites : 2015-2016; anglais, français	
#	Requêtes
1	Antipsychotic Agents/
2	(antipsycho* OR anti-psycho* OR anti schizophren* OR antischizophren* OR neuroleptic*).tw
3	Drug Monitoring/
4	((therapeutic* ADJ2 (dose OR doses OR dosage* OR drug* OR medication*) ADJ2 monitor*) OR TDM).tw
5	Therapeutic index/
6	((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR dosage* OR safety window* OR (therapeutic ADJ2 (index OR ratio OR window*))).tw
7	(1 AND (3 OR 5)) OR (2 AND (4 OR 6))

Tableau A-2 Autres sources consultées

Sites Web d'organisations ETMISSS
Date de consultation : 7 décembre 2023
Accelerating Change Transformation Team (ACTT, Alberta)
Agence des médicaments du Canada (ACM/CDA)
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, États-Unis)
BCGuidelines.ca (Colombie-Britannique)
bpac^{nz} Guidelines (Nouvelle-Zélande)
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique)
ECRI Guidelines Trust (États-Unis)
Guidelines International Network (GIN)
Haute Autorité de Santé (HAS, France)
Health Quality Ontario (HQO, Ontario)
Infobanque des GPC : Guides de pratique clinique (Canada) <i>Fin en décembre 2023</i>
Institute of Health Economics (IHE, Alberta)
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Écosse)

ANNEXE B

Analyse d'impact budgétaire

Tableau B-1 Principaux paramètres de l'analyse d'impact budgétaire

	VALEUR	SENSIBILITÉ	RÉFÉRENCE
Scénario statu quo			
Nombre de dosages par HPLC-UV (chromatographie) réalisés par l'HEJ en 2023 (code 30632)	17 205	-	Données de la banque provinciale des analyses réalisées en biologie médicale (base de données Centralab) Estimations de l'INESSS
Volumes anticipés dans les années à venir des dosages par chromatographie (code 30632)			
2024	18 483	-	
2025	19 857	-	
2026	21 332	-	
2027	22 918	-	
Nombre de dosages annuel approximatif par chromatographie réalisés pour les patients de la région de la Capitale-Nationale	9 900	-	
Scénario de INESSS			
Proportion d'utilisateurs de la clozapine qui auront recours à un dosage par chromatographie	7,4 %	-	Données fournies par le demandeur Hypothèses de l'INESSS
Proportion d'utilisateurs de la clozapine qui auront recours à un dosage immunologique	92,6 %	-	
Nombre de dosages annuel par patient par chromatographie qui seront réalisés (code 30632)	2	-	
Nombre d'utilisateurs total de la clozapine en 2023	8 335	-	Statistiques de facturation de la RAMQ Données de MED-ÉCHO, du FIPA, des SMED, ainsi que de la BDCU Données du CDH pour l'année 2023 (base de données de IQVIA)
Nombre de patients vivant dans la région de la Capitale-Nationale	641	-	
Croissance annuelle du nombre d'utilisateurs de la clozapine	4 %	-	
Nombre de patients utilisant la clozapine ayant été hospitalisés en 2023	3 242	-	
Nombre d'utilisateurs de la clozapine ayant visité une unité d'urgence en 2023 (excluant les admissions à l'hôpital)	6 534	-	
Avec ajout au Répertoire	792		
Sans ajout au Répertoire	5 742		
Proportion de patients hospitalisés en situation d'intoxication avec la clozapine	5 %	-	Hypothèses de cliniciens et de l'INESSS
Nombre de dosage pour des patients visitant l'urgence avec inscription	1	-	
Nombre de dosage pour des patients visitant l'urgence sans inscription	0	-	
Nombre de dosages pour des patients hospitalisés en situation d'intoxication avec la clozapine	7	±3	
Nombre de dosages pour des patients hospitalisés pour d'autres causes	2	-	
Croissance annuelle anticipée des dosages	10, 15 et 30 %	5, 10 et 25 % 15, 20 et 35 %	
Autres intrants économiques			
VP* du dosage de la clozapine et norclozapine (Clozaril ^{MC}) (chromatographie)	41,00	-	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale – Annexes, édition 2024-2025
VP pour les envois intragrappes (code 70003)	2,60	-	
VP pour les envois intergrappes (code 70002)	4,40	-	

Abréviations : BDCU : banque de données communes des urgences; CDH : *Canadian Drugstore & Hospital*; FIPA : fichier d'inscription des personnes assurées; HPLC-UV : chromatographie en phase liquide de haute performance couplée à un détecteur ultraviolet; HEJ : Hôpital de l'Enfant-Jésus; IQVIA : I (IMS Health), Q (Quintiles), and VIA; MED-ÉCHO : banque ministérielle de maintenance et d'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; SMED : suivi des dépenses en médicaments au Québec à partir des bases des données de la RAMQ (SMED); VP : valeur pondérée.

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

**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

