


## Dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS

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

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





## Dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS

### *Rédaction*

Kossay Zaoui  
Amélie Rousseau  
Simon Bélanger

### *Collaboration*

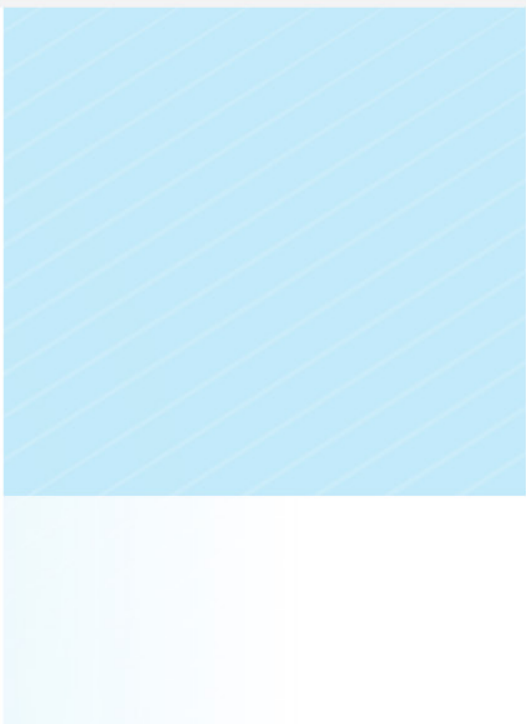
Emmanuelle Tchekanda

### *Coordination scientifique*

Éric Potvin

### *Direction*

Sylvie Bouchard  
Mélanie Caron





Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors des réunions du 3 novembre 2022, du 1<sup>er</sup> juin 2023 et du 28 septembre 2023.

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

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteurs et auteur principaux**

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

#### **Collaboratrice interne**

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

#### **Coordonnateur scientifique**

Éric Potvin, Ph. D.

#### **Directrice adjointe**

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

#### **Directrice**

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

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

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

#### **Soutien administratif**

Christine Lemire

---

### **Équipe de l'édition**

Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

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

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

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024  
ISBN 978-2-550-96658-6 (PDF)

Tous droits réservés  
© Gouvernement du Québec, 2024

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS. Avis rédigé par Kossay Zaoui, Amélie Rousseau et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2024. 40 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 d'experts sont :

**D<sup>r</sup> Richard Desbiens**, neurologue et épiléptologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus, CHU de Québec-Université Laval

**D<sup>r</sup> Guillaume Lafortune**, neurologue, Hôpital de Granby, CIUSSS de l'Estrie-CHUS

**D<sup>re</sup> Elisabeth Simard-Tremblay**, neurologue et épiléptologue pédiatrique, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

**D<sup>r</sup> Martin Laliberté**, médecin d'urgence et toxicologue médical, Centre universitaire de santé McGill

**D<sup>r</sup> Pierre-Luc Mallet**, biochimiste clinique, CIUSSS de l'Estrie-CHUS

**D<sup>r</sup> Robert Robitaille**, biochimiste clinique, CISSS du Bas-St-Laurent

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

### Présidente

**D<sup>re</sup> Ewa Sidorowicz**, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill

### Vice-présidente

**D<sup>re</sup> Madeleine Durand**, médecin interniste et chercheuse, Centre hospitalier de l'Université de Montréal; professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

### Membres

**M. Vincent Beaucher**, chargé de cours, Université de Sherbrooke (membre citoyen)

**M<sup>me</sup> Suzanne K. Bédard**, professionnelle de recherche, équipe de rhumatologie, Centre de recherche du CHUS - CIUSSS de l'Estrie-CHUS (membre citoyenne)

**D<sup>re</sup> Stella Brunet**, médecin interniste, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean; professeure d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

**D<sup>re</sup> Natalie Cormier**, médecin de famille, GMF Harricana Amos; chargée d'enseignement clinique, Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

**D<sup>r</sup> Benoit Corriveau**, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, coresponsable médical pour les dossiers « tuberculose » et « réduction des méfaits liés aux drogues », Direction régionale de santé publique de Montréal

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

**D<sup>r</sup> Guy Fink**, professeur associé, Département de biochimie et de génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

**M. Jean-Simon Fortin**, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval; candidat au Ph. D. (bioéthique), Université de Montréal

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

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

**D<sup>r</sup> Christian Lavallée**, médecin spécialiste en microbiologie médicale et maladies infectieuses et directeur médical de la grappe Optilab Montréal-CHUM

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

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

Les auteurs 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 du présent document. Les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.



# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES.....	IX
GLOSSAIRE.....	X
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODE D'ÉVALUATION.....	3
1.1 Question décisionnelle.....	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
1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique des publications.....	4
1.4 Données contextuelles et expérientielles.....	5
1.5 Évaluation économique.....	5
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	5
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	7
2.1 Problématique.....	7
2.2 Suivi thérapeutique de l'épilepsie par dosage des anticrises.....	7
2.2.1 Niveau d'implantation actuel au Québec.....	7
2.2.2 Principe analytique.....	8
2.2.3 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire désigné.....	8
2.3 Interventions comparatrices.....	9
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	10
3.1 Recommandations des agences et de groupes d'experts à l'égard du dosage des anticrises de nouvelle génération.....	10
3.2 Contexte social et politique.....	11
3.2.1 Aspects socioculturels liés à la gestion des anticrises chez les femmes enceintes et de leur épilepsie pendant la grossesse.....	11
3.2.2 Autres aspects socioculturels liés à la gestion des anticrises.....	12
3.2.3 Constats.....	12
4 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	13
4.1 L'épilepsie et ses conséquences potentielles.....	13
4.2 Épidémiologie de la maladie.....	13
4.3 Traitement de la maladie.....	13
4.3.1 Plage de référence des anticrises.....	14
4.3.2 Effets indésirables causés par les anticrises.....	15

4.4	Situation actuelle au Québec et besoins de santé non comblés.....	15
4.4.1	Les sondages destinés aux laboratoires Optilab de la province .....	15
4.4.2	Les sondages destinés aux neurologues de la province .....	16
4.4.3	Perspectives du comité consultatif .....	16
4.5	Constats.....	17
5	DIMENSION CLINIQUE DE L'ÉVALUATION .....	18
5.1	Validité clinique.....	18
5.1.1	Données issues de la documentation scientifique .....	18
5.1.2	Données issues de la monographie de la trousse .....	18
5.1.3	Perspective du comité consultatif.....	18
5.2	Utilité clinique .....	18
5.2.1	Données issues de la documentation scientifique .....	18
5.2.2	Utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération chez une population sous polythérapie.....	19
5.2.3	Suivi thérapeutique des anticrises chez les femmes enceintes .....	20
5.2.4	Effets du suivi thérapeutique clinique sur l'ajustement des doses et les crises maternelles .....	20
5.2.5	Effets du suivi thérapeutique des médicaments et du suivi des caractéristiques cliniques sur les issues de santé maternelle et fœtale.....	21
5.2.6	Effets indésirables .....	22
5.2.7	Autres données d'utilité concernant l'impact du suivi thérapeutique sur la fréquence des crises chez la femme enceinte avec épilepsie .....	22
5.2.8	Suivi thérapeutique des anticrises chez une population non sélectionnée.....	23
5.2.9	Perspective du comité consultatif.....	23
5.2.10	Constats .....	24
6	DIMENSION ORGANISATIONNELLE .....	26
6.1	Exigences techniques liées à l'implantation du test .....	26
6.2	Respect d'un temps réponse médicalement adéquat .....	27
6.3	Constats.....	27
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	28
7.1	Efficiences .....	28
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	28
7.1.2	Efficiences du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS selon l'INESSS .....	28
7.1.3	Résultats.....	29
7.2	Analyse d'impact budgétaire .....	29
7.2.1	Résultats.....	31
7.3	Constats.....	33
8	CONSTATS ET INCERTITUDES .....	34
8.1	Au regard de la dimension socioculturelle.....	34
8.2	Au regard de la dimension populationnelle .....	34

8.3	Au regard de la dimension clinique .....	35
8.3.1	Performance clinique.....	35
8.3.2	Utilité clinique .....	35
8.4	Au regard de la dimension organisationnelle .....	35
8.5	Au regard de la dimension économique.....	36
	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	37
	RÉFÉRENCES .....	39

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation .....	3
Tableau 2	Liste des anticrises de première et de nouvelle génération [ <i>Rahim et al.</i> , 2021; <i>Rudzinski et al.</i> , 2016] .....	14
Tableau 3	Modification de la fréquence des crises suivant l'implantation du suivi thérapeutique .....	19
Tableau 4	Données d'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération.....	25
Tableau 5	Résultats de l'analyse de coûts .....	29
Tableau 6	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du panel de dosage d'anticrises de nouvelle génération .....	32



# 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 effectuée par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat confié vise à évaluer le dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) dans le cadre du suivi thérapeutique de l'épilepsie. Étant donné que ce test ne figure pas dans le *Répertoire*, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) juge nécessaire que la pertinence de cette analyse soit évaluée.

## Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens et d'autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour de sept questions d'évaluation, portant notamment sur les dimensions socioculturelle, populationnelle, clinique (validité clinique et utilité clinique), organisationnelle et économique (efficacité et impact budgétaire). Une revue de la littérature économique a été réalisée ainsi qu'une évaluation de la possibilité d'effectuer une modélisation économique pour mesurer l'efficacité du dosage des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction du dosage des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS 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 du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

## Contexte de l'évaluation

L'épilepsie entraîne des conséquences neurologiques, cognitives, psychologiques et sociales importantes pour les personnes qui en sont atteintes. Le traitement de l'épilepsie est essentiellement pharmacologique. Selon les individus, les médicaments peuvent avoir une efficacité, une innocuité et des effets indésirables variables. Il s'avère donc nécessaire de surveiller l'évolution de cette maladie et d'adapter la prise en charge adéquatement. Un recours au suivi thérapeutique par dosage des anticrises est de plus en plus recommandé. Toutefois, de nombreux autres anticrises largement utilisés ne bénéficient d'aucune procédure de dosage officiellement inscrite au *Répertoire*. À ce jour, au Québec, le *Répertoire* ne contient que deux tests correspondant aux dosages des anticrises de nouvelle génération, soit la lamotrigine (30690) et le clobazam (30660).

## **Dimension socioculturelle**

Le Guide de pratique clinique du gouvernement de l'Ontario sur la prise en charge de l'épilepsie et d'autres documents similaires issus de sociétés savantes à l'international mentionnent que le suivi thérapeutique des anticroises repose sur le jugement clinique du médecin traitant. Bien qu'il ne soit pas recommandé de le faire systématiquement pour tous les patients, le suivi thérapeutique devrait être considéré lorsque les crises ne sont pas contrôlées, qu'une condition altérant la pharmacocinétique comme une grossesse est présente ou encore lorsqu'une toxicité ou une non-observance est suspectée.

## **Dimension populationnelle**

L'épilepsie touche environ 300 000 personnes au Canada et est diagnostiquée à tout âge. L'épilepsie augmente les risques de blessures et de décès prématuré, peut perturber le sommeil, affecter le choix de carrière, limiter la pratique d'activité physique et restreindre le droit de conduire. La stigmatisation liée à l'épilepsie est un défi considérable pour certains patients, ce qui a des répercussions sur leur qualité de vie globale.

Les médicaments anticroises demeurent la base du traitement de l'épilepsie. Ils permettent de réduire la fréquence des crises tout en offrant une meilleure qualité de vie aux patients. La concentration plasmatique efficace varie d'un individu à l'autre et ne se retrouve pas nécessairement à l'intérieur d'une plage de référence. Dans ce contexte, l'identification d'une concentration individuelle plasmatique pourrait être souhaitée. Les anticroises ont des effets indésirables qui peuvent gêner la vie quotidienne et doivent être considérés dans la prise en charge.

Au Québec, l'offre actuelle de tests pour effectuer le suivi thérapeutique des anticroises de nouvelle génération ne répond pas à la demande des cliniciens. En effet, plusieurs de ces médicaments ne sont pas dosés et le temps réponse pour obtenir le résultat du dosage de ceux qui le sont est jugé inacceptable.

## **Dimension clinique**

Malgré un niveau de preuve généralement faible, les études sélectionnées ont indiqué que le dosage des anticroises de nouvelle génération dans le cadre du suivi thérapeutique offrirait quelques avantages cliniques, notamment un meilleur contrôle des crises ou une diminution des effets indésirables. Cela pourrait être particulièrement avantageux pour les patients présentant une variabilité pharmacocinétique accrue, comme les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes et les patients atteints de comorbidités.

À la lumière de la littérature scientifique repérée et de l'opinion des experts, la LC-MS/MS est considérée comme une méthode de référence pour effectuer le dosage des anticroises de nouvelle génération à partir d'échantillons de sérum ou de plasma.

## **Dimension organisationnelle**

La LC-MS/MS offre la possibilité d'analyser à la chaîne un lot d'échantillons provenant de différents patients traités avec un ou plusieurs anticrises, ce qui facilite la centralisation et l'optimisation des procédures. Certains laboratoires détiennent les ressources nécessaires pour doser les anticrises de nouvelle génération selon une approche multiplex en LC-MS/MS. Les cliniciens estiment que le temps réponse de trois semaines est long, ce qui risque de compromettre l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises. Un délai plus court prenant en considération le temps nécessaire pour acheminer l'échantillon au laboratoire devrait être visé.

## **Dimension économique**

### **Efficiences**

Aucune étude évaluant l'efficacité du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS chez les patients atteints d'épilepsie n'a été repérée. Étant donné l'incertitude concernant les bénéfices de santé liés au suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS, l'INESSS ne peut pas évaluer l'efficacité du panel proposé, par rapport aux dosages présentement effectués au Québec. L'analyse de coûts réalisée montre que son utilisation pourrait permettre une réduction des coûts de 12 \$ à 103 \$, par rapport aux analyses présentement au *Répertoire*.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Vu l'incertitude entourant certains paramètres de l'analyse d'impact budgétaire, une approche par scénario a été privilégiée. Selon le scénario considéré, l'ajout du panel proposé pourrait engendrer des coûts de 55 k\$ à 821 k\$ au cours des trois premières années, pour la réalisation de 12 900 à 33 900 analyses. Ces résultats sont toutefois empreints d'incertitude, puisqu'il est difficile d'évaluer avec précision le nombre d'analyses anticipées.

## Conclusions

### RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur de son cadre d'évaluation, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS dans le *Répertoire*.

### Précisions accompagnant la recommandation

Afin de maximiser l'utilité clinique anticipée et de limiter le risque d'usage non optimal, l'INESSS précise que les conditions suivantes sont nécessaires à l'implantation de l'analyse proposée :

- Le temps réponse clinique devrait être au maximum de dix jours (incluant le temps requis pour acheminer l'échantillon au laboratoire).
- Il faudra assurer un suivi d'implantation du test au cours des prochaines années afin de documenter, notamment, les indications cliniques, les temps réponse, la volumétrie et les coûts d'analyse.
- Le formulaire de requête devrait permettre de sélectionner l'indication clinique pour laquelle le test est demandé, soit :
  - suspicion de toxicités;
  - crises épileptiques non contrôlées;
  - grossesse;
  - maladie hépatique ou rénale;
  - interactions médicamenteuses;
  - altération pharmacocinétique autre;
  - suspicion de non-observance thérapeutique;
  - pédiatrie.
- Les analyses réalisées par une trousse commerciale ou une méthode développée en laboratoire devraient satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.
- L'offre de service devrait être disponible dans plusieurs laboratoires à travers la province.

# SUMMARY

## Dosing of a New Generation Anti-Seizure Panel by LC-MS/MS

### Introduction

The Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) has submitted a request to introduce a new assay to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the "*Répertoire*"), and has forwarded it to the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) in accordance with the evaluation mechanism for new medical biology assays. The mandate given was to evaluate the new-generation anti-seizure panel assay by liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) as part of the therapeutic follow-up of epilepsy. As this assay is not listed in the *Répertoire*, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) considers it necessary to evaluate its relevance.

### Methodology

The evaluation approach included a review of the scientific literature, a search of the grey literature, and consultations with clinicians and other stakeholders. The methodology was structured around seven evaluation questions, covering socio-cultural, population, clinical (clinical validity and clinical utility), organizational and economic (efficacy and budgetary impact) dimensions. A review of the economic literature was conducted, along with a feasibility evaluation of economic modeling to measure the effectiveness of LC-MS/MS dosing of new-generation anti-seizure agents. A budgetary impact analysis was conducted, considering the costs associated with the introduction of new-generation LC-MS/MS anti-seizure assays to the *Repertoire*. Costs were projected over a three-year time horizon from a healthcare system perspective. All scientific, contextual, and experiential data were interpreted and synthesized into findings to guide the deliberative process of the Standing Deliberative Committee (SDC) - Diagnostic Approaches and Screening, in order to develop recommendations.

### Evaluation Context

Epilepsy has significant neurological, cognitive, psychological, and social consequences for sufferers. The treatment of epilepsy is essentially pharmacological. Depending on the individual, drugs may have varying degrees of efficacy, safety, and side effects. It is therefore essential to monitor the progression of this disease and adapt management accordingly. The use of anti-seizure monitoring is increasingly recommended. However, many other widely used anti-seizure drugs do not benefit from an officially listed dosing procedure in the *Répertoire*. To date, only two assays for the new-generation anti-seizure drugs lamotrigine (30690) and clobazam (30660) are listed in the *Répertoire*.

## **Sociocultural Dimension**

The Government of Ontario's Clinical Practice Guidelines for the Management of Epilepsy, and similar documents from international learned societies, state that anti-seizure therapy is based on the clinical judgment of the treating physician. Although it is not recommended to do so systematically for all patients, therapeutic follow-up should be considered when seizures are uncontrolled, when a condition altering pharmacokinetics such as pregnancy is present, or when toxicity or non-adherence is suspected.

## **Population Dimension**

Epilepsy affects some 300,000 people in Canada and is diagnosed at all ages. Epilepsy increases the risk of injury and premature death, can disrupt sleep, affect career choices, limit physical activity, and restrict driving privileges. The stigma associated with epilepsy is a considerable challenge for some patients, impacting on their overall quality of life.

Anti-seizure medication remains the mainstay of epilepsy treatment. They reduce the frequency of seizures while improving patients' quality of life. Effective plasma concentrations vary from one individual to another, and do not necessarily fall within a reference range. Identifying an individual plasma concentration may therefore be desirable. Anti-seizure medications have adverse effects that can interfere with daily life and must be considered in their management.

In Quebec, the current supply of assays for therapeutic monitoring of new-generation anti-seizure drugs (TDM) does not meet clinicians' needs. In fact, many of these drugs are not assayed, and the response time to obtain assay results for those that are is deemed unacceptable.

## **Clinical Dimension**

Despite a generally low body of evidence, the selected studies indicated that administering new-generation anti-seizure drugs as part of follow-up therapy would offer some clinical benefits, such as better seizure control or fewer adverse effects. This could be particularly advantageous for patients with increased pharmacokinetic variability, such as children, the elderly, pregnant women, and patients with comorbidities.

In light of the identified scientific literature and expert opinion, LC MS/MS is considered a reference method for assaying new-generation anti-seizures from serum or plasma samples.

## **Organizational Dimension**

LC-MS/MS offers the possibility of analyzing a batch of samples from different patients treated with one or more anti-seizures, making it easier to centralize and optimize procedures. Some laboratories have the resources needed to assay new-generation anti-seizures using a multiplex LC-MS/MS approach. Clinicians consider the three-week response time to be long, which may compromise the clinical usefulness of anti-seizure

follow-up therapy. A shorter response time, considering the time needed to get the sample to the laboratory, should be targeted.

## **Economic Dimension**

### **Effectiveness**

No studies evaluating the cost-effectiveness of therapeutic monitoring of new-generation anti-seizure assays by LC-MS/MS in patients with epilepsy have been identified. Given the uncertainty surrounding the health benefits associated with therapeutic monitoring of new-generation anti-seizure assays by LC-MS/MS, the INESSS is unable to evaluate the effectiveness of the proposed panel, compared with the assays currently performed in Quebec. The cost analysis conducted shows that its use could result in a cost reduction of \$12 to \$103, compared with assays currently in the *Répertoire*.

### **Budget Impact Analysis**

Given the uncertainty surrounding certain parameters of the budget impact analysis, a scenario-based approach was adopted. Depending on the scenario considered, the addition of the proposed panel could generate costs of between \$55k and \$821k over the first three years for the completion of between 12,900 and 33,900 assays. However, these results are subject to uncertainty, since it is difficult to accurately estimate the number of anticipated assays.

## Conclusions

### GENERAL RECOMMENDATION OF THE INESSS

In light of the findings of the five value dimensions of its evaluation framework, the INESSS recommends that the Ministre introduce the new-generation anti-seizure panel assay by LC-MS/MS into the *Répertoire*.

### Accompanying details to the recommendation

In order to maximize anticipated clinical utility and limit the risk of sub-optimal use, the INESSS stipulates that the following conditions are necessary for the implementation of the proposed assay:

- Clinical response time should be a maximum of ten days (including the time required to transport the sample to the laboratory).
- Implementation of the assay will have to be monitored over the next few years, in order to document clinical indications, response times, volumetry, and analysis costs.
- The request form should make it possible to select the clinical indication for which the assay is requested, i.e.,
  - suspected toxicity;
  - uncontrolled epileptic seizures;
  - pregnancy;
  - liver or kidney disease;
  - drug interactions;
  - other pharmacokinetic alterations;
  - suspected non-compliance;
  - pediatrics.
- Assays conducted using either a commercial kit or a laboratory-developed method should meet ISO 15189 requirements.
- The service should be available in several laboratories across the province.

## SIGLES ET ACRONYMES

CDP	Comité délibératif permanent
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ROB 2	de l'anglais <i>Risk of Bias 2</i>
ROBINS-E	de l'anglais <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures</i>
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDM	de l'anglais <i>Therapeutic drug monitoring</i>

# GLOSSAIRE

## **Anticrise**

Un médicament qui permet de prévenir la survenue des crises d'épilepsie.

## **Chromatographies**

Ce sont des techniques analytiques qui permettent de séparer, identifier et doser différents types de molécules organiques d'un mélange, notamment des produits pharmaceutiques, en fonction de leurs propriétés physicochimiques telles que la taille, la charge, la polarité et l'affinité.

## **Épilepsie**

L'épilepsie est une maladie non transmissible chronique du cerveau qui se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées).

## **Suivi thérapeutique pharmacologique**

Il s'agit de la pratique clinique qui consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament afin de déterminer si une adaptation de posologie est nécessaire pour optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

## **Valeur pondérée**

La valeur pondérée est une valeur relative et moyenne basée sur une convention de calcul. Le calcul de la valeur pondérée est toujours effectué pour la production d'un résultat. Les éléments de calcul sont les suivants : le temps d'exécution d'une analyse (temps travaillé), le temps de soutien à l'exécution d'une analyse (25 % du temps d'exécution), le temps rémunéré non travaillé (31 % du temps total), le coût des réactifs et les taxes.

# INTRODUCTION

## Nature de la demande présentée à l'INESSS

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été effectuée par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et transmise à l'INESSS selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale<sup>1</sup>.

Cet avis a pour but de présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation relative à l'introduction au *Répertoire* d'une analyse par chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem (LC-MS/MS) pour le dosage sanguin de plusieurs anticrises<sup>2</sup> de nouvelle génération et le suivi thérapeutique des personnes atteintes d'épilepsie selon une perspective provinciale.

## Description de la demande

<b>Demandeur</b>	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
<b>Nom de l'analyse</b>	Dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS
<b>Objectif</b>	Faire le suivi thérapeutique des patients traités par un ou plusieurs médicaments anticrises de nouvelle génération.
<b>Population cible</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Femmes enceintes avec épilepsie;</li><li>2. Patients ayant une maladie hépatobiliaire ou rénale connue;</li><li>3. Patients dont le traitement pharmaceutique prescrit combine deux médicaments ayant des interactions connues;</li><li>4. Personnes âgées;</li><li>5. Personnes avec une diminution de la fonction hépatique ou rénale suspectée;</li><li>6. Patients soupçonnés de toxicités ou de non-observance thérapeutique.</li></ol>
<b>Intervention proposée</b>	Mesure de la concentration sérique/plasmatique des anticrises de nouvelle génération selon une approche par panel (multiplex) à l'aide de la LC-MS/MS.
<b>Comparateurs</b>	Suivi clinique sans dosage thérapeutique ou en comparaison avec l'offre actuelle des tests.
<b>Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps réponse</b>	L'analyse est proposée pour une hiérarchisation régionale. Le temps réponse proposé dans la demande initiale est de trois semaines. Le prélèvement sanguin sera effectué au centre de prélèvement de l'établissement local, puis l'échantillon sera envoyé au laboratoire désigné et apprêté pour une analyse sur le LC-MS/MS.

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

<sup>2</sup> Terminologie adaptée par la Ligue internationale contre l'épilepsie : <https://www.ilae.org/guidelines/guidelines-and-reports/proposed-terms-for-medications-used-in-the-treatment-of-epilepsy>.

<b>Valeur pondérée*</b>	27,6 dans le cas où la trousse commerciale ChromSystems MassTox <sup>MC</sup> est utilisée.
<b>Analyses prévues annuellement</b>	Au cours de la première année suivant l'introduction de l'analyse, 600 tests sont à prévoir pour la province de Québec. Pour les deuxième et troisième années suivant l'introduction de l'analyse, 650 à 675 tests sont prévus respectivement.

\* 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 MÉTHODE D'ÉVALUATION

## 1.1 Question décisionnelle

Dans le contexte clinique du suivi thérapeutique de l'épilepsie, est-ce que le dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération et leurs métabolites actifs par LC-MS/MS<sup>3</sup> devrait être introduit au *Répertoire*?

## 1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation menée auprès d'experts et de cliniciens (neurologie et médecine d'urgence). Afin de répondre au présent mandat, les questions d'évaluation présentées dans le [tableau 1](#) ont été formulées.

**Tableau 1 Questions d'évaluation**

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
<b>Socioculturelle</b>	Quelles sont les caractéristiques du contexte socioculturel entourant l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage d'un panel d'anticrises par LC-MS/MS?
<b>Populationnelle</b>	Dans quelle mesure l'introduction du test au <i>Répertoire</i> pourrait-elle contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population atteinte d'épilepsie dans un souci d'équité?
<b>Clinique</b>	Est-ce que le dosage d'un panel d'anticrises au moyen de la LC-MS/MS possède une performance clinique adéquate pour effectuer le suivi thérapeutique auprès des populations visées?
	Quels sont les bénéfices cliniques anticipés d'effectuer le dosage d'un panel d'anticrises au moyen de la LC-MS/MS?
<b>Organisationnelle</b>	Quelles seraient les répercussions organisationnelles engendrées par l'implantation éventuelle d'un dosage d'anticrises par panel au moyen de la LC-MS/MS?
<b>Économique</b>	Est-ce que le suivi thérapeutique des anticroises de nouvelle génération selon une approche par panel en LC-MS/MS est une intervention efficiente comparativement à l'offre actuelle de tests?
	Quel est l'impact budgétaire d'introduire au <i>Répertoire</i> un test permettant d'effectuer le suivi thérapeutique des anticroises de nouvelle génération selon une approche par panel en LC-MS/MS?

<sup>3</sup> Dans le reste du texte, l'utilisation du terme « anticroises » implique qu'ils sont de nouvelle génération et que les métabolites actifs sont inclus.

## 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 une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe de projet.

Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database) ont été interrogées en tenant compte des concepts suivants : épilepsie, anticrise et chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2012 à 2022. La stratégie élaborée pour chacune des bases de données se trouve à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Une mise à jour de la recherche documentaire a aussi été effectuée en juin 2023 afin de repérer des publications récentes susceptibles de modifier les résultats présentés.

La littérature grise a été recherchée sur les sites d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes afin d'y repérer des guides de pratique clinique, des consensus d'experts ou des énoncés de positions relatives à l'utilisation des tests permettant d'effectuer le dosage des anticrises pour les situations cliniques identifiées par les experts (Annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont aussi été mis à contribution pour repérer des documents pertinents. Les références des documents retenus ont été également consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les documents transmis par le laboratoire à l'origine de la demande initiale d'évaluation ainsi que les monographies des trousseaux commerciaux ont été consultés pour compléter la collecte d'informations.

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction des informations et des résultats d'intérêt (Annexe F du document *Annexes complémentaires*) ont été réalisées par un seul professionnel, mais vérifiées par un second.

### 1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique des publications

L'évaluation de la qualité méthodologique des études (Annexe H du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée en double aveugle au moyen de la grille ROBINS-E pour les études primaires et de la grille Rob2 pour les études randomisées contrôlées. La qualité méthodologique des guides de pratique clinique repérés n'a pas été évaluée en raison de leur incompatibilité avec les outils d'évaluation.

Les désaccords ont été réglés par consensus.

## 1.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, un comité consultatif a été mis sur pied. Il était composé d'un biochimiste clinique et de cliniciens issus des spécialités médicales de la neurologie et de la médecine d'urgence. Les informations et les perspectives pertinentes pour l'évaluation transmises par les membres du comité sont résumées sous une forme narrative en exposant les principaux constats et incertitudes exprimés.

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

Un autre sondage a été acheminé à l'Association des neurologues du Québec afin d'obtenir la perspective de ses membres sur la pertinence de recourir au suivi thérapeutique des anticrises. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

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

## 1.5 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin de repérer des données relativement à l'efficacité du dosage en multiplex des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS pour le suivi thérapeutique de l'épilepsie. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. L'INESSS a évalué la possibilité de réaliser sa propre analyse d'efficacité à partir des données repérées dans la littérature, mais aucun article pertinent n'a été répertorié. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

## 1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

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

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

## 2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

### 2.1 Problématique

L'épilepsie est une maladie neurologique d'origine cérébrale caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. Outre l'état de santé, l'épilepsie non contrôlée peut entraîner des répercussions négatives sur la vie des patients. Le traitement de l'épilepsie est essentiellement pharmacologique. Les médicaments peuvent avoir une efficacité et une innocuité variables et des effets indésirables importants; ainsi, il s'avère nécessaire de surveiller l'évolution de cette maladie et d'adapter la prise en charge adéquatement.

### 2.2 Suivi thérapeutique de l'épilepsie par dosage des anticrises

Le dosage périodique de la concentration plasmatique des anticrises de nouvelle génération et de leurs métabolites actifs permettrait de réaliser un suivi thérapeutique, c'est-à-dire aider à l'évaluation initiale de la posologie, s'assurer de l'efficacité du traitement, ajuster la médication lors d'un changement d'état du patient, identifier ou vérifier la présence de toxicités induites et évaluer l'effet d'interactions médicamenteuses possibles sur la posologie prescrite. Comme c'est le cas pour plusieurs médicaments, les anticrises sont soumis à une variabilité pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination). Ainsi, un ajustement individuel des doses est nécessaire.

Un recours au suivi thérapeutique des anticrises est de plus en plus recommandé, et ce pour plusieurs raisons [Patsalos *et al.*, 2018], notamment :

- les concentrations plasmatiques des anticrises corréleront mieux avec les effets cliniques qu'avec la dose administrée;
- en se basant uniquement sur le bilan clinique, il est difficile de déterminer dans quelle mesure la dose prescrite sera suffisante pour contrôler les crises à long terme étant donné que ces dernières sont imprévisibles et peuvent survenir à des intervalles irréguliers;
- il n'est pas toujours facile de détecter cliniquement les signes de toxicité.

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

À ce jour, au Québec, le *Répertoire* ne contient que deux tests correspondant aux dosages des anticrises de nouvelle génération, soit la lamotrigine (30690) et le clobazam (30660). De nombreux autres anticrises de nouvelle génération largement utilisés, notamment chez les femmes enceintes, ne bénéficient d'aucune procédure de dosage officiellement inscrite au *Répertoire*.

### 2.2.2 Principe analytique

Les techniques chromatographiques telles que la chromatographie en phase liquide (LC) couplée à un détecteur ultraviolet ou en spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) sont les techniques les plus utilisées pour le dosage des médicaments. Ces dernières années, la LC-MS/MS s'est avérée de plus en plus utilisée pour mesurer des concentrations de médicaments et elle est désormais considérée comme la méthode d'analyse de référence dans le suivi thérapeutique [Tuzimski et Petruczynik, 2020].

La LC-MS/MS permet de séparer les différents médicaments et métabolites selon leurs propriétés physicochimiques (rapport masse/charge). La méthode de préparation des échantillons, le type de colonne chromatographique, l'étalon interne et les conditions de détection sont des paramètres importants à fixer pour assurer une mesure appropriée des molécules d'intérêt et éviter les interférences avec la matrice (sérum ou plasma) ou d'autres médicaments [Tuzimski et Petruczynik, 2020]. Pour cette raison, la présente évaluation considère que la LC-MS/MS est la méthode étalon pour le dosage des médicaments.

La LC-MS/MS permet de développer en laboratoire une méthode dite « maison » pour effectuer le dosage de plusieurs anticrises, et ce, en fonction des besoins cliniques. Une seule trousse commerciale permettant de faire le dosage en multiplex des anticrises et de certains métabolites par LC-MS/MS est homologuée par Santé Canada :

- ChromSystems MassTox<sup>MC</sup> pour le dosage plasmatique de 29 anticrises et métabolites à des fins de suivi thérapeutique<sup>4</sup>.

### 2.2.3 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire désigné

Les tests permettant de faire le suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération sont réalisés à partir d'un échantillon de plasma ou de sérum prélevé chez un patient au centre de prélèvement de l'établissement local, soit en clinique d'épilepsie ou autres types de cliniques, soit à l'urgence. L'échantillon est ensuite envoyé au laboratoire de biochimie clinique désigné et apprêté pour une analyse sur l'appareil de LC-MS/MS. Il est possible que les échantillons soient conservés au laboratoire jusqu'à ce que le nombre accumulé permette de maximiser le temps d'utilisation de l'appareil (analyses en lot - *batch*).

---

<sup>4</sup> Les anticrises de nouvelle génération suivantes figurent dans la demande initiale soumise au MSSS : brivaracétam, eslicarbazépine, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, prégabaline, topiramate, zonisamide.

## 2.3 Interventions comparatrices

Le suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération est utilisé en complément à une évaluation clinique de la personne traitée par un ou plusieurs anticrises. Le présent rapport ne vise pas à statuer sur la pertinence clinique d'effectuer le suivi thérapeutique d'un médicament précis dans une situation clinique précise. Il vise plutôt à statuer sur la pertinence d'utiliser un test de dosage de plusieurs médicaments selon une approche par panel. L'intervention comparatrice est donc l'absence d'un test qui permet de fournir au clinicien traitant les concentrations d'anticrises de nouvelle génération dans un contexte de suivi thérapeutique de l'épilepsie. Une description détaillée de l'offre actuelle de tests est présentée à la [section 4.4](#) du présent avis.

Mis à part les méthodes chromatographiques, les anticrises peuvent être dosés au moyen des immunoessais automatisés. Ceux-ci sont considérés comme des méthodes de routine en raison de leur facilité et de leur vitesse d'opération, mais possèdent plusieurs limites dues à l'utilisation d'anticorps spécifiques. À cause des interférences de la matrice, ce ne sont pas tous les anticrises de nouvelle génération<sup>5</sup> qui peuvent être dosés par immunoessais [Patsalos *et al.*, 2018]. Finalement, les méthodes immunologiques ne permettent ni de réaliser des analyses en multiplex<sup>6</sup> (un anticorps pour un médicament), ni de doser les métabolites actifs aux propriétés voisines de certains anticrises. Un tableau comparatif des avantages et des inconvénients des deux techniques est présenté à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

Pour toutes ces raisons et compte tenu du fait qu'au moment de réaliser cet avis, les immunoessais n'étaient pas utilisés au Québec pour les anticrises de nouvelle génération, les méthodes immunologiques ne sont pas considérées comme des comparateurs pour l'analyse proposée.

---

<sup>5</sup> Les anticrises suivants peuvent être dosés séparément par des immunoessais : la lamotrigine, le lévétiracétam, le lacosamide, l'oxcarbazépine, le topiramate, le zonisamide [Sommerfeld-Klatta *et al.*, 2020].

<sup>6</sup> Capacité à réaliser en parallèle le dosage quantitatif d'une dizaine d'analytes ou plus sur le même aliquote d'un échantillon [Seeger et Salzman, 2020].

## 3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

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

Au Canada, le Guide de pratique clinique concernant la prise en charge de l'épilepsie du gouvernement de l'Ontario recommande que la décision d'effectuer le suivi thérapeutique des anticrises soit évaluée au cas par cas et selon le jugement clinique du médecin traitant [OBI, 2020]. Le guide stipule que le suivi thérapeutique des anticrises peut être considéré dans les situations cliniques suivantes : 1) l'existence d'incertitudes dans le diagnostic différentiel, notamment s'il y a présence de signes ou symptômes évocateurs d'une potentielle toxicité des anticrises due à la concentration, ou lorsque la toxicité est difficile à évaluer cliniquement (par exemple, chez les jeunes enfants ou chez les patients présentant une déficience intellectuelle); 2) la détection d'une altération de la pharmacocinétique en raison d'une grossesse, d'une maladie hépatique ou rénale ou d'interactions médicamenteuses; 3) la suspicion de non-observance thérapeutique du patient.

À l'échelle internationale, le NICE, le SIGN, le Paediatric Neurology Clinical Network, l'American Academy of Neurology ainsi qu'un consensus d'experts internationaux du Therapeutic Drug Monitoring task force (AGNP)<sup>7</sup> [Hiemke *et al.*, 2018] ont pris position sur la mise en place du suivi thérapeutique des médicaments anticrises. Selon les différents guides de pratique clinique consultés, il n'existe aucune preuve permettant de recommander la mise en place d'un suivi thérapeutique de routine pour tous les patients traités avec des anticrises. Ces guides indiquent qu'un suivi thérapeutique dépend du jugement clinique du médecin traitant et devrait être considéré dans les situations cliniques suivantes :

- suspicion d'une potentielle toxicité des anticrises;
- crises épileptiques incontrôlées;
- détection d'une altération de la pharmacocinétique en raison d'une grossesse, d'une maladie hépatique ou rénale ou d'interactions médicamenteuses;
- suspicion de non-observance thérapeutique du patient.

Les détails sur les différentes recommandations et lignes directrices émises par les organisations de santé à l'échelle nationale et internationale ainsi que par les groupes d'experts internationaux sont rapportés à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

---

<sup>7</sup> Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). Ce groupe de travail a émis des recommandations concernant les meilleures pratiques du suivi thérapeutique pour l'optimisation de la pharmacothérapie des médicaments neuropsychiatriques (incluant les anticrises) et pour l'orientation des décisions cliniques dans la prise en charge des patients.

## 3.2 Contexte social et politique

Les publications récentes de différents médias canadiens témoignent de l'intérêt du public pour la gestion de l'épilepsie. En effet, l'une des plus grandes préoccupations des personnes épileptiques et de leurs familles est la manière dont cela affecte leur vie quotidienne, notamment l'école, le travail, les loisirs et la conduite automobile. La nature de ces préoccupations et la perception individuelle de sa capacité à y faire face sont influencées par la gravité de la maladie et l'atteinte ou non d'un contrôle des crises. Les expériences vécues et les problèmes auxquels les individus vivant avec l'épilepsie seront confrontés sont également différents selon l'âge, le genre et le niveau de responsabilité de la personne.

L'actuel ministre responsable des Services sociaux, M. Carmant, avait annoncé la création d'un comité de travail qui devait notamment se pencher sur le traitement de l'épilepsie<sup>8</sup>. Le ministre avait alors souligné l'importance d'offrir aux patients les meilleurs soins et services possible et d'améliorer leur qualité de vie au quotidien. Le rapport du comité de travail n'a pas été publié ou rendu public. Dans tout le Canada, le 26 mars de chaque année est désigné comme « Journée Lavande » où les gens sont invités à porter des vêtements de couleur lavande pour marquer leur appui aux personnes atteintes d'épilepsie. C'est également une journée qui vise à diminuer les préjugés et à solliciter l'implication dans leur communauté des personnes concernées<sup>9</sup>.

### 3.2.1 Aspects socioculturels liés à la gestion des anticrises chez les femmes enceintes et de leur épilepsie pendant la grossesse

Peu de littérature existe sur la perception qu'ont les patients atteints d'épilepsie de leur gestion au quotidien de la maladie et des anticrises. La revue de la littérature a permis de repérer quelques publications concernant les priorités et les perspectives des femmes enceintes atteintes d'épilepsie.

Une enquête réalisée auprès de 15 femmes épileptiques rapporte une perception mitigée de la qualité des soins de santé reçus au cours des périodes clés entourant une grossesse (préconception, grossesse et allaitement) [Thompson *et al.*, 2008]. Certaines d'entre elles estiment avoir reçu de bons soins, alors que d'autres déploreraient avoir été informées de façon inadéquate ou trop tard sur la gestion des anticrises en période de grossesse et, conséquemment, ne pas avoir pris les mesures préventives appropriées.

Les auteurs de cette enquête soutiennent que la gestion concomitante d'une maladie chronique comme l'épilepsie et de la santé reproductive comporte une dimension psychologique importante. En effet, pour la grossesse, l'inquiétude des mères est suscitée par les effets potentiels des anticrises sur leur enfant à naître.

---

<sup>8</sup> <https://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/salle-de-presse/communiqu-1765/>.

<sup>9</sup> <https://macotenord.com/un-discours-émouvant-de-marilene-gill-au-parlement-du-canada-sur-lepilepsie/>.

L'équipe de Thangaratinam et ses collaborateurs [2018] a mené une étude qualitative au moyen d'entrevues semi-structurées afin de mieux comprendre la façon dont les femmes atteintes d'épilepsie vivent leur grossesse et gèrent la prise des anticrises pendant cette période. Les femmes ont rapporté prendre des décisions concernant la gestion de leur médication en fonction des risques pour l'enfant, leur santé et d'autres aspects de leur vie personnelle. Certaines femmes ont estimé qu'il était particulièrement important de continuer à prendre leurs médicaments pendant la grossesse pour minimiser le risque de convulsions. Les femmes ont dû réévaluer leur régime médicamenteux en tenant compte de leur vulnérabilité accrue aux crises, mais aussi du risque lié aux effets tératogènes des anticrises.

D'autre part, les résultats obtenus montrent qu'une divergence pourrait exister entre la perception du professionnel de la santé et celle de la patiente enceinte quant à l'importance de maintenir l'observance aux traitements pour prévenir les crises épileptiques. En effet, certaines femmes ont rapporté avoir l'impression que les priorités des médecins étaient différentes des leurs alors que, au bout du compte, ce sont elles qui doivent vivre avec les conséquences potentielles des augmentations de doses sur la santé de leur enfant. Finalement, les femmes ont aussi mentionné ressentir une responsabilité maternelle à l'égard de la santé de l'enfant à naître et ont évoqué un sentiment de culpabilité si ce dernier naissait avec des problèmes de santé ou des anomalies.

### **3.2.2 Autres aspects socioculturels liés à la gestion des anticrises**

Des enjeux d'ordre social ont été soulevés par certains cliniciens qui suggèrent d'offrir plus d'informations aux familles des patients. Ils recommandent notamment de prendre en considération les comorbidités psychiatriques et cognitives associées ou non aux effets indésirables des anticrises chez certains patients.

### **3.2.3 Constats**

- Les sociétés savantes ne recommandent pas le suivi thérapeutique de routine des anticrises. Cependant, selon le jugement du médecin traitant, il peut être utile en cas de changements pharmacocinétiques en raison d'une grossesse, d'une maladie hépatique ou rénale, d'une perte de contrôle des crises, d'une suspicion de toxicité ou de non-observance thérapeutique.
- Les femmes vivant avec l'épilepsie entreprennent un travail moral en relation avec leur grossesse. De plus, leurs préoccupations concernant les effets des anticrises sur leurs enfants créent un conflit entre être une bonne mère et être une bonne patiente.

## 4 DIMENSION POPULATIONNELLE

### 4.1 L'épilepsie et ses conséquences potentielles

L'épilepsie est une maladie causée par une décharge synchrone anormale de populations neuronales du cerveau qui entraîne des crises épileptiques non provoquées telles que des mouvements involontaires et/ou un changement de l'état mental de la personne (p. ex. relâchement de l'attention, perte de conscience) [Devinsky *et al.*, 2018]. L'épilepsie peut être d'origine génétique ou découler d'affections du cerveau comme une tumeur, une infection, un traumatisme crânien, un manque d'oxygène à la naissance ou un accident vasculaire cérébral. Toutefois, dans plus de la moitié des cas, la cause est inconnue. L'épilepsie peut être diagnostiquée à tout âge et est associée à un risque accru de blessures (p. ex. traumatisme crânien, fracture) et de décès prématuré [Gilmour *et al.*, 2016]. L'épilepsie peut perturber le sommeil, affecter le choix d'études et de carrière, limiter la pratique d'activité physique et restreindre le droit de conduire un véhicule. La stigmatisation liée à l'épilepsie est un défi considérable pour certains patients, ce qui a un effet négatif sur leur vie sociale et leur qualité de vie globale.

### 4.2 Épidémiologie de la maladie

Au Canada, l'épilepsie atteint 0,40 % à 0,59 % de la population, soit environ 300 000 personnes. La prévalence est plus élevée chez les 20 ans et plus comparativement aux 19 ans et moins (respectivement 892 contre 545 par 100 000 personnes) [PHAC, 2018]. La fréquence des crises peut varier de moins d'une crise par année à de nombreuses crises par jour. Environ le quart (26 %) des personnes atteintes d'épilepsie reçoivent leur diagnostic avant l'âge de 10 ans. Pour près des deux tiers (64 %) des personnes épileptiques, l'épilepsie constitue leur seul problème neurologique [PHAC, 2018].

### 4.3 Traitement de la maladie

Les médicaments anticrises demeurent la base du traitement de l'épilepsie. Ils permettent de réduire la fréquence des crises tout en offrant une meilleure qualité de vie aux patients. La disparition des crises est observée chez 70 % d'entre eux [Perucca *et al.*, 2018]. La sélection des traitements anticrises doit être basée sur le type de crises et leur fréquence, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses potentielles, la présence de comorbidités, l'âge, le sexe et l'observance au traitement. Les changements métaboliques importants survenant lors d'une grossesse ou la présence de troubles de la fonction hépatique peuvent altérer l'efficacité et l'innocuité du traitement [Snead et Donner, 2007].

Au cours des dernières décennies, plusieurs anticrises ont été introduits sur le marché canadien ([tableau 2](#)). L'efficacité et les effets indésirables des anticrises peuvent varier entre les nouveaux et les anciens médicaments. En effet, les patients qui sont bien contrôlés avec d'anciens anticrises se voient parfois offrir des anticrises plus récents, car

ils présentent moins d'effets indésirables à long terme et un meilleur contrôle des crises pendant la grossesse [Rahim *et al.*, 2021].

Au moins 30 % des personnes atteintes d'épilepsie souffrent d'épilepsie résistante aux médicaments, elles restent donc réfractaires aux traitements pharmacologiques courants [Fattorusso *et al.*, 2021]. Sur la base de cette observation, la Ligue internationale contre l'épilepsie a défini l'épilepsie pharmacorésistante comme l'échec de la prise adéquate de deux médicaments anticrises tolérés, choisis et utilisés de manière appropriée [Perucca *et al.*, 2018].

Comme les agents anticrises et leurs métabolites peuvent provoquer des toxicités spécifiques en raison d'une exposition suprathérapeutique chronique, un dosage de la concentration sérique pourrait être nécessaire afin d'optimiser leur efficacité, de réduire les effets indésirables, de s'assurer que la concentration se situe dans l'intervalle thérapeutique et que l'observance est optimale [Majeed *et al.*, 2022] [Springer et Nappe, 2022].

**Tableau 2 Liste des anticrises de première et de nouvelle génération [Rahim *et al.*, 2021; Rudzinski *et al.*, 2016]**

Anticrises conventionnels (première génération)	Nouveaux anticrises (nouvelle génération)	
	Avant 1993	1993-2005
<i>1<sup>re</sup> génération</i>	<i>2<sup>e</sup> génération</i>	<i>3<sup>e</sup> génération</i>
carbamazepine clonazépam diazépam éthosuximide lorazépam phénobarbital phénytoïne primidone acide valproïque	felbamate gabapentine lamotrigine lévétiracétam oxcarbazépine prégabalin tiagabine topiramate fosphénytoïne zonisamide <sup>10</sup>	rufinamide stiripentol brivaracétam lacosamide clobazam pérampanel cénobamate*

\* Au moment de réaliser ces travaux, le cénobamate était en cours d'évaluation d'inscription à l'INESSS. Il n'est pas inclus dans le panel proposé par le centre demandeur.

#### 4.3.1 Plage de référence des anticrises

Généralement, la plage de référence est définie comme une gamme de concentrations des médicaments qui spécifie une limite inférieure en dessous de laquelle une réponse thérapeutique est relativement peu probable et une limite supérieure au-dessus de laquelle la toxicité est susceptible de se produire. Cependant, la concentration thérapeutique efficace de l'anticrise peut varier entre les patients selon le type de

<sup>10</sup> Anticrise non disponible au Québec.

l'épilepsie et la sévérité des crises. Par conséquent, les patients pourraient obtenir un bénéfice thérapeutique en dehors de la plage de référence [Patsalos *et al.*, 2018]. Dans ce contexte, l'identification d'une concentration individuelle de l'anticrise pourrait être profitable dans la prise en charge clinique du moment où elle fournit une valeur de référence utile pour éclairer les décisions de prise en charge en cas de modification de l'état clinique d'un patient dans le temps [Patsalos *et al.*, 2018].

### **4.3.2 Effets indésirables causés par les anticrises**

Les effets indésirables communs à tous les anticrises sont souvent la fatigue, la somnolence, le gain ou la perte de poids, la dépression, la perte de coordination motrice ou des problèmes d'élocution. Ces effets indésirables peuvent gêner la vie quotidienne et le choix d'un traitement adapté prend en compte cette dimension du traitement. En aucun cas le choix d'un anticrise, aussi efficace soit-il, ne doit se faire au détriment de la qualité de vie du patient [Vidal, 2023]. Certains patients d'origine asiatique présentent une hypersensibilité à la carbamazépine pouvant entraîner une réaction allergique grave (syndrome de Stevens-Johnson) [Savard, 2013].

## **4.4 Situation actuelle au Québec et besoins de santé non comblés**

Actuellement, seuls les dosages des anticrises de nouvelle génération de la lamotrigine par LC-MS/MS (code 30690) et du clobazam par HPLC (code 30660) sont disponibles dans le *Répertoire* et bénéficient d'un soutien financier de la part du MSSS.

Des analyses par LC-MS/MS sont utilisées au CHUM pour le dosage du lévétiracétam et du topiramate hors *Répertoire*. En 2013, l'INESSS a évalué la pertinence d'introduire le dosage plasmatique du lévétiracétam par LC-MS/MS au *Répertoire*. À l'époque, l'INESSS avait jugé que les données probantes en soutien à l'utilité clinique étaient insuffisantes pour appuyer cette démarche [INESSS, 2013]. Le laboratoire à l'origine de cette demande n'a jamais présenté de dossier de réévaluation. Le dosage du lévétiracétam par LC-MS/MS est depuis réalisé au CHUM dans le cadre d'un projet de recherche.

Dans le but de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services hors *Répertoire* pour le dosage des anticrises de nouvelle génération et de comprendre les enjeux organisationnels associés à l'utilisation de la LC-MS/MS à l'échelle régionale, l'INESSS a élaboré un court sondage destiné aux codirecteurs des laboratoires Optilab (Annexe G du document *Annexes complémentaires*). Les représentants de 6 grappes Optilab parmi les 11 contactées ont répondu aux questions.

### **4.4.1 Les sondages destinés aux laboratoires Optilab de la province**

Les résultats du sondage indiquent qu'à l'heure actuelle de nombreux anticrises de nouvelle génération ne sont pas dosés. Les laboratoires consultés réalisent des dosages hors *Répertoire* par des méthodes chromatographiques pour le topiramate et le lévétiracétam, notamment. Les temps réponse déclarés par les établissements qui

envoient des échantillons vers d'autres grappes sont beaucoup plus longs que ceux déclarés par les laboratoires fournisseurs (parfois trois à quatre fois plus long) (Annexe E du document *Annexes complémentaires*). Les résultats concernant le dosage des anticrises de première génération sont disponibles à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

#### **4.4.2 Les sondages destinés aux neurologues de la province**

Un autre sondage a également été réalisé auprès des neurologues à travers la province afin de connaître la perception des utilisateurs. Sur les 33 neurologues ayant répondu au questionnaire, 32 ont déclaré suivre des patients atteints d'épilepsie. Les questions de ce sondage sont présentées à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*. Les résultats obtenus indiquent que la quasi-totalité des cliniciens questionnés effectuent un suivi thérapeutique d'un ou de plusieurs anticrises, en particulier chez les femmes enceintes, les patients sous polythérapie, les patients traités pour une épilepsie pharmacorésistante, les personnes âgées, les patients présentant des comorbidités hépatiques ou rénales et/ou des symptômes de toxicité. Les cliniciens interrogés estiment que le suivi thérapeutique offre un bénéfice clinique chez ces populations ciblées. En revanche, ils estiment que le temps réponse pour l'obtention des résultats est inacceptable, ce qui compromet l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération, notamment pour la lamotrigine, le lévétiracétam, l'oxcarbazépine et en particulier chez les femmes enceintes.

#### **4.4.3 Perspectives du comité consultatif**

Les membres du comité consultatif partagent les constats issus des deux sondages. L'absence dans certains établissements d'une offre de service claire qui permet de suivre plusieurs anticrises et les délais du suivi actuellement offert hors *Répertoire* ne concordent pas avec les besoins cliniques, surtout pour les femmes enceintes et dans le cas des toxicités soupçonnées où de courts délais sont nécessaires. Les cliniciens rapportent prendre des décisions cliniques individualisées selon une approche essai-erreur ou en se basant principalement sur leur expérience faute d'accès à un dosage en temps opportun.

Les cliniciens confirment la pertinence de réaliser un suivi thérapeutique pour les situations cliniques mentionnées dans la demande initiale et rappellent l'importance d'interpréter les résultats dans le contexte clinique des patients. Bien que l'objectif de la présente évaluation ne soit pas de lister toutes ces situations cliniques, certains des cliniciens ont bonifié cette liste en fonction de leur pratique personnelle, et ce, toujours selon le principe que le jugement du clinicien traitant prévaut en matière de suivi thérapeutique des anticrises. Les situations cliniques qu'ils ont jugé bon d'ajouter sont les suivantes :

- la population pédiatrique, car une modification de la clairance rénale peut survenir durant l'enfance;

- les adultes chez qui une perte soudaine du contrôle des crises pourrait être observée;
- les patients sous dialyse ou plasmaphérèse;
- les patients avec une déficience intellectuelle associée à un trouble du spectre de l'autisme;
- les patients asiatiques chez qui le métabolisme hépatique est modifié;
- le début ou l'arrêt d'un contraceptif oral chez les patientes sous lamotrigine.

## 4.5 Constats

- Les changements métaboliques importants survenant lors d'une grossesse ou en présence de troubles rénaux ou hépatiques peuvent altérer l'efficacité et l'innocuité des traitements anticrises.
- L'offre actuelle de tests pour effectuer le suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération ne répond pas à la demande des cliniciens :
  - plusieurs anticrises de nouvelle génération ne sont pas dosés;
  - le temps réponse actuel est jugé inacceptable.
- Les cliniciens revendiquent le dosage des anticrises pour un meilleur rapport entre l'efficacité et les effets indésirables de ces médicaments.

## 5 DIMENSION CLINIQUE DE L'ÉVALUATION

### 5.1 Validité clinique

#### 5.1.1 Données issues de la documentation scientifique

La validité clinique, désignée comme la capacité d'un test à distinguer deux états de santé, est difficilement appréciable dans le contexte du suivi thérapeutique des anticrises en raison de la nature même du test (mesurer une concentration) et de la maladie. En effet, puisque le traitement anticrise est prophylactique, que les plages thérapeutiques sont variables d'un individu à l'autre et que les crises épileptiques surviennent à intervalles irréguliers, il est possible de corrélérer une concentration plasmatique d'anticrise et l'efficacité clinique d'une dose d'un médicament (ou sa toxicité) uniquement sur une base individuelle. De ce fait, aucune étude de validité clinique du suivi thérapeutique par LC-MS/MS n'a été repérée. L'expert consulté relativement à l'appréciation de la validité d'un nouveau test dont l'objectif est de mesurer la concentration plasmatique d'un médicament confirme que seuls les paramètres analytiques sont évalués.

#### 5.1.2 Données issues de la monographie de la trousse

Le fabricant de la trousse commerciale ChromSystems MassTox<sup>MC</sup> n'a pas non plus fourni de données de validation clinique. Il mentionne notamment qu'il n'existe pas de plage thérapeutique universellement reconnue pour les molécules visées par la trousse et que chaque utilisateur doit définir ses propres plages de référence sur la base des évaluations cliniques réalisées (manuel d'utilisation pour le dosage par LC-MS/MS, transmis dans la demande initiale).

#### 5.1.3 Perspective du comité consultatif

Les cliniciens consultés reconnaissent que la LC-MS/MS dans le suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération est l'approche analytique étalon, et ce, que ce soit à l'aide d'une méthode maison ou à l'aide d'une trousse commerciale homologuée par Santé Canada.

### 5.2 Utilité clinique

#### 5.2.1 Données issues de la documentation scientifique

Dans le cadre de cette évaluation, l'utilité clinique a été définie comme étant l'impact du suivi thérapeutique au moyen d'une approche en multiplex sur les issues de santé ou la prise en charge des patients atteints d'épilepsie et traités avec des anticrises de nouvelle génération. La recherche de la documentation scientifique a permis de repérer cinq études primaires ayant présenté des données d'utilité clinique chez les patients sous

polythérapie et des femmes enceintes [Yin *et al.*, 2022; Aicua-Rapun *et al.*, 2020; Thangaratinam *et al.*, 2018; Voinescu *et al.*, 2018; Grundmann *et al.*, 2017].

Les informations et résultats d'intérêt extraits des études retenues sont présentés au [tableau 4](#) et à l'annexe F du document *Annexes complémentaires* (tableaux F-1 et F-2). Suivant l'évaluation de la qualité méthodologique des études au moyen des outils Rob2 pour les essais randomisés contrôlés et ROBINS-E pour les études observationnelles, quelques préoccupations ont été soulevées sans toutefois que ces dernières soient suffisamment importantes pour influencer le risque de biais (Annexe H du document *Annexes complémentaires*). Outre l'hétérogénéité des informations cliniques rapportées dans les études, des différences relatives à la taille de l'échantillon, aux caractéristiques cliniques des patients, aux anticrises utilisés, au protocole thérapeutique et aux méthodes employées pour le dosage ont été relevées.

### 5.2.2 Utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération chez une population sous polythérapie

L'étude de Grundmann et ses collaborateurs [2017] a été réalisée rétrospectivement à partir d'échantillons collectés entre 2001 et 2014 dans un hôpital universitaire de Tchéquie auprès de 1137 patients épileptiques âgés de plus de 15 ans. Le but de l'étude était notamment d'évaluer l'impact du suivi thérapeutique sur la survenue des effets indésirables causés par les interactions médicamenteuses d'une polythérapie incluant la lamotrigine. Les auteurs ont comparé les données obtenues au cours des cinq premières années d'implantation du suivi thérapeutique à celles des périodes subséquentes 2006-2014, voulant ainsi refléter le gain en expérience à long terme des cliniciens avec le suivi thérapeutique.

Les résultats obtenus montrent qu'une diminution significative de la fréquence des crises et de l'incidence des effets indésirables a été observée dans les périodes qui ont suivi la mise en place du suivi thérapeutique. En effet, une diminution de la fréquence des crises quotidiennes a été observée suivant l'implantation du suivi thérapeutique ([tableau 3](#)) : 2006-2009 (7 %) ou 2010-2014 (6 %);  $p < 0,001$ , comparativement à 2001-2005 (11 %). Un résultat similaire a été observé relativement à la fréquence des crises mensuelles ([tableau 3](#)) : 2006-2009 (22 %) ou 2010-2014 (25 %);  $p < 0,001$ , comparativement à 2001-2005 (41 %).

**Tableau 3** Modification de la fréquence des crises suivant l'implantation du suivi thérapeutique

Période	NR*	Fréquence des crises			
		Par jour	Par mois	Par an	Sans crise
2001-2005	256	37 (11 %)	139 (41 %)	94 (28 %)	68 (20 %)
2006-2009	972	41 (7 %)	133 (22 %)	149 (25 %)	270 (46 %)
2010-2014	591	23 (6 %)	92 (25 %)	110 (30%)	143 (39 %)

\*Fréquence des crises non rapportée par les cliniciens (NR).

Une diminution significative des effets indésirables en réponse aux anticrises signalés chez les patients suivis a été observée dans le temps comparativement à la période d'implantation du suivi thérapeutique : 2001-2005 (6,7 %) vs 2006-2009 (2,4 %) ou 2010-2014 (1,1 %);  $p < 0,001$  et  $p < 0,05$  pour 2006–2009 vs 2010-2014.

La principale limite de cette étude vient du fait que les auteurs n'étaient pas en mesure de distinguer si les effets indésirables ne s'étaient effectivement pas produits ou si les médecins participants avaient omis de fournir cette information.

### **5.2.3 Suivi thérapeutique des anticrises chez les femmes enceintes**

Pendant la grossesse, la pharmacocinétique d'un médicament antiépileptique est altérée notamment en raison d'une modification du volume de la distribution et de la clairance rénale. Ces changements peuvent entraîner des conséquences sur la fréquence des crises pendant la grossesse et sur le développement du fœtus à la suite d'une surexposition à certains anticrises [Arfman *et al.*, 2020].

La revue de la littérature a permis de repérer trois publications présentant des données sur l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie, dont une étude randomisée contrôlée [Thangaratinam *et al.*, 2018]. L'objectif principal était de déterminer si l'ajout d'un suivi thérapeutique comparativement au suivi clinique seul apportait un bénéfice clinique quant au risque de crises chez les femmes enceintes. Les objectifs secondaires étaient notamment d'évaluer les effets des deux stratégies sur les complications de la grossesse, sur la qualité de vie ainsi que sur la santé maternelle et fœtale.

Deux autres études ont été incluses puisqu'elles présentent des données sur l'effet des changements pharmacocinétiques de certains anticrises de nouvelle génération en cours de grossesse, le risque de crises et la contribution du suivi thérapeutique [Yin *et al.*, 2022; Voinescu *et al.*, 2018].

### **5.2.4 Effets du suivi thérapeutique clinique sur l'ajustement des doses et les crises maternelles**

Dans l'essai randomisé contrôlé de Thangaratinam et ses collaborateurs [2018], les participantes étaient des femmes enceintes atteintes d'épilepsie sous un ou plusieurs anticrises : la lamotrigine, la carbamazépine, la phénytoïne ou le lévétiracétam. Les femmes présentant une diminution  $\geq 25$  % du taux sérique d'anticrise de base ont été randomisées en deux groupes selon une stratégie de surveillance des manifestations cliniques seules ou avec suivi des concentrations plasmatiques d'anticrises.

Au total, 257 femmes ont été incluses dans l'étude entre 2011 et 2015. Les résultats obtenus indiquent qu'il n'y avait pas de différence dans la proportion de femmes ayant subi au moins une crise dans le groupe du suivi thérapeutique des médicaments (48/127, 38 %) et le groupe du suivi des caractéristiques cliniques seul (50/130, 38 %), avec un délai moyen observé jusqu'à la première crise de 28 jours ( $\pm 42$  jours) dans le groupe du

suivi thérapeutique et de 27 jours ( $\pm$  36 jours) dans le groupe du suivi des caractéristiques cliniques.

Moins d'un quart des femmes des deux groupes ont eu jusqu'à neuf crises après la randomisation. La proportion de femmes ayant subi 10 à 99 crises était deux fois plus élevée dans le groupe de surveillance des caractéristiques cliniques (16 %) que dans le groupe avec suivi thérapeutique (8 %).

Sur les 98 femmes ayant subi une première crise, 75 en ont subi une deuxième sans différence entre les deux groupes en termes de nombre (35 vs 40) ou de délais entre les deux premières crises (environ 12 jours). Par la suite, 72 femmes avec une deuxième crise ont eu une troisième crise, soit 33 dans le groupe du suivi thérapeutique des médicaments (médiane 3 jours, IQR 1–17 jours) et 39 dans le groupe du suivi des caractéristiques cliniques (médiane 3 jours, IQR 1–13 jours)<sup>11</sup>.

Le protocole initial de l'étude prévoyait que, pour démontrer une diminution de 25 % du temps requis avant la survenue d'une première crise, le recrutement de 660 femmes était nécessaire.

### **5.2.5 Effets du suivi thérapeutique des médicaments et du suivi des caractéristiques cliniques sur les issues de santé maternelle et fœtale**

Sur le plan maternel, l'étude menée par Thangaratinam et ses collaborateurs [2018] ne rapporte aucune différence entre le groupe avec suivi thérapeutique et celui avec suivi des caractéristiques cliniques seulement pour les paramètres suivants : l'âge gestationnel moyen à l'accouchement, le taux de prématurité, le mode d'accouchement, l'incidence d'hémorragie pré ou post-partum, l'admission dans une unité néonatale ou le taux d'allaitement. De même, il n'y avait pas de différence quant à la dose moyenne quotidienne d'anticrises prescrits (monothérapie ou polythérapie).

Sur le plan fœtal, l'étude de Thangaratinam et ses collaborateurs [2018] n'a rapporté aucun décès néonatal chez aucune des femmes randomisées dans les deux groupes, toutefois deux mortinaissances ont été rapportées dans le groupe de surveillance des caractéristiques cliniques<sup>12</sup>. Les risques de survenue d'une malformation congénitale majeure, d'un retard de croissance fœtal pour l'âge gestationnel et d'une admission à l'unité néonatale ne différaient pas entre les deux groupes. De plus, aucune différence n'a été observée quant au poids à la naissance, au périmètre crânien, aux scores d'Apgar à 1 et 5 minutes et au pH du sang de cordon artériel et veineux des nourrissons nés des mères exposées au suivi thérapeutique des médicaments ou au suivi des caractéristiques cliniques.

Les femmes de chaque groupe ont répondu à un questionnaire de qualité de vie générique EQ-5D-3L (score maximal de 1) au départ et à chaque suivi de grossesse et visite postnatale. Ce questionnaire permet la description de cinq dimensions : la mobilité, les soins personnels, les activités habituelles (étude, travail, travail domestique ou

---

<sup>11</sup> IQR : *interquartile range*.

<sup>12</sup> Aucune information supplémentaire sur les mortinaissances n'a été fournie par les auteurs.

loisirs), la douleur/l'inconfort et l'anxiété/la dépression. Les femmes ont également répondu à un questionnaire sur la qualité de vie spécifique à l'épilepsie QOLIE-31 (score maximal de 100 ou de 10 pour la santé globale) au départ et à un stade de grossesse avancée (c'est-à-dire 32–36 semaines de grossesse). Un score plus élevé indique une meilleure qualité de vie.

Avec le groupe randomisé, le score EQ-5D était de 0,90 (écart-type 0,2) dans le groupe du suivi thérapeutique des médicaments et de 0,90 (écart-type 0,18) dans le groupe du suivi des caractéristiques cliniques. Il n'y avait aucune différence dans les scores EQ-5D postnataux entre les deux groupes (la différence moyenne, DM 0,002, IC à 95 % - 0,05 à 0,05). Les scores pour le QOLIE-31 et le score de santé global étaient similaires dans les deux groupes : score QOLIE-31 de 71, écart-type 16, dans le groupe du suivi thérapeutique des médicaments et de 73,7, écart-type 13,5, dans le groupe du suivi des caractéristiques cliniques; score de santé global de 6,9, écart-type 1,8, dans le groupe du suivi thérapeutique des médicaments et de 7,3, écart-type 1,6, dans le groupe de suivi des caractéristiques cliniques.

### **5.2.6 Effets indésirables**

Dans l'essai randomisé contrôlé mené par Thangaratinam et ses collaborateurs [2018], les effets indésirables des anticrises ont été évalués sur 61 femmes, soit 19 femmes randomisées dans le groupe du suivi thérapeutique des médicaments, 17 femmes randomisées dans le groupe du suivi des caractéristiques cliniques et 25 femmes non randomisées. Elles ont toutes rapporté avoir subi un ou plusieurs effets indésirables graves. Le plus fréquent était l'admission à l'hôpital pour des convulsions, ce qui a contribué à 37 % des événements indésirables graves dans le groupe du suivi thérapeutique, à 40 % dans le groupe non randomisé et à près de la moitié (1/2) de ces événements dans le groupe de surveillance des caractéristiques cliniques. Les autres effets indésirables maternels représentaient environ un quart (1/4) des effets indésirables graves dans chaque groupe. Les malformations congénitales représentaient près d'un quart (1/4) des événements, bien que cela ait été moins fréquent dans le groupe de la surveillance des caractéristiques cliniques (18 %). Par ailleurs, aucune augmentation des complications maternelles ou fœtales à court terme n'a été enregistrée dans le groupe du suivi thérapeutique par rapport à celui de la surveillance des caractéristiques cliniques.

### **5.2.7 Autres données d'utilité concernant l'impact du suivi thérapeutique sur la fréquence des crises chez la femme enceinte avec épilepsie**

Deux études montrent que la mise en place d'un suivi thérapeutique précoce et tout au long de la grossesse permettrait d'ajuster les doses des anticrises et d'éviter une aggravation de la fréquence des crises [Yin *et al.*, 2022; Voinescu *et al.*, 2018]. L'étude de Yin et ses collaborateurs [2022] avait pour objectif d'étudier les changements pharmacocinétiques des anticrises de nouvelle génération et d'évaluer la fréquence des crises et les facteurs de risque associés à l'augmentation des crises chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie. Les résultats indiquent que 44,6 % des femmes ont eu

une fréquence des crises augmentée à n'importe quel stade de la grossesse à cause d'un changement pharmacocinétique des anticrises. La fréquence des crises la plus élevée était observée entre le troisième et le quatrième mois de grossesse. Les auteurs recommandent la mise en place d'un suivi thérapeutique avant et tout le long de la grossesse pour une meilleure gestion des crises.

Dans l'étude de Voinescu et ses collaborateurs [2018], un groupe de 15 femmes sous monothérapie avec un historique complet de crises et de concentrations d'anticrises mesurées avant la grossesse et au moins au cours d'un trimestre a été identifié. La fréquence des crises au cours de chaque trimestre a été comparée à la ligne de base avant la conception. Les auteurs ont observé une aggravation de la fréquence des crises chez 6/15 (40 %) participantes pendant au moins un trimestre de la grossesse.

L'augmentation de la fréquence des crises était associée à un RTC<sup>13</sup> plus faible au premier trimestre ( $p = 0,012$ ), au deuxième trimestre ( $p = 0,042$ ) et pendant toute la grossesse ( $p = 0,004$ ), mais pas au troisième trimestre. De plus, un  $RTC < 0,65$  a été significativement associé à une aggravation des crises alors qu'un  $RTC > 0,65$  a été associé à une fréquence stable ou améliorée. Globalement, l'augmentation de la fréquence des crises au cours du premier, du deuxième et de tous les trimestres était significativement associée à un faible RTC ( $p < 0,05$ ).

### **5.2.8 Suivi thérapeutique des anticrises chez une population non sélectionnée**

Bien que la population adulte épileptique générale (non sélectionnée sur la base d'une indication clinique énoncée dans cet avis) n'ait pas fait partie des critères d'inclusion, l'étude d'Aicua-Rapun et ses collaborateurs [2020], un essai randomisé contrôlé de patients adultes épileptiques sans autres comorbidités, a été repérée et montre que le suivi thérapeutique systématique des niveaux plasmatiques des anticrises n'apporte qu'un modeste bénéfice clinique quant à la fréquence des crises et aux effets indésirables.

### **5.2.9 Perspective du comité consultatif**

Selon certains cliniciens, pour confirmer les conclusions sur l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération, des études supplémentaires avec un plus grand nombre de participants seraient nécessaires. Ils n'étaient toutefois pas totalement convaincus de la faisabilité de telles études.

---

<sup>13</sup> RTC : de l'anglais *ratio-to-target concentration*. Le RTC a été calculé par les auteurs et représente la concentration moyenne mesurée au cours d'un trimestre par rapport à celle mesurée avant la grossesse. Le RTC inférieur à 0,65 était considéré comme la valeur seuil nécessitant un ajustement de dose en cas d'aggravation de la fréquence des crises.

### 5.2.10 Constats

- L'utilité d'effectuer le suivi thérapeutique des anticrises dans certaines situations cliniques repose sur des consensus d'experts.
- Les preuves empiriques disponibles en soutien à l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération chez les populations visées sont parcellaires et non concluantes.

**Tableau 4 Données d'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticonvulsifs de nouvelle génération**

[AUTEUR, ANNÉE] DEVIS, ÉTUDE	PATIENTS, N	ANTICRISE(S)	FRÉQUENCE DES CRISES (%)	EFFETS INDÉSIRABLES
[Aicua-Rapun <i>et al.</i> , 2020]  Essai randomisé contrôlé 2016-2017	Adultes (≥ 18 ans), 151  2 groupes suivi thérapeutique systématique vs de sauvetage	Monothérapie ou polythérapie :  LMT, LEV, OXC, LCM, TPM, ZNS, BRV, PGB	Non rapportée	Aucune différence significative
[Grundmann <i>et al.</i> , 2017]  Étude primaire rétrospective  2001-2014	Patients (≥ 15 ans), 1137	Monothérapie ou polythérapie :  LMT, VPA, CBZ, PHT	Diminution significative des crises entre 3 périodes d'implantation du TDM :  Avant l'utilisation (2001-2005) Utilisation précoce (2006-2009) Utilisation à long terme (2010-2014)  Crises/jour : 11 %, 7 %, 6% Crises/mois : 41 %, 22 %, 25 % Peu de crises/an : 28 %, 25 %, 30 % Sans crises : 20 %, 46 %, 39 %	Réduction significative des effets indésirables entre 2006 et 2014 :  6,7 % (2001-2005) 2,4 % (2006-2009) 1,1 % (2010 et 2014)
[Thangaratinam <i>et al.</i> , 2018]  Essai randomisé contrôlé 2011-2015	Femmes enceintes, 257 ( < 24 semaines de grossesse).  2 groupes suivi thérapeutique vs suivi clinique seul	Monothérapie : LMT, CBZ, PHT.  Polythérapie : LMT avec CBZ, PHT ou LEV	Aucune différence significative	Aucune différence significative
[Voinescu <i>et al.</i> , 2018]  Étude prospective observationnelle 2002-2007	Femmes enceintes, 40 ( < 16 semaines de grossesse)	LEV, OXC, TPM PHT, VPA	Le ratio des concentrations des anticonvulsifs (RTC) était associé à une aggravation des crises et à une stabilité et une amélioration de la fréquence des crises (RTC > 0,65).	Non rapportés
[Yin <i>et al.</i> , 2022]  Étude primaire rétrospective 2014-2020	Femmes enceintes, 53 (nombre de grossesses : 56)	Monothérapie ou polythérapie :  LMT, LEV, OXC	44,6 % ont eu une fréquence des crises augmentée à n'importe quel stade de la grossesse.  Cette augmentation était de : 66,7 % pour celles qui avaient des crises avant la grossesse (16/24); 28,1% pour celles qui étaient sans crise 9 mois avant la grossesse (9/32).	Non rapportés

BRV : brivaracétam; CBZ : carbamazépine; IC : intervalle de confiance; LCM : lacosamide; LEV : lévétiracétam; LMT : lamotrigine; OXC : oxcarbazépine; PGB : prégabaline; PHT : phénytoïne; RTC : ratio des concentrations des anticonvulsifs; TPM : topiramate; VPA : acide valproïque; ZNS : zonisamide.

## 6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

Une implantation du dosage par LC-MS/MS des anticrises de nouvelle génération dans le cadre du suivi thérapeutique de l'épilepsie aurait inéluctablement des implications organisationnelles dans le réseau de la santé au Québec. Dans l'ensemble, la documentation scientifique retenue et les experts consultés ont permis de soulever certains enjeux liés à l'implantation du dosage des anticrises de nouvelle génération, notamment en ce qui a trait au temps réponse médicalement acceptable pour obtenir les résultats<sup>14</sup>.

### 6.1 Exigences techniques liées à l'implantation du test

Les méthodes chromatographiques demandent une main-d'œuvre et un équipement spécialisés. Le réseau québécois est équipé de nombreux appareils de LC-MS/MS qui offrent la possibilité d'analyser à la chaîne un lot d'échantillons provenant de différents patients traités avec un ou plusieurs anticrises<sup>15</sup> et facilitent la centralisation et l'optimisation des procédures, ce qui a pour effet de réduire le coût de production d'un résultat patient [Sommerfeld-Klatta *et al.*, 2020].

Pour éviter toute rupture de service, les experts mentionnent l'importance d'assurer une redondance de l'offre en matière de suivi thérapeutique des anticrises en s'assurant que des équipements LC-MS/MS et du personnel qualifié sont disponibles dans plusieurs laboratoires à travers la province. La disponibilité des ressources aura un impact sur la baisse du temps technique de production. Plusieurs laboratoires provinciaux qui offrent déjà des analyses en LC-MS/MS pour le dosage des anticrises ou qui ont manifesté l'intérêt d'offrir éventuellement ce service ont déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires. Au besoin, le laboratoire à l'origine de la demande mentionne avoir la capacité d'augmenter sa production annuelle de dosage des anticrises. De plus, le Centre de toxicologie du Québec (CTQ) a manifesté son intérêt d'offrir aussi le dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS advenant son introduction au *Répertoire*. Le CTQ disposerait des ressources nécessaires pour assurer cette offre de service.

Par ailleurs, le comité consultatif a mentionné que les volumétries avancées par le demandeur pour l'ensemble du Québec sont en dessous des besoins estimés, car certaines analyses ne sont pas disponibles ou le temps réponse est trop long, ce qui a comme effet de diminuer la demande.

---

<sup>14</sup> Le temps réponse laboratoire représente le temps entre la réception du spécimen par le laboratoire d'analyse et l'envoi des résultats. Le temps réponse clinique représente le temps entre le prélèvement du spécimen et la réception des résultats par le clinicien.

<sup>15</sup> Par exemple, dans un lot d'échantillons provenant de 50 patients, on pourrait trouver plusieurs anticrises (patient 1 : lamotrigine seule; patient 2 : lévétiracétam + valproate; patients 3 : gabapentine seule; patient 4 : lévétiracétam seul; etc.).

Concernant la composition du panel d'anticrises proposé dans la demande initiale, le comité consultatif a suggéré d'une part de retirer le zonisamide du panel, car il est indisponible au Québec, et d'autre part d'y ajouter le lacosamide et le clobazam en raison de leur utilisation fréquente dans la province. Bien que le dosage du clobazam figure actuellement au *Répertoire* (codes 30660 et 80129), il ne fait pas partie de la configuration originale de la trousse ChromSystems MassTox<sup>MC</sup> 92921/XT. Advenant l'introduction du test au *Répertoire*, la composition exacte du panel ne sera pas définie par l'INESSS afin que ce dernier puisse être modulé en fonction des besoins actuels et futurs.

## 6.2 Respect d'un temps réponse médicalement adéquat

Les experts estiment que le délai de réponse proposé de trois semaines constitue une amélioration par rapport à la situation actuelle, mais demeure long et risque de compromettre l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération, en particulier chez les femmes enceintes ou lors de situations cliniques d'urgence telles que les toxicités. Ils mentionnent qu'un délai d'une semaine serait adéquat. Une organisation des analyses selon un calendrier d'utilisation approprié des appareils LC-MS/MS disponibles actuellement dans les laboratoires de la province permettrait d'optimiser le temps réponse.

## 6.3 Constats

- La LC-MS/MS offre la possibilité d'analyser à la chaîne un lot d'échantillons provenant de différents patients traités avec un ou plusieurs anticrises, ce qui facilite la centralisation et l'optimisation des procédures.
- Certains laboratoires détiennent les ressources nécessaires pour doser les anticrises de nouvelle génération selon une approche multiplex en LC-MS/MS.
- Les experts estiment que le temps réponse de trois semaines est long, ce qui risque de compromettre l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises, en particulier chez les femmes enceintes. Idéalement, un délai d'une semaine serait médicalement acceptable.

## 7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

### 7.1 Efficience

#### 7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS chez les patients atteints d'épilepsie n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

#### 7.1.2 Efficience du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS selon l'INESSS

Étant donné l'incertitude concernant les bénéfices de santé liés au suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS ([section 5.2](#)), l'INESSS ne peut pas évaluer l'efficience du panel proposé, par rapport aux dosages présentement effectués au Québec. Notons, par ailleurs, que l'efficience de ces dosages n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Une analyse de coûts a été effectuée pour comparer les coûts du panel proposé à ceux des analyses actuellement réalisées. Les intrants utilisés pour cette analyse, effectuée selon la perspective du système de soins de santé québécois, sont détaillés à l'annexe J du document *Annexes complémentaires* (tableau J-1).

La valeur pondérée soumise pour le panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS est de 28,82 \$<sup>16</sup>. Compte tenu de la perspective considérée, l'analyse de coûts considère uniquement les dosages d'anticrises actuellement remboursés au Québec comme comparateurs, soit ceux inscrits au *Répertoire* et ceux envoyés hors Québec. Au moment de réaliser l'analyse, la lamotrigine est le seul anticrise de nouvelle génération, parmi ceux ciblés par le panel proposé, dont le dosage figure au *Répertoire* [MSSS, 2022-2023]. La valeur pondérée de cette analyse est de 41 \$ (code 30690 au *Répertoire*). Bien que le dosage du clobazam figure actuellement au *Répertoire*, il n'a pas été considéré dans l'analyse de coûts, puisqu'il ne peut pas être dosé par le panel proposé en utilisant la trousse ChromSystems MassTox<sup>MC</sup> 92921/XT.

Selon les résultats du sondage réalisé auprès des laboratoires québécois, le dosage de certains anticrises de nouvelle génération, dont la gabapentine, est acheminé hors Québec. En 2021-2022, selon le registre des envois hors Québec du MSSS, le coût moyen par analyse était de 22,19 \$. Des coûts de transport de 111 \$ ont été considérés pour les envois hors Québec (code 70006 au *Répertoire*). Un coût de transport de 2,70 \$ a été appliqué à 50 % des dosages réalisés au Québec, afin de prendre en compte les envois effectués entre les laboratoires québécois (code 70002 au *Répertoire*). L'analyse

---

<sup>16</sup> La valeur pondérée fournie par l'établissement demandeur en 2021 (27,60 \$) a été ajustée à l'inflation selon la feuille de calcul de l'inflation de la Banque du Canada (<https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>).

ne considère pas les coûts liés à l'acquisition d'un appareil LC-MS/MS, étant donné que cette technologie est disponible dans les laboratoires québécois.

### 7.1.3 Résultats

Les résultats de l'analyse de coûts sont présentés au [tableau 5](#). L'analyse proposée est moins coûteuse que les analyses remboursées présentement réalisées dans les laboratoires québécois ou envoyées hors Québec. En effet, l'utilisation du panel d'anticrises pourrait engendrer une réduction des coûts d'environ 12 \$ par rapport au dosage de la lamotrigine, et d'environ 103 \$ par rapport aux envois hors Québec.

**Tableau 5 Résultats de l'analyse de coûts**

	Coût unitaire	Δ de coûts*
Intervention		
Panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS	30,17 \$	-
Comparateurs		
Dosage de la lamotrigine	42,35 \$	-12,18 \$
Dosages envoyés hors Québec	133,19 \$	-103,02 \$

\* Représente la différence de coûts entre l'intervention et le comparateur.

Les résultats du sondage ([section 4.4](#)) et des consultations *ad hoc* réalisées auprès de biochimistes cliniques montrent que d'autres anticrises inclus dans le panel proposé sont actuellement dosés dans les établissements de santé du Québec, tels que le lévétiracétam, le topiramate et l'oxcarbazépine. Toutefois, comme mentionné précédemment, ces dosages n'ont pas été considérés dans l'analyse de coûts, puisqu'ils ne figurent pas au *Répertoire*. Les coûts de ces suivis sont difficilement quantifiables, certains d'entre eux étant notamment réalisés dans le cadre de projets de recherche. Pour que l'utilisation du panel proposé engendre des économies par rapport à ces analyses, leur coût unitaire actuel doit être supérieur à 30 \$.

Enfin, la valeur pondérée du dosage proposé et, par conséquent, les économies rapportées sont tributaires du volume d'analyses réalisées en multiplex par le laboratoire.

## 7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du panel de dosage d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS au *Répertoire*. 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 panel de dosage d'anticrises 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, y compris la consultation de cliniciens impliqués dans la prise en charge de patients atteints d'épilepsie et dans le suivi

thérapeutique de leurs traitements. Les intrants utilisés sont détaillés à l'annexe J du document *Annexes complémentaires* (tableau J-2). Les principales hypothèses formulées pour l'analyse sont mentionnées ci-dessous :

- Selon les données de production du MSSS et des registres des envois hors Québec, le volume des dosages pour la lamotrigine et celui des envois hors Québec sont demeurés stables au cours des dernières années, s'élevant respectivement à 3 240 et 2 analyses en 2021-2022. Les résultats du sondage réalisé auprès des laboratoires québécois ont également montré qu'environ 585 dosages de lévétiracétam, 15 dosages de topiramate et 350 dosages d'oxcarbazépine ont été réalisés annuellement entre 2019-2020 et 2021-2022. Notons que ces analyses ne figurent pas au *Répertoire* et ne sont pas considérées dans le scénario *statu quo*.
- Selon les cliniciens consultés, le nombre d'analyses réalisées actuellement ne permet pas d'estimer la volumétrie anticipée advenant l'ajout du panel proposé au *Répertoire* ([section 6.1](#)). En effet, selon eux, une augmentation importante du nombre d'analyses est attendue pour assurer une prise en charge optimale des patients sous anticonvulsifs de nouvelle génération.
- Une approche épidémiologique a ainsi été employée afin d'estimer le nombre d'analyses chez les populations cibles, advenant l'ajout du panel proposé au *Répertoire*. Cette approche repose sur les hypothèses suivantes :

*Femmes enceintes :*

- Au Québec, le nombre de femmes enceintes est évalué annuellement à 83 700 (Institut de la statistique du Québec), dont 352 sont atteintes d'épilepsie [Gilmour *et al.*, 2016];
- Selon les cliniciens consultés, la majorité de ces femmes sont traitées avec un anticonvulsif de nouvelle génération, nécessitant un suivi thérapeutique pour 90 % à 100 % d'entre elles;
- Sur la base de l'opinion d'experts, un suivi thérapeutique mensuel pour l'ensemble de la période de grossesse ainsi qu'un suivi avant et après la grossesse ont été considérés.

*Autres populations adultes :*

- Peu de données permettant de quantifier le nombre de dosages réalisés auprès des autres populations de patients épileptiques adultes sont disponibles. Selon l'opinion des experts consultés, il est estimé que les dosages réalisés auprès de ces populations pourraient représenter une proportion de 20 % à 40 % de toutes les analyses réalisées chez les adultes advenant l'ajout du panel proposé au *Répertoire*.

*Populations pédiatriques*

- À partir des données populationnelles de l'Institut de la statistique du Québec et des données de prévalence rapportées par Gilmour et ses

collaborateurs [2016], le nombre annuel de cas d'épilepsie chez la population pédiatrique au Québec est estimé à 4 794;

- Selon les experts consultés, entre 75 % et 95 % de cas pédiatriques d'épilepsie sont traités par un anticrise de nouvelle génération. Il est attendu qu'entre 1 et 3 suivis thérapeutiques annuels soient effectués chez 30 % à 60 % de ces cas.
- Les coûts liés au panel proposé et aux dosages actuellement réalisés sont basés sur l'analyse de coûts réalisée par l'INESSS ([section 7.1](#)).
- Les coûts liés à l'acquisition d'équipements LC-MS/MS n'ont pas été considérés dans l'analyse, étant donné que cette technologie est disponible dans les laboratoires québécois. Par ailleurs, les coûts liés à l'embauche de personnel ont été exclus de l'analyse, les laboratoires consultés affirmant posséder les ressources humaines nécessaires à l'utilisation du panel proposé ([section 6.1](#)).
- Considérant que les coûts du panel proposé sont inférieurs à ceux des analyses présentement inscrites au *Répertoire*, il est anticipé que son usage en laboratoire se fera rapidement. Ainsi, il est attendu que le panel permettra de remplacer 70 %, 85 % et 100 % des analyses actuelles lors de chacune des trois premières années respectivement.

### 7.2.1 Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont présentés au [tableau 6](#). Vu l'incertitude entourant certains paramètres de l'analyse, notamment la proportion d'utilisation des dosages d'anticrises de nouvelle génération chez les populations ciblées autres que les femmes enceintes, une approche par scénario a été privilégiée. Deux scénarios ont ainsi été développés, considérant les valeurs minimales et maximales des intervalles précédemment présentées. Des analyses de sensibilité tenant compte des variations à la hausse, comme à la baisse, de la valeur pondérée du panel proposé ( $\pm 20\%$ )<sup>17</sup>, de son taux d'implantation dans les laboratoires québécois ( $\pm 10\%$ ) ainsi que des coûts liés aux analyses actuelles ( $\pm 5\%$ ) ont également été réalisées.

---

<sup>17</sup> Une variation à la hausse, comme à la baisse, de 20 % a été appliquée afin de refléter l'incertitude concernant le coût du panel proposé qui est tributaire du volume d'analyses réalisées en multiplex par le laboratoire.

**Tableau 6 Impact budgétaire de l'introduction au Répertoire du panel de dosage d'anticrises de nouvelle génération**

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
<b>Scénario <i>statu quo</i></b>				
Nombre d'analyses actuellement réalisées	4 192	4 192	4 192	12 576
Coûts	132 883 \$	132 883 \$	132 883 \$	398 648 \$
<b>Nouveau scénario : borne minimale</b>				
Nombre de dosages (panel)	3 530	4 286	5 043	12 859
Impact brut*	106 496 \$	129 317 \$	152 138 \$	387 951 \$
Impact net†	21 926 \$	18 400 \$	14 874 \$	55 200 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			- 22 390 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			137 790 \$
<b>Nouveau scénario : borne maximale</b>				
Nombre de dosages (panel)	9 316	11 312	13 308	33 937
Impact brut*	281 062 \$	341 290 \$	401 517 \$	1 023 869 \$
Impact net†	282 865 \$	273 559 \$	264 253 \$	820 678 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			615 904 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			1 025 451 \$

\* L'impact brut correspond aux coûts liés à la couverture publique du panel de dosage d'anticrises de nouvelle génération.

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

‡ Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la valeur pondérée du panel proposé (+ 20 %), de son taux d'implantation dans les laboratoires québécois ( $\pm 10\%$ ) et du coût des dosages actuels ( $\pm 5\%$ ).

Selon les hypothèses retenues, l'ajout du panel proposé pourrait engendrer des coûts de 55,2 à 820,7 k\$ au cours des trois premières années. Sur cet horizon temporel, le nombre d'analyses réalisées est estimé entre 12 900 et 33 900 selon le scénario considéré. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net lié à l'ajout du panel proposé au *Répertoire* pourrait varier de -22,4 k\$ à 1,03 M\$.

Comme mentionné précédemment, les coûts liés à l'acquisition d'équipements LC-MS/MS ont été exclus de l'analyse d'impact budgétaire, puisque cette technologie est disponible dans les laboratoires québécois. Cependant, advenant la nécessité de faire l'acquisition de nouveaux équipements, des coûts d'environ 150 000 \$ sont à prévoir sans compter l'entretien. Notons que ces équipements ne sont pas exclusivement destinés aux dosages des anticrises.

### 7.3 Constats

- L'efficacité du panel proposé ne peut pas être évaluée, compte tenu de l'incertitude concernant les bénéfices cliniques associés au suivi thérapeutique des anticorps de nouvelle génération par LC-MS/MS.
- Les résultats de l'analyse de coûts montrent que le panel proposé permettrait de réduire les coûts liés aux dosages des anticorps de nouvelle génération de 12 à 103 \$, par rapport aux analyses présentement réalisées dans les laboratoires québécois ou envoyées hors Québec.
- L'introduction du panel proposé au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts variant de 55 à 821 k\$ au cours des trois premières années.

## 8 CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des positions prises par différentes sociétés savantes, ainsi que la perspective des cliniciens permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence de la LC-MS/MS dans le dosage des anticrises de nouvelle génération.

### 8.1 Au regard de la dimension socioculturelle

Les sociétés savantes reconnaissent qu'il n'y a pas de preuves scientifiques de l'utilité clinique de mettre en place un suivi thérapeutique de routine pour tous les patients traités avec des anticrises. Cependant, il devrait être considéré dans les situations cliniques suivantes :

- suspicion d'une potentielle toxicité des anticrises;
- crises épileptiques incontrôlées;
- détection d'une altération de la pharmacocinétique en raison d'une grossesse, de la croissance, d'une maladie hépatique ou rénale ou d'interactions médicamenteuses;
- suspicion de non-observance du patient.

La prise en charge, à la fois de l'épilepsie et de la santé reproductive des femmes, implique un travail à forte dimension morale, dont la réalisation dépend des conseils appropriés et opportuns offerts par les praticiens.

Les experts ont rappelé l'importance d'offrir aux personnes atteintes d'épilepsie et à leur famille les meilleures informations possibles sur le suivi thérapeutique et la gestion de cette maladie.

Les médecins qui soignent les personnes atteintes d'épilepsie ont aussi la responsabilité de s'assurer de l'adhésion au traitement des anticrises afin de réduire au maximum les effets indésirables sur la santé mentale et cognitive des personnes.

### 8.2 Au regard de la dimension populationnelle

Le suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération vise à mesurer la concentration plasmatique de ces médicaments chez les personnes atteintes d'épilepsie afin d'ajuster le traitement sur une base individuelle.

Les changements métaboliques importants survenant lors d'une grossesse ou en présence de troubles rénaux ou hépatiques peuvent altérer l'efficacité et l'innocuité des traitements anticrises.

Parmi les anticrises de nouvelle génération largement utilisés, seuls les dosages de la lamotrigine et le clobazam sont au *Répertoire*.

Les cliniciens prennent des décisions cliniques individualisées en se basant sur leur expérience et selon une approche essai-erreur faute d'accès à un dosage en temps opportun.

La plus grande demande proviendrait du suivi thérapeutique des femmes enceintes avec épilepsie, pour lesquelles les cliniciens souhaiteraient des dosages tous les mois, et des patients avec des toxicités soupçonnées.

Au Québec, l'offre de tests pour effectuer le suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération ne répond pas à la demande clinique. Soit les médicaments ne sont pas dosés, soit le temps réponse n'est pas cliniquement adéquat.

L'ampleur des besoins pour couvrir l'ensemble des demandes de dosage est incertaine.

## **8.3 Au regard de la dimension clinique**

### **8.3.1 Performance clinique**

La LC-MS/MS est une technique de référence qui permet de séparer les médicaments et leurs métabolites avec une sensibilité et une spécificité élevées. Elle est relativement exempte d'interférence et permet les analyses en multiplex.

En plus de la trousse ChromSystems MassTox<sup>MC</sup> homologuée par Santé Canada, plusieurs méthodes LC-MS/MS développées en laboratoire et validées cliniquement pour le dosage des anticrises en multiplex ont fait l'objet de publications.

### **8.3.2 Utilité clinique**

L'utilité d'effectuer le suivi thérapeutique des anticrises dans certaines situations cliniques repose sur des consensus d'experts.

Les preuves empiriques disponibles en soutien à l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises de nouvelle génération chez les populations visées sont parcellaires et non concluantes.

Un temps réponse cliniquement adéquat doit être respecté pour effectuer le suivi thérapeutique des anticrises (voir la [section 8.4](#)). Le temps réponse proposé de trois semaines n'est pas adéquat.

## **8.4 Au regard de la dimension organisationnelle**

La LC-MS/MS offre la possibilité d'analyser à la chaîne un lot d'échantillons provenant de différents patients traités avec un ou plusieurs anticrises, ce qui facilite la centralisation et l'optimisation des procédures.

La majorité des laboratoires qui offrent déjà des analyses en LC-MS/MS pour le dosage des anticrises ou qui ont manifesté l'intérêt d'offrir éventuellement ce service ont déclaré posséder les ressources humaines et matérielles nécessaires.

Un personnel qualifié est indispensable à la mise en route de l'analyse par la LC-MS/MS et à la production des résultats.

Les cliniciens estiment que le temps réponse de trois semaines est long, ce qui risque de compromettre l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises. Idéalement, un délai de dix jours incluant le temps requis pour acheminer l'échantillon au laboratoire serait médicalement acceptable.

## **8.5 Au regard de la dimension économique**

L'utilisation du panel d'anticrises pourrait engendrer une réduction des coûts d'environ 12 \$ par rapport au dosage de la lamotrigine, et d'environ 103 \$ par rapport aux envois hors Québec.

L'efficacité du panel d'anticrises de nouvelle génération ne peut être évaluée actuellement considérant les incertitudes quant aux bénéfices cliniques découlant du suivi thérapeutique. Par ailleurs, l'efficacité des comparateurs n'a jamais été évaluée.

L'introduction du panel d'anticrises de nouvelle génération au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts de 55 k\$ à 821 k\$ au cours des trois premières années.

L'impact net lié à l'ajout du panel d'anticrises de nouvelle génération au *Répertoire* pourrait être influencé par la proportion d'utilisation des dosages chez les autres populations que les femmes enceintes, la valeur pondérée du panel proposé et de son taux d'implantation dans les laboratoires québécois.

## RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

Les membres du CDP reconnaissent que l'offre actuelle de dosage des anticrises de nouvelle génération ne répond pas à la demande des cliniciens. L'implantation du dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS contribuera en partie à combler cet écart notamment si le temps réponse est optimisé de manière à préserver l'utilité clinique du suivi thérapeutique des anticrises.

Ainsi, la majorité des membres du CDP se sont prononcés en faveur de l'introduction du dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS dans le *Répertoire*. Toutefois, ils précisent que le bénéfice clinique du suivi thérapeutique de l'épilepsie par le dosage plasmatique des anticrises est appuyé uniquement sur les recommandations des sociétés savantes et le besoin de santé exprimé par les neurologues du Québec consultés. De plus, tous soulignent l'importance d'assurer une redondance de l'offre en matière de suivi thérapeutique des anticrises en s'assurant que des équipements LC-MS/MS destinés au dosage de ces médicaments et du personnel qualifié sont disponibles dans plusieurs laboratoires à travers la province.

## RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés ci-dessus à partir des cinq dimensions d'évaluation de la valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage d'un panel d'anticrises de nouvelle génération par LC-MS/MS dans le *Répertoire*.

### Précisions accompagnant la recommandation

Afin de maximiser l'utilité clinique anticipée et de limiter le risque d'usage non optimal, l'INESSS précise que les conditions suivantes sont nécessaires à l'implantation de l'analyse proposée :

- Le temps réponse clinique devrait être au maximum de dix jours (incluant le temps requis pour acheminer l'échantillon au laboratoire).
- Il faudra assurer un suivi d'implantation du test au cours des prochaines années afin de documenter, notamment, les indications cliniques, les temps réponse, la volumétrie et les coûts d'analyse.
- Le formulaire de requête devrait permettre de sélectionner l'indication clinique pour laquelle le test est demandé, soit :
  - suspicion de toxicités;
  - crises épileptiques non contrôlées;
  - grossesse;
  - maladie hépatique ou rénale;
  - interactions médicamenteuses;
  - altération pharmacocinétique autre;
  - suspicion de non-observance thérapeutique;
  - pédiatrie.
- Les analyses réalisées par une trousse commerciale ou une méthode développée en laboratoire devraient satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.
- L'offre de service devrait être disponible dans plusieurs laboratoires à travers la province.

## RÉFÉRENCES

- Aicua-Rapun I, Andre P, Rossetti AO, Ryvlin P, Hottinger AF, Decosterd LA, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol* 2020;87(1):22-9.
- Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2020;59(4):427-45.
- Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18024.
- Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol* 2021;12:674483.
- Gilmour H, Ramage-Morin P, Wong SL. Epilepsy in Canada: Prevalence and impact. *Health Rep* 2016;27(9):24-30.
- Grundmann M, Koristkova B, Brozmanova H, Kacirova I. Lamotrigine Drug Interactions in Combination Therapy and the Influence of Therapeutic Drug Monitoring on Clinical Outcomes of Adult Patients. *Ther Drug Monit* 2017;39(5):543-9.
- 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 DU LÉVÉTIRACÉTAM SÉRIQUE PAR LC-MS/MS 2013.
- Majeed CN, Rudnick SR, Bonkovsky HL. Review of Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy. *JAMA* 2022;328(7):680.
- MSSS MdISedSs. Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicales, les annexes. Gouvernement du Québec; 2022-2023. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-922-02W.pdf>.
- OBI. Clinical Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and Children. 2020;
- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit* 2018;40(5):526-48.
- Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust* 2018;208(5):226-33.
- PHAC. Epilepsy in Canada. 2018.
- Rahim F, Azizimalamiri R, Sayyah M, Malayeri A. Experimental Therapeutic Strategies in Epilepsies Using Anti-Seizure Medications. *J Exp Pharmacol* 2021;13:265-90.

- Rudzinski LA, Velez-Ruiz NJ, Gedzelman ER, Mauricio EA, Shih JJ, Karakis I. New antiepileptic drugs: focus on ezogabine, clobazam, and perampanel. *J Investig Med* 2016;64(6):1087-101.
- Savard RDM. Le traitement pharmacologique de l'épilepsie comment s'y retrouver ? *Le Médecin du Québec* 2013;48(7).
- Seger C et Salzman L. After another decade: LC-MS/MS became routine in clinical diagnostics. *Clin Biochem* 2020;82:2-11.
- Snead OC et Donner EJ. A new generation of anticonvulsants for the treatment of epilepsy in children. *Paediatr Child Health* 2007;12(9):741-4.
- Sommerfeld-Klatta K, Zielinska-Psuja B, Karazniewicz-Lada M, Glowka FK. New Methods Used in Pharmacokinetics and Therapeutic Monitoring of the First and Newer Generations of Antiepileptic Drugs (AEDs). *Molecules* 2020;25(21).
- Springer C et Nappe TM. Anticonvulsants Toxicity. Dans : StatPearls. Treasure Island (FL) : 2022. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725891>.
- Thangaratinam S, Marlin N, Newton S, Weckesser A, Bagary M, Greenhill L, et al. AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPIRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess* 2018;22(23):1-152.
- Thompson D, Thomas H, Solomon J, Nashef L, Kendall S. Chronic illness, reproductive health and moral work: women's experiences of epilepsy. *Chronic Illn* 2008;4(1):54-64.
- Vidal. Les médicaments contre l'épilepsie. Vidal 2023.
- Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Pennell PB. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology* 2018;91(13):e1228-e36.
- Yin X, Liu Y, Guo Y, Zhao L, Li G, Tan X. Pharmacokinetic changes for newer antiepileptic drugs and seizure control during pregnancy. *CNS Neurosci Ther* 2022;28(5):658-66.

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

**Québec** 

### Siège social

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

### Bureau de Montréal

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

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

