

Avis transmis au ministre | Novembre 2025

Marque de commerce :

Dupixent

Dénomination commune :

Dupilumab

Fabricant :

SanofiAven

Formes :

- ▶ Solution pour injection sous-cutanée (seringue)
- ▶ Solution pour injection sous-cutanée (stylo)

Teneur :

- ▶ 150 mg/ml (2 ml)

Recommandation



Refus d'inscription - Ensemble des aspects

Refus d'ajouter une indication reconnue à Dupixent^{MC} pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi.

Advenant une entente d'inscription entre le ministre et le fabricant, l'INESSS propose l'indication reconnue pour le paiement décrite ci-dessous.

Indication évaluée

- ▶ Maladie pulmonaire obstructive chronique

Listes des médicaments concernées

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des patients adultes atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), présentant :
 - un rapport volume expiratoire maximal en une seconde/capacité vitale forcée (VEMS/CVF) après la prise d'un bronchodilatateur inférieur à 0,70 et un VEMS après la prise d'un bronchodilatateur entre 30 % et 70 % de la valeur théorique; et
 - un phénotype éosinophile caractérisé par une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 300 cellules/microlitre ($0,30 \times 10^9/l$), obtenue avant l'amorce du traitement; et
 - des symptômes qui ne sont pas maîtrisés malgré l'utilisation quotidienne depuis au moins 3 mois d'une trithérapie inhalée, composée d'un corticostéroïde (CSI), d'un agoniste β_2 à longue action (BALA) et d'un antimuscarinique à longue action (AMLA) ou d'une combinaison d'un BALA et d'un AMLA si les CSI sont contre-indiqués;



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

et

- au moins 2 exacerbations modérées ou au moins une exacerbation grave survenue dans la dernière année, pendant que le patient recevait une trithérapie inhalée, composée d'un CSI, d'un BALA et d'un AMLA ou d'une combinaison d'un BALA et d'un AMLA si les CSI sont contre-indiqués. Par exacerbation modérée, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes, qui nécessite l'ajout de corticostéroïdes systémiques et (ou) d'antibiotiques. Une exacerbation est qualifiée de grave si en plus de ces éléments, une hospitalisation ou un séjour de plus de 24 heures à l'urgence sont requis.
- et
- un score d'au moins 1 sur l'échelle de dyspnée *modified Medical Research Council* (mMRC).

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le prescripteur doit fournir les données qui permettent de démontrer ses effets bénéfiques par rapport à avant son amorce, soit une réduction de la fréquence ou de la gravité des exacerbations, une amélioration significative des symptômes de la maladie ou une amélioration significative de la qualité de vie.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique de même qu'à celle portant sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- ▶ La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une maladie chronique qui peut entraîner des répercussions importantes sur la santé et la qualité de vie des patients atteints. Environ 25 % des Québécois de 75 ans et plus sont atteints de MPOC. L'accès à la spirométrie, essentielle pour confirmer le diagnostic, est difficile, ce qui peut causer des diagnostics erronés ou retardés.
- ▶ La MPOC est une cause majeure de morbidité et de mortalité, principalement en raison de la survenue d'exacerbations des symptômes de la maladie. Ces dernières, lorsqu'elles sont modérées, se définissent par la nécessité d'un traitement d'antibiotique et (ou) de corticostéroïdes systémiques. Les exacerbations graves quant à elles requièrent une hospitalisation ou un séjour de plus de 24 heures à l'urgence. Au Québec, la MPOC est la première cause d'admission à l'hôpital pour des raisons médicales. La présence d'antécédents d'exacerbations est liée à un risque accru d'exacerbations futures, et chaque exacerbation augmente le risque de détérioration de la fonction respiratoire et de décès.
- ▶ Des signes d'inflammation de type 2 (T2) sont présents chez 20 à 40 % des patients atteints de MPOC et sont associés à un risque accru d'exacerbations et à une diminution plus rapide du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS). Un taux élevé d'éosinophiles sanguins est un marqueur d'inflammation T2.
- ▶ Les interventions non pharmacologiques sont essentielles dans le traitement de la MPOC. Elles comprennent entre autres l'abandon tabagique, la vaccination, la promotion de l'activité physique, l'éducation à l'autogestion et la réhabilitation pulmonaire.
- ▶ Le traitement pharmacologique de la MPOC repose sur l'utilisation de bronchodilatateurs à longue action, qui diminuent l'hyperinflation pulmonaire et améliorent le débit expiratoire et la vidange pulmonaire, auxquels un corticostéroïde inhalé (CSI) peut être ajouté si le risque d'exacerbations est élevé. Des traitements oraux (azithromycine, roflumilast et N-acétylcystéine) peuvent également être prescrits si le patient a toujours des exacerbations malgré la thérapie inhalée, mais ils ne sont pas efficaces chez tous les patients et sont associés à des effets indésirables. De plus, l'accessibilité du roflumilast est limitée, puisqu'il n'est pas inscrit aux listes des médicaments.
- ▶ Un besoin est présent pour de nouvelles options thérapeutiques permettant de diminuer la survenue d'exacerbations, d'éviter les hospitalisations, d'améliorer la qualité de vie et de ralentir l'évolution de la MPOC.
- ▶ Les résultats des études BOREAS et NOTUS, 2 études de phase III quasi identiques et de bonne qualité méthodologique, montrent que le dupilumab est statistiquement plus efficace qu'un placebo pour réduire le taux annualisé d'exacerbations modérées ou graves chez les patients présentant des éosinophiles sanguins élevés, soit une MPOC avec un phénotype éosinophile. Après 52 semaines, le dupilumab a entraîné une diminution de ces exacerbations de 30 et de 34 %, pour les études BOREAS et NOTUS, respectivement. Les cliniciens consultés jugent que cette différence est cliniquement significative, quoique d'ampleur modeste. Ils soulignent l'importance qu'a une réduction du risque d'exacerbations de tout grade sur le ralentissement de l'évolution de la MPOC.
- ▶ Les études ont été menées en partie pendant la période où les mesures de confinement entourant la pandémie de COVID-19 avaient été mises en place, ce qui pourrait avoir entraîné moins d'expositions aux pathogènes respiratoires et en conséquence, moins d'exacerbations. En effet, près de la moitié des participants n'ont eu aucune exacerbation



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

durant les études, et ce, dans tous les groupes. En ce qui concerne les exacerbations qualifiées de graves uniquement, très peu ont été documentées dans les études et la différence de survenue de ces dernières entre les groupes recevant le dupilumab et le placebo n'est pas statistiquement significative.

- ▶ L'augmentation du VEMS prébronchodilatateur à 12 et à 52 semaines est statistiquement significative. Toutefois, les cliniciens ne la considèrent pas comme étant cliniquement significative.
- ▶ L'efficacité à long terme du dupilumab au-delà de 52 semaines n'est pas connue.
- ▶ Aucun enjeu d'innocuité n'a été soulevé. Le profil d'effet indésirable du dupilumab est cohérent avec celui qui est rapporté lorsque ce médicament est utilisé pour d'autres indications, notamment pour l'asthme et en dermatologie.
- ▶ La qualité de vie et les symptômes rapportés par le patient ont été évalués à l'aide de questionnaires validés, soit le questionnaire respiratoire du *St George's Hospital* (SGRQ) et l'*Evaluating Respiratory Symptoms-COPD* (E-RS-COPD), qui sont peu utilisés en clinique. La différence entre les groupes n'atteint pas la différence minimale cliniquement significative rapportée pour les 2 scores; toutefois, l'état général des patients peut être influencé par leurs comorbidités (Santos 2022) et les cliniciens rapportent qu'en pratique, il est faiblement corrélé avec l'amélioration réelle de la MPOC. De plus, l'inclusion de patients peu symptomatiques et le fort taux d'adhésion aux traitements inhalés dans les études ont pu réduire les possibilités d'amélioration.
- ▶ En pratique, les cliniciens consultés réserveraient le dupilumab aux personnes atteintes d'une MPOC à un stade avancé, c'est-à-dire ayant eu davantage d'exacerbations et un VEMS post-bronchodilatateur inférieur à celui de la population incluse dans les études.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- ▶ Le prix de vente garanti de 1 seringue de 300 mg de dupilumab est de 938,36 \$. Son coût d'acquisition annuel est de 24 937 \$. Il est supérieur à celui du standard de soins (741 \$ à 1 608 \$) auquel il s'ajoute, constitué essentiellement d'une trithérapie inhalée, composée d'un CSI, d'un agoniste β_2 à longue action (BALA) et d'un antimuscarinique à longue action (AMLA).
- ▶ Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficience du dupilumab comparativement au standard de soins pour le traitement des patients adultes atteints de MPOC non maîtrisée accompagnée d'une inflammation de type 2 caractérisée par un phénotype éosinophile. Une approche par scénario est privilégiée afin de tenir compte de plusieurs incertitudes portant sur l'effet de traitement du dupilumab. Dans le scénario inférieur, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) moyen est estimé à 314 415 \$ par année de vie gagnée ajustée par la qualité (AVAQ gagnée). Une réduction d'au moins 70 et de 56 % de son prix de vente garanti doit être présumée pour atteindre les RCUI de 50 000 et de 100 000 \$/AVAQ gagnée, respectivement. Dans le scénario supérieur, le RCUI moyen est estimé à 1 404 444 \$ par AVAQ gagnée. Une baisse d'au moins 93 et 90 % de son prix de vente garanti doit être présumée pour atteindre les seuils de 50 000 et de 100 000 \$/AVAQ gagnée, respectivement.

Conséquences, sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux, de l'inscription du médicament sur la liste

- ▶ Des coûts d'environ 92 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au dupilumab pour le traitement des patients adultes atteints de MPOC non contrôlée, qui présentent des éosinophiles sanguins élevés. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 1 631 patients seraient traités au cours de ces années.
- ▶ Le dupilumab, en diminuant les symptômes de la MPOC et les exacerbations, pourrait contribuer à décroître le nombre de traitements nécessitant la prise d'antibiotiques et de corticostéroïdes systémiques, qui sont liés à un risque de résistance bactérienne et à des EI systémiques. De plus, la diminution d'exacerbations modérées et graves pourrait réduire l'utilisation des ressources du système de santé à divers niveaux (p. ex., consultations médicales en 1^{re} ligne ou à l'urgence, hospitalisations).



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sur la valeur thérapeutique et l'ensemble des aspects prévus par la loi

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, les membres du Comité sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Dupixent^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Appréciation de la valeur thérapeutique

Les membres du Comité reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique du dupilumab pour la MPOC.

L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur les arguments suivants :

- ▶ Les membres reconnaissent le besoin en matière de nouvelles options thérapeutiques permettant de diminuer la survenue d'exacerbations, d'éviter les hospitalisations, d'améliorer la qualité de vie et de ralentir l'évolution de la maladie. Les membres sont également sensibles au besoin exprimé par les cliniciens concernant l'accès aux méthodes de diagnostic et aux interventions non pharmacologiques.
- ▶ Chez des patients présentant une MPOC de phénotype éosinophile, les résultats des études BOREAS et NOTUS montrent que le dupilumab est statistiquement plus efficace que le placebo après 52 semaines de traitement pour réduire le taux annualisé d'exacerbations modérées ou graves. Toutefois, les membres soulignent l'absence de données à plus long terme.
- ▶ L'efficacité différentielle du dupilumab comparativement au placebo sur le risque d'exacerbations graves uniquement n'a pas été démontrée. Les membres sont d'avis que cette observation peut en partie s'expliquer par le moment de réalisation des études cliniques pendant le confinement lié à la COVID-19, ce qui a fortement limité la survenue d'exacerbations graves. Tout comme les cliniciens consultés, ils jugent plausible que le dupilumab ait également un effet sur ces dernières.
- ▶ Les membres considèrent que le dupilumab est bien toléré et que le profil d'innocuité rapporté dans les études BOREAS et NOTUS est cohérent avec les données issues de l'utilisation dans d'autres indications.
- ▶ L'effet du dupilumab sur la qualité de vie et les symptômes du patient est incertain.
- ▶ Bien que la majorité des membres considèrent que l'ampleur de l'effet du dupilumab sur la prévention des exacerbations est modeste, ils sont sensibles au fait que chaque nouvelle exacerbation augmente le risque d'exacerbations futures et de décès. De plus, toute diminution des exacerbations est jugée bénéfique puisque ceci engendrerait des répercussions positives telles qu'une réduction du recours à des corticostéroïdes systémiques et une diminution des consultations à l'urgence et des hospitalisations. En conséquence, les membres considèrent que le dupilumab comblerait un besoin de santé lorsqu'utilisé chez les patients dont la MPOC de phénotype éosinophile n'est pas contrôlée par une thérapie inhalée optimale.

Appréciation des autres aspects prévus par la loi

- ▶ À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le rapport entre le coût et l'efficacité du dupilumab en ajout au standard de soins comparativement au standard de soins seul est inacceptable. Les membres rappellent que le gain de survie en faveur du dupilumab est hautement incertain. De plus, ils mettent en évidence l'incertitude liée à la durée du maintien de son effet sur le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS), et de l'incidence de ces facteurs sur les résultats de l'analyse d'efficience.
- ▶ Les membres soulignent l'effet potentiellement bénéfique sur le système de santé qu'aurait l'inscription du dupilumab pour cette indication, en réduisant les consultations et hospitalisations liées aux exacerbations. Toutefois, les membres soulignent l'impact budgétaire démesuré qui découlerait de l'ajout de l'inscription du dupilumab pour le traitement de la MPOC, en tenant compte du prix de vente garanti soumis.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

Au vu des résultats économiques défavorables du fait de l'incertitude concernant l'efficacité du dupilumab à prévenir les exacerbations graves ainsi que de l'absence de données d'efficacité à long terme, et ce, bien que l'efficacité modeste du dupilumab à prévenir les exacerbations modérées ou graves soit reconnue, les membres jugent que le remboursement du dupilumab pour le traitement de la MPOC ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

Recommandation au ministre

La recommandation des membres figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

ÉVALUATION

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'un biostatisticien, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la [Loi sur l'INESSS](#). Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de pneumologues et d'un médecin de famille, dont la pratique est axée notamment sur le traitement des maladies respiratoires, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe de projet et le CDP – Remboursement et accès.

Toutes les personnes qui ont collaboré ont déclaré leurs intérêts et rôles en tout respect de la [Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits et de rôle des collaborateurs de l'INESSS](#). Après évaluation, les modalités de gestion ont été appliquées.

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Il ne reflète pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

Description du médicament

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13), cytokines en cause dans l'inflammation de type 2 (T2). Un taux élevé d'éosinophiles sanguins est un marqueur d'inflammation T2. Le dupilumab s'administre par voie sous-cutanée (S.C.). Il est notamment indiqué « comme traitement d'entretien d'appoint chez les patients adultes atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) caractérisée par une hausse des éosinophiles sanguins qui n'est pas maîtrisée de façon adéquate par l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI), d'un bêta-2-agoniste à longue durée d'action (BALA) et d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA), ou sous une association d'un BALA et d'un AMLA si le CSI n'est pas approprié ». La solution pour injection S.C. de dupilumab est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement d'une forme modérée à grave de dermatite atopique chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pour le traitement de l'asthme grave chez les patients âgés de 6 ans et plus. Il est à noter que le dupilumab a récemment fait l'objet de recommandations d'inscription avec



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

conditions pour 2 autres indications, soit la rhinosinusite chronique s'accompagnant de polypes nasaux ([INESSS 2025](#)) et le prurigo nodulaire ([INESSS 2025](#)); toutefois, il n'est pas inscrit sur les listes pour ces conditions, le ministre ayant sursis à ses décisions.

Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Dupixent^{MC} faite par l'INESSS pour le traitement de la MPOC, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

Valeur thérapeutique

Contexte de la maladie

La prévalence de la MPOC chez les personnes de 35 ans et plus a été estimée à 9,9 % au Québec en 2022-2023. La prévalence augmente avec l'âge; près du quart des individus de 75 ans ou plus étaient atteints ([INSPQ 2024](#)) et le vieillissement de la population entraîne une hausse d'environ 10 000 nouveaux cas par an ([INESSS 2024](#)). La MPOC serait sous-diagnostiquée (jusqu'à 60 à 85 % des cas), car les symptômes augmentent graduellement et les personnes non diagnostiquées tendent parfois à modifier leur mode de vie pour éviter l'essoufflement ou l'attribuent à l'âge ou à une mauvaise condition physique ([INESSS 2024](#), Association pulmonaire du Québec 2025). Toutefois, un risque de surdiagnostic existe aussi, car la spirométrie est parfois négligée ou non accessible, alors que l'obstruction bronchique doit être confirmée par cette technique afin d'éviter les diagnostics erronés ([INESSS 2024](#)).

La MPOC est une maladie chronique incapacitante, souvent causée par l'exposition à des particules ou gaz nocifs qui endommagent les structures pulmonaires, et dont 90 % des cas seraient liés au tabagisme, au Québec ([Association pulmonaire du Québec 2024](#)). La dyspnée, la toux et les expectorations sont des symptômes fréquents ([GOLD 2025](#)) et la MPOC est une cause majeure de morbidité et de mortalité, au Québec (Bourbeau 2023), principalement en raison des exacerbations. Elle est la première cause d'admission à l'hôpital pour des raisons médicales (CIHI 2020). Il existe un lien étroit entre les antécédents d'exacerbations et un risque accru d'exacerbations futures, et chaque exacerbation augmente le risque de détérioration de la fonction respiratoire et de décès. Les exacerbations modérées et graves peuvent nécessiter l'utilisation de corticostéroïdes systémiques, qui sont associés à des effets indésirables (EI) systémiques (p. ex., ostéoporose et diabète de type 2), et ce, même à partir de 4 ou 5 courts traitements au cours d'une vie ([INESSS 2023](#)).

Traditionnellement, la MPOC a été associée à l'inflammation de type 1 (T1), qui concerne principalement les neutrophiles. Toutefois, des signes d'inflammation de type 2 (T2) sont également présents chez 20 à 40 % des patients atteints de MPOC (Beech 2024, Saha 2006, Singh 2014) et sont associés à un risque accru d'exacerbations (Vedel-Krogh 2016, Yun 2018) et à un déclin plus rapide du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) (Tan 2021). L'inflammation T2 est une réponse inflammatoire excessive du système immunitaire. Elle est caractérisée par une production accrue de cytokines de type 2 (IL-4, IL-5, IL-13) et une infiltration d'éosinophiles dans les tissus. La fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNo) est un marqueur pulmonaire de l'inflammation T2, alors qu'un taux d'éosinophiles sanguins élevé a été associé à une présence accrue d'éosinophiles pulmonaires.

Les personnes atteintes de MPOC souffrent souvent de comorbidités, telles que les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique, l'ostéoporose et la dépression. L'anorexie, la perte de poids et la perte de masse musculaire sont souvent présentes chez les personnes atteintes de MPOC grave à très grave ([GOLD](#)). Certaines comorbidités ont des répercussions sur la fréquence et la gravité des exacerbations, la qualité de vie et le risque de mortalité (Santos 2022).

Les interventions non pharmacologiques sont essentielles dans la prise en charge de la MPOC. Elles visent l'adoption de saines habitudes de vie et une meilleure gestion quotidienne de la maladie. Elles comprennent entre autres l'accompagnement en abandon tabagique, la vaccination, la promotion de l'activité physique et l'éducation à



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'autogestion ([INESSS 2024](#)). Le traitement pharmacologique de la MPOC vise principalement la réduction des symptômes, la diminution de la fréquence et de la gravité des exacerbations et l'amélioration de la qualité de vie. Les bronchodilatateurs à longue action (agoniste β_2 à longue action [BALA] et antimuscarinique à longue action [AMLA]) sont la base du traitement pharmacologique de la MPOC (Bourbeau 2023, GOLD 2025). Ces médicaments diminuent l'hyperinflation pulmonaire et améliorent le débit expiratoire et la vidange pulmonaire. Chez les patients présentant des risques d'exacerbations malgré un traitement quotidien par bronchodilatateurs, l'ajout d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peut être envisagé (Bourbeau 2023, GOLD 2025). Plusieurs associations en bithérapie ou en trithérapie sont inscrites sur les listes.

Jusqu'à 40 % des patients continuent d'avoir des exacerbations malgré un traitement inhalé optimal (Halpin 2012, Halpin 2020) et des traitements systémiques peuvent alors être ajoutés ([INESSS 2022](#)). L'azithromycine est fortement recommandée par la Société canadienne de thoracologie (SCT); cependant, l'usage chronique de cet antibiotique de la classe des macrolides est associé à des EI auditifs et cardiaques non négligeables et expose à la survenue de résistance antimicrobienne (Bourbeau 2023, [INESSS 2022](#)). Elle est préférentiellement prescrite chez les non-fumeurs, car des analyses *post hoc* ont suggéré une efficacité moindre chez les fumeurs actifs (Bourbeau 2023, GOLD 2025). La N-acétylcystéine est un agent mucolytique utilisé chez certaines personnes sélectionnées ayant un important volume de sécrétions et est associée à des EI gastro-intestinaux ([INESSS 2022](#)). Quant au roflumilast, inhibiteur de la phosphodiesterase 4, il est utilisé lorsque le VEMS se situe sous 50 % de la valeur prédite et en présence de bronchite chronique et il est associé à un risque non négligeable de diarrhées et de perte de poids, qui peut être préoccupant chez cette population ([INESSS 2022](#)). L'azithromycine et la N-acétylcystéine sont inscrites aux listes régulières des médicaments, alors que la valeur thérapeutique du roflumilast n'a pas été reconnue par l'INESSS à 3 reprises ([INESSS 2011a](#), [INESSS 2011b](#), [INESSS 2012](#)).

La récente mise à jour de la *Global initiative for chronic lung disease* (GOLD) recommande l'emploi du dupilumab chez les patients qui présentent un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/microlitre et des symptômes de bronchite chronique, et qui continuent d'avoir des exacerbations malgré une trithérapie par AMLA/BALA/CSI (GOLD 2025). Il est à noter que la dernière mise à jour de la SCT a été publiée avant l'approbation du dupilumab comme traitement de la MPOC.

Besoin de santé

La MPOC est une maladie fréquente qui nuit à la qualité de vie. Elle est une cause majeure de morbidité et de mortalité au Québec, principalement en raison des exacerbations modérées ou graves qui nécessitent l'utilisation d'antibiotiques et (ou) de corticostéroïdes systémiques et peuvent entraîner une hospitalisation.

Malgré les traitements offerts, un besoin demeure en matière d'options thérapeutiques supplémentaires, particulièrement en cas de contrôle insuffisant de la maladie. Des traitements bien tolérés, diminuant les symptômes respiratoires, la survenue d'exacerbations et les hospitalisations, améliorant la qualité de vie et la survie ou ralentissant l'évolution de la maladie sont toujours recherchés.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études BOREAS (Bhatt 2023) et NOTUS (Bhatt 2024) sont retenues pour l'évaluation. De plus, l'INESSS a apprécié des analyses *post hoc* portant sur les données regroupées de ces 2 études (Bhatt 2025a, Bhatt 2025b).

Études BOREAS et NOTUS

Devis, but et population

Il s'agit d'essais multicentriques de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, qui ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab à celles d'un placebo. Ils ont été réalisés sur 939 et 935 adultes âgés de 40 à 80 ans (BOREAS) ou de 40 à 85 ans (NOTUS) ayant un diagnostic de MPOC depuis au moins 12 mois. Ceux-ci devaient notamment être des fumeurs ou d'anciens fumeurs ayant un historique de consommation d'au moins



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

10 paquets/années. Un maximum de 30 % de fumeurs actifs pouvait être inclus. Les participants devaient recevoir une trithérapie inhalée (AMLA/BALA/CSI) depuis au moins 3 mois (avec une dose stable depuis au moins 1 mois), à moins que les CSI ne soient contre-indiqués. Les participants devaient être considérés comme ayant une MPOC non maîtrisée, c'est-à-dire avoir affiché un score ≥ 2 sur l'échelle de dyspnée *Medical Research Council* (MRC) et avoir eu ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation grave au cours de l'année précédente, dont au moins 1 exacerbation modérée ayant requis des corticostéroïdes systémiques et au moins 1 lorsque le patient recevait la trithérapie. Les exacerbations modérées étaient définies comme une aggravation des symptômes respiratoires nécessitant l'administration de corticostéroïdes systémiques et (ou) d'antibiotiques. Les exacerbations graves étaient définies comme nécessitant une hospitalisation ou une période d'observation > 24 heures dans un service d'urgence. Un score de 2 sur l'échelle MRC correspond à un score de 1 sur l'échelle mMRC (*Modified Medical Research Council*), soit un essoufflement en marche rapide ou à la montée d'une pente légère. De plus, les patients devaient avoir une obstruction de l'écoulement d'air modérée ou grave, définie par un ratio VEMS/capacité vitale forcée (CVF) inférieur à 0,7 et un VEMS après la prise d'un bronchodilatateur entre 30 % et 70 % de la valeur théorique. La CVF correspond à la quantité maximale d'air que le patient peut expirer de manière forcée après une inspiration maximale. Finalement, les participants devaient avoir eu au moins une analyse d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/microlitre au moment de la sélection et présenter une toux productive chronique pendant un minimum de 3 mois au cours de l'année précédente. Les patients ne devaient jamais avoir eu de diagnostic d'asthme et présenter un taux d'observance à leur thérapie inhalée d'au moins 80 % dans la période de sélection. Le traitement chronique avec des macrolides était permis si la dose était stable depuis plus de 12 mois, et avec des inhibiteurs de la PDE-4 et la théophylline si la dose était stable depuis plus de 6 mois. Un traitement de plus de 6 semaines consécutives avec des corticostéroïdes systémiques était un facteur d'exclusion.

Répartition, stratification et traitements

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le pays d'origine et la dose de CSI (élevée ou non). Le statut fumeur/non-fumeur était également un facteur de stratification dans l'étude NOTUS seulement. Les patients ont été répartis en 2 groupes, pour recevoir par voie S.C. toutes les 2 semaines le dupilumab (300 mg) ou le placebo. Les patients devaient poursuivre leur traitement de base tout au cours de l'étude, y compris l'association AMLA/BALA/CSI (à moins que les CSI ne soient contre-indiqués). Les patients étaient fortement encouragés à maintenir leurs traitements usuels tout au long de l'étude; cependant, l'ajustement de la dose était permis si besoin est après la survenue d'1 exacerbation grave ou de 2 exacerbations modérées. L'utilisation de bronchodilatateurs à courte action était permise en tout temps.

Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est le taux annualisé d'exacerbations modérées ou graves à 52 semaines par rapport au placebo. Les paramètres secondaires ajustés pour la multiplicité, tous évalués par rapport au placebo, sont la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et les semaines 12 et 52, toutes 2 dans la population globale et chez le sous-groupe de patients ayant une FeNO initiale ≥ 20 ppb. La FeNO est un marqueur de l'inflammation de type 2 des voies respiratoires. Les autres paramètres secondaires ajustés pour la multiplicité, évalués à la semaine 52, sont la variation au questionnaire respiratoire du St George's Hospital (SGRQ), qui évalue les répercussions de la maladie sur la santé, la vie quotidienne et le bien-être des patients atteints de MPOC, ainsi que la proportion de participants ayant obtenu une diminution ≥ 4 points de ce score et la variation du score *Evaluating Respiratory Symptoms*-MPOC (E-RS-MPOC), qui évalue l'effet du traitement sur la gravité des symptômes respiratoires du patient. La fréquence annualisée des exacerbations modérées ou graves de la MPOC au cours de la période de traitement de 52 semaines, dans le sous-groupe de participants affichant une FeNO initiale ≥ 20 ppb était le dernier paramètre secondaire ajusté pour la multiplicité.

Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires selon une analyse hiérarchique prédéfinie. Le tableau suivant fait état des principaux résultats d'efficacité. À noter qu'une modification au protocole de l'étude NOTUS prévoyait une analyse intermédiaire lorsque 92 % des données seraient disponibles et que les résultats présentés sont issus de cette analyse.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité des études BOREAS (Bhatt 2023) et NOTUS (Bhatt 2024)

Paramètre d'évaluation	BOREAS		NOTUS	
	Dupilumab (n = 468)	Placebo (n = 471)	Dupilumab (n = 470)	Placebo (n = 465)
Exacerbations modérées ou graves ^a				
Taux annualisé ajusté ^b	0,78	1,10	0,86	1,30
Rapport des taux d'incidence (IC95 %) valeur p	0,70 (0,58 à 0,86) p < 0,001		0,66 (0,54 à 0,82) p < 0,001	
VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 12 ^{c,d}				
Variation de la moyenne des moindres carrés	0,160	0,077	0,139	0,057
Différence contre placebo (IC95 %) valeur p	0,083 (0,042 à 0,125) p < 0,001		0,082 (0,040 à 0,124) p < 0,001	
Variation du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 52 ^{c,e}				
Variation de la moyenne des moindres carrés	0,153	0,070	n = 362 0,115	n = 359 0,054
Différence contre placebo (IC95 %) valeur p	0,083 (0,38 à 0,128) p < 0,001		0,062 (0,011 à 0,113) p = 0,02	
Variation du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 12 (sous-groupe affichant une FeNO initiale ≥ 20 ppb) ^{c,d,f}				
Variation de la moyenne des moindres carrés	n = 195 0,232	n = 188 0,108	n = 172 0,221	n = 183 0,081
Différence contre placebo (IC95 %) valeur p	0,124 (0,045 à 0,203) p = 0,002		0,141 (0,058 à 0,223) p = 0,001	
Variation du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 52 (sous-groupe affichant une FeNO initiale ≥ 20 ppb) ^{c,e,f}				
Variation de la moyenne des moindres carrés	n = 195 0,247	n = 188 0,120	n = 132 0,176	n = 132 0,095
Différence contre placebo (IC95 %) valeur p	0,127 (0,042 à 0,212) p = 0,003		0,081 (-0,019 à 0,181) p = 0,11 ^g	
Variation du score SGRQ total à semaine 52 ^{e,h}				
Variation de la moyenne des moindres carrés	-9,7	-6,4	n = 362 -9,8	n = 359 -6,4



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Paramètre d'évaluation	BOREAS		NOTUS	
	Dupilumab (n = 468)	Placebo (n = 471)	Dupilumab (n = 470)	Placebo (n = 465)
Différence contre placebo (IC95 %) valeur p	-3,4 (-5,5 à -1,3) p = 0,002		-3,4 (-5,8 à -0,9) manquante ⁱ	
Participants ayant obtenu une diminution ≥ 4 points du score SGRQ à la semaine 52 ^{e,h}				
Pourcentage de patients	51,5	43,1	n = 362 51,4	n = 359 46,5
RC contre placebo (IC95 %) valeur p	1,4 (1,1 à 1,9) p = 0,009		1,2 (0,9 à 1,6) manquante ⁱ	
Variation du score E-RS à la semaine 52 ^{e,j}				
Variation de la moyenne des moindres carrés	-2,7	-1,6	n = 362 -2,4	n = 359 -1,8
Différence contre placebo (IC95 %) valeur p	-1,1 (-1,8 à -0,4) p = 0,001		-0,6 (-1,4 à 0,2) manquante ⁱ	
Exacerbations modérées ou graves (sous-groupe de participants affichant une FeNO initiale ≥ 20 ppb) ^{a,b,f}				
Taux annualisé ajusté— évènements par année	n = 195 0,70	n = 188 1,12	n = 172 0,74	n = 183 1,57
Rapport des taux d'incidence (IC95 %) valeur p	0,62 (0,45 à 0,87) p = 0,005		0,47 (0,33 à 0,68) manquante ⁱ	

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes; ppb : Partie par milliard.

a Les exacerbations modérées sont définies comme une aggravation des symptômes respiratoires nécessitant l'administration de corticostéroïdes à action générale (par voie intramusculaire, intraveineuse ou orale) et (ou) d'antibiotiques. Les exacerbations graves sont définies comme une aggravation des symptômes respiratoires nécessitant une hospitalisation ou une période d'observation > 24 heures dans un service d'urgence.

b Pour les patients restés dans l'étude jusqu'à la semaine 52, toutes les exacerbations modérées ou graves étaient incluses dans l'analyse principale, que le patient soit sous traitement ou non. Pour les patients ayant quitté l'étude avant la semaine 52, toutes les exacerbations modérées ou graves observées jusqu'à la date du dernier contact ou la date de fin de traitement (selon la première éventualité) étaient incluses dans l'analyse.

c Volume expiratoire maximal en une seconde mesuré avant la prise d'un bronchodilatateur (VEMS). En litres.

d Variation à 12 semaines par rapport à la valeur initiale.

e Variation à 52 semaines par rapport à la valeur initiale.

f Ce paramètre est mesuré chez le sous-groupe de patients ayant une valeur de la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) d'au moins 20 ppb à l'inclusion.

g Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.

h Questionnaire respiratoire du St George's Hospital (St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) qui mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines précis de la MPOC sur une échelle de 0 à 100 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie. Une différence minimale de ≥ 4 unités au score SGRQ est jugée d'importance clinique.

i La valeur p n'est pas évaluée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

j E-RS-COPD (*Evaluating Respiratory Symptoms*-COPD) : échelle de 0 à 40 points utilisée pour mesurer l'effet du traitement sur la gravité des symptômes respiratoires dans les cas de MPOC stable, évaluée selon un questionnaire de 11 items. Plus le score est élevé, plus les symptômes sont d'intensité importante. L'E-RS-COPD évalue trois domaines (essoufflement, toux et expectorations, et symptômes thoraciques). La différence minimale cliniquement significative est de 2 points pour l'ensemble du score, de 1 point pour le sous-score « essoufflement » et de 0,7 points pour chacun des autres 2 sous-scores.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne des études sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Les études comportent un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable et la stratification est réalisée selon des éléments jugés pertinents, notamment le pays d'origine et la dose de CSI (élevée ou non). Il aurait été pertinent que le statut fumeur/non-fumeur soit un facteur de stratification pour les 2 études; cependant, il n'a été appliqué qu'à l'étude NOTUS. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. De plus, peu de participants ont été perdus de vue au suivi. Bien que des déviations majeures du protocole soient survenues chez plusieurs patients de tous les groupes (environ ■ %), celles-ci sont peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires clés sont jugés adéquats dans le contexte de la MPOC présentant un risque d'exacerbations malgré une trithérapie inhalée.
- Les plans statistiques sont adéquats pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée du suivi est appropriée pour l'évaluation du paramètre principal et des paramètres secondaires. Cependant, un suivi à plus long terme aurait été souhaitable pour apprécier l'efficacité du dupilumab sur une plus longue durée, notamment parce que les études ont été faites durant le confinement lié à la COVID-19, ce qui a pu modifier l'exposition des participants à divers pathogènes et en conséquence, influencer le taux d'exacerbations.
- Le regroupement des données dans une analyse *post hoc* a été réalisé dans le but d'augmenter la population totale, notamment pour effectuer des analyses dans certains sous-groupes d'intérêt. Considérant la grande similarité des protocoles des études BOREAS et NOTUS, le regroupement des données est jugé acceptable.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats. Toutefois, les critères d'inclusion exigeaient un minimum de 3 mois sous trithérapie inhalée, et les cliniciens jugent cette durée insuffisante pour voir l'effet optimal des CSI sur les exacerbations. Ils croient qu'un critère d'inclusion demandant une durée d'utilisation d'un minimum de 12 mois, avec une technique d'inhalation vérifiée, aurait été plus pertinent.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ils étaient âgés en moyenne de 65 ans et environ les deux tiers étaient des hommes. La majorité des participants étaient Caucasiens (84 et 90 % pour BOREAS et NOTUS, respectivement). Environ 30 % étaient des fumeurs actifs et leur historique moyen était d'environ 36 paquets/année. Leur indice de masse corporelle (IMC) moyen était d'environ 27 et approximativement 30 % d'entre eux souffraient d'emphysème. La quasi-totalité recevait une trithérapie inhalée (environ 98 %) dont plus du quart comportait une haute dose de CSI. Très peu de patients (15 ou moins par étude) recevaient de l'azithromycine ou du roflumilast sur une base régulière. Au moment de la répartition, la moyenne des éosinophiles sanguins chez les patients des 2 études était d'environ 400 cellules/ μ L, et environ 60 % d'entre eux avaient une concentration ≥ 300 cellules/ μ L. Environ 43 % des personnes atteintes évaluées avaient une FeNO ≥ 20 ppb. La moyenne des exacerbations modérées ou graves dans la dernière année était légèrement supérieure à 2, avec environ le quart des patients ayant eu au moins 1 exacerbation grave. La moyenne du VEMS post bronchodilatateur était d'environ 50 % de la valeur prédite dans tous les groupes. En moyenne, le ratio VEMS /CVF post-bronchodilatateur était de 0,5, le score SGRQ d'environ 50 et le score E-RS-COPD d'environ 13.
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie. Toutefois, les cliniciens sont d'avis que la population qui pourrait vraiment bénéficier du dupilumab en contexte réel serait probablement à un stade plus avancé de la MPOC, c'est-à-dire ayant eu davantage d'exacerbations et un VEMS post-bronchodilatateur inférieur à celui de la population incluse dans les études.
- L'observance aux traitements inhalés dans les études ($> \blacksquare$ %) est jugée comme étant très élevée, ce qui peut avoir contribué à l'amélioration des symptômes perçus par les patients dans les groupes recevant le placebo et le dupilumab.
- Le choix d'un devis contre placebo est standard et adéquat. Cependant, de l'avis des cliniciens consultés, une comparaison avec l'azithromycine aurait été intéressante.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Efficacité

Les résultats obtenus après 52 semaines montrent que le dupilumab est statistiquement plus efficace que le placebo pour réduire le taux annualisé d'exacerbations modérées ou graves chez les patients atteints de MPOC non maîtrisée par une trithérapie AMLA/BALA/CSI et ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/microlitre. En effet, le dupilumab a réduit de 30 % et de 34 % la fréquence annuelle d'exacerbations modérées ou graves en comparaison du placebo, dans les études BOREAS et NOTUS, respectivement. Les patients des groupes recevant le dupilumab auraient eu une réduction par rapport au placebo de ■ et de 35 % des traitements par antibiotiques et de 30 et de 39 % des traitements de corticostéroïdes systémiques pour le traitement des exacerbations. La majorité des exacerbations (environ 90 %) survenues au cours de l'étude étaient modérées.

Des analyses groupées *post hoc* suggèrent qu'il n'y a pas eu de réduction statistiquement significative dans le taux annualisé d'exacerbations graves pour les 2 études combinées (0,84 et 0,124 pour les groupes qui prenaient le dupilumab et le placebo, respectivement, $p = 0,073$), mais que le traitement par dupilumab a retardé le délai de survenue de la 1^{re} exacerbation modérée ou grave par rapport au placebo pendant la période de traitement de 52 semaines (rapport de risques instantanés (RRI) : 0,0770, $p = 0,0005$), et que son efficacité par rapport au placebo se maintient, peu importe la saison (Bhatt 2025a). Il est à noter que les résultats obtenus en regroupant les études n'étaient pas ajustés pour la multiplicité et sont donc exploratoires.

Une proportion plus importante de patients ayant reçu le dupilumab a eu une amélioration statistiquement significative du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur à 12 et à 52 semaines, et ce, pour les 2 études. Cela est également vrai à 12 semaines chez le sous-groupe de patients ayant une FeNO initiale d'au moins 20 ppb. Cependant, les résultats pour ce sous-groupe à 52 semaines sont statistiquement significatifs dans l'étude BOREAS, alors qu'ils ne le sont pas dans l'étude NOTUS. L'amélioration dans le groupe sous dupilumab par rapport au groupe placebo pour ce qui est du VEMS pré-bronchodilatateur débuterait dès la 2^e (BOREAS) ou la 4^e (NOTUS) semaine.

Généralement, l'amplitude de la différence du taux annualisé d'exacerbation et de l'augmentation du VEMS pré-bronchodilatateur entre les groupes recevant le dupilumab et le placebo est plus grande chez le sous-groupe de patients affichant une FeNO initiale ≥ 20 ppb, ce qui est cohérent avec le mécanisme d'action du dupilumab, qui cible l'inflammation de type 2. Par ailleurs, la diminution de la FeNO a débuté dès la 4^e semaine pour les groupes sous dupilumab. La moyenne avait diminué de -■ et -■ ppb pour les groupes qui prenaient le dupilumab contre -■ et -■ ppb pour les groupes qui recevaient le placebo dans BOREAS et NOTUS, respectivement. Les valeurs sont demeurées relativement stables durant toute la durée des études et sont revenues près des valeurs de base lorsque le dupilumab a été cessé.

Des analyses de sensibilité ont été faites pour le paramètre principal et pour la variation du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines. Des analyses de sous-groupes ont été également faites pour ces 2 paramètres, notamment selon les données démographiques (âge, ethnicité, région, poids), les caractéristiques de la maladie (dose de CSI, nombre d'exacerbations modérées ou graves, VEMS) et certains biomarqueurs (FeNO, IgE, éosinophiles, fibrinogène). Les résultats des analyses de sensibilité et de sous-groupes sont en cohérence avec les analyses principales.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, l'incidence des EI dans les groupes recevant le dupilumab est similaire à celle observée dans les groupes sous placebo (77,6 et 66,7 % contre 76,0 et 65,9 %) dans les études BOREAS et NOTUS, respectivement, alors que celle des EI liés aux traitements est un peu plus élevée dans le groupe sous dupilumab pour l'étude BOREAS (7,5 % contre 3,8 %), mais similaire pour les 2 groupes dans NOTUS (3,2 % contre 3,9 %).

La plupart des EI étaient d'intensité légère à modérée. Les plus fréquents sont la nasopharyngite (9,4 et 6,2 % contre 9,6 et 5,2 %), les infections au COVID-19 (4,1 et 9,4 % contre 5,7 et 8,2 %), les infections des voies respiratoires supérieures (7,9 et ■ % contre 9,8 et ■ %) et les maux de tête (8,1 et 7,5 % contre 6,8 et 6,5 %). Parmi les EI d'intérêt, les réactions



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

au site d'injection ont eu lieu chez moins de 3 % des patients et la majorité ont été bénignes, exceptée 1 dans le groupe de BOREAS recevant le dupilumab, qui a mené à l'arrêt de l'étude. Les conjonctivites ont toutes été considérées comme non graves et la majorité étaient d'intensité faible, excepté 1 cas dans le groupe de NOTUS recevant le dupilumab (conjonctivite et kératite d'intensité importante). Les événements cardiovasculaires majeurs ont été peu fréquents (0,9 et 0,6 % contre 1,9 et 1,6 %). Il n'y a eu aucune éosinophilie cliniquement symptomatique (Bhatt 2025a).

Davantage d'EI graves ont eu lieu dans les groupes prenant le placebo (15,5 et 15,9 %) en comparaison des groupes recevant le dupilumab (13,6 et 13,0 %) dans les études BOREAS et NOTUS, respectivement. Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient l'exacerbation de la MPOC (5,8 et 4,9 % dans le groupe sous dupilumab contre 5,5 et 7,8 % dans le groupe sous placebo). Aucun des EI graves n'a été considéré comme lié au traitement, à l'exception de 3 EI dans le groupe de BOREAS qui recevait le dupilumab (2 cas de pneumonie chez un même patient et 1 cas de rhabdomyolyse ayant mené à l'arrêt du traitement). Il est à noter que l'exacerbation de la MPOC n'était pas considérée comme un EI dans les études, à moins de correspondre à la définition d'un EI grave.

Les EI ont mené à l'abandon du traitement chez 3,0 et 3,8 % des patients des groupes sous dupilumab et chez 3,4 et 2,6 % des patients des groupes sous placebo dans les études BOREAS et NOTUS, respectivement. Il y a eu 7 et 12 décès dans les groupes qui recevaient le dupilumab et 8 et 7 décès dans les groupes qui prenaient le placebo. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

Globalement, les EI rapportés dans BOREAS et NOTUS correspondent au profil d'innocuité du dupilumab pour d'autres indications.

Qualité de vie

Les questionnaires utilisés pour évaluer la qualité de vie et les symptômes de la MPOC perçus par le patient, soit le SGRQ et le E-RS-COPD, sont reconnus et validés.

La variation de la diminution du score SGRQ a été de 3,4 points entre les groupes recevant le dupilumab et le placebo dans les 2 études, alors que l'amélioration a atteint la différence minimale cliniquement importante (DMCI) de 4 points (Jones 2005) chez 51,5 et 51,4 % des patients sous dupilumab et chez 43,1 et 46,5 % des patients sous placebo dans les études BOREAS et NOTUS, respectivement.

La variation de la diminution moyenne du score E-RS-COPD a été de 1,1 et de 0,6 points entre les groupes qui prenaient le dupilumab et le placebo dans les études BOREAS et NOTUS, respectivement. Selon une analyse groupée *post hoc* (Bhatt 2025b), la variation du score E-RS-COPD a atteint la DMCI de 2 points (Leidy 2022) chez 38,4 et 30,6 % des patients sous dupilumab et sous placebo, respectivement.

La portée des résultats est limitée par leur nature exploratoire en ce qui concerne les résultats de NOTUS et ceux issus de la combinaison des 2 études, par la durée de suivi limitée à 52 semaines et par l'influence qu'a pu avoir la forte observance au traitement inhalée et les comorbidités sur les symptômes perçus par les participants.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du dupilumab, l'INESSS a reçu 3 communications d'associations de patients, soit de la Lung Health Foundation, de COPD Canada et de l'Association pulmonaire du Québec. Des informations sur la méthodologie de la démarche participative, y compris [un guide des processus et des méthodes](#), peuvent être consultées sur le [site de l'INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

Les informations soumises font entre autres état des témoignages et résultats de sondages et de groupes de discussion de patients atteints de MPOC. Notamment, environ 100 patients atteints de MPOC ont répondu aux sondages.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Il est rapporté que la MPOC a de nombreuses conséquences physiques et émotionnelles, entre autres, sur la qualité de vie des patients et de leurs proches, le travail, les relations interpersonnelles, la capacité à faire de l'activité physique, ainsi que sur les loisirs et le sommeil. L'essoufflement et la fatigue peuvent entraîner chez les personnes atteintes de MPOC une incapacité à effectuer les activités de la vie quotidienne et même, les isoler socialement en limitant leur capacité à sortir de leur domicile ou à maintenir une conversation normale. Certains répondants ont révélé qu'occuper un emploi était difficile, les symptômes respiratoires pouvant même rendre pénible la tenue de réunions en télétravail. La MPOC cause également de l'absentéisme chez les personnes proches aidantes, qui doivent souvent accompagner les personnes atteintes à des rendez-vous médicaux ou lors des hospitalisations dues aux exacerbations.

Les personnes atteintes de MPOC ont mentionné que la maladie, en plus des symptômes physiques, nuit grandement à leur bien-être émotionnel. Des répondants ont mentionné avoir de l'anxiété et des symptômes dépressifs en lien avec leur maladie.

Bien que les répondants aient mentionné avoir eu une amélioration de leurs symptômes avec les traitements inhalés, une insatisfaction persiste puisque leur efficacité est limitée. Les répondants ont signalé avoir des symptômes respiratoires résiduels incommodants et des exacerbations, malgré leur traitement actuel. De plus, ils ont dit craindre les EI liés à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques lors des exacerbations. Les personnes interrogées ont mentionné un besoin en matière de traitement facile à utiliser, qui diminuerait leurs symptômes et leur permettrait d'avoir une meilleure qualité de vie.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu une communication d'une association de cliniciens, soit de l'Association pulmonaire du Québec. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Diagnostic, prise en charge et besoin de santé

Les cliniciens insistent sur l'importance de la confirmation du diagnostic par spirométrie, mais mentionnent qu'elle est souvent négligée ou retardée, car l'accès représente un défi important. Le manque de personnel formé en 1^{re} ligne et les exigences de maintenance et de calibration des appareils compliquent sa réalisation, et les délais d'attente pour une spirométrie seraient d'environ 1 an.

Les cliniciens rappellent que la base du traitement de la MPOC repose sur de bonnes habitudes de vie, notamment l'arrêt du tabac et l'exercice physique, ainsi que sur l'éducation du patient. L'adoption d'une bonne technique d'inhalation, l'adhésion au traitement et la vaccination sont essentielles, tout comme la réadaptation respiratoire dont l'importance devrait être davantage soulignée selon eux.

Les cliniciens rapportent que l'état des patients nécessitant une trithérapie inhalée tend généralement à se détériorer plus ou moins rapidement selon divers facteurs, comme le tabagisme ou la fréquence des exacerbations. En ce qui concerne les traitements oraux disponibles au Québec, l'azithromycine serait fréquemment utilisée, y compris chez les fumeurs actifs, avec une bonne efficacité dans la réduction des exacerbations et un profil d'innocuité favorable, tandis que le roflumilast et la N-acétylcystéine seraient très peu prescrits, en raison de leurs effets indésirables et parce que le roflumilast n'est pas inscrit sur les listes des médicaments. Selon les cliniciens, ces traitements pourraient être utilisés en complément du dupilumab, particulièrement l'azithromycine, puisque cette dernière est efficace pour réduire les exacerbations liées à l'inflammation neutrophilique (de type 1). La MPOC est une maladie hétérogène et le type d'exacerbations (liée ou non à l'inflammation de type 2) peut varier d'année en année chez un même patient. Selon les cliniciens, cela pourrait d'ailleurs rendre difficile l'évaluation de l'efficacité du dupilumab à réduire les exacerbations après seulement 1 an.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Pour suivre l'évolution du traitement, les cliniciens rapportent se baser principalement sur le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations, ainsi que sur la perte accélérée du VEMS. Les patients seraient souvent plus préoccupés par leurs symptômes quotidiens que par les exacerbations, bien que ces dernières nuisent grandement à leur qualité de vie et à leur pronostic.

En plus du besoin en matière de traitements pharmacologiques efficaces qui réduiraient les exacerbations et diminueraient le besoin en corticostéroïdes systémiques et les hospitalisations, les cliniciens soulignent le besoin de mieux éduquer les patients et la population, notamment à propos de la reconnaissance des symptômes de la MPOC, ainsi que de l'amélioration de l'accès aux mesures non pharmacologiques.

Appréciation des études cliniques

Les cliniciens jugent la conception des études adéquate puisque similaire aux autres études sur la MPOC. Ils auraient toutefois trouvé intéressante une comparaison entre le dupilumab et l'azithromycine. Ils jugent que la durée minimale de 3 mois sous trithérapie inhalée, exigée comme un des critères d'inclusion, est insuffisante puisqu'1 an avec une technique d'inhalation validée peut être nécessaire pour atteindre l'effet maximal des CSI sur les exacerbations. De plus, ils croient que les patients qui bénéficieraient réellement du dupilumab en pratique clinique seraient probablement à un stade plus avancé de la MPOC, et en conséquence, ils auraient apprécié que le nombre d'exacerbations requis pour rejoindre l'étude soit plus élevé et que des participants ayant un VEMS très abaissé soient admissibles.

Les cliniciens considèrent que l'amélioration du taux d'exacerbations modérées ou graves observée dans les études est cliniquement significative, bien que modeste. Selon eux, le faible nombre d'exacerbations rapporté dans les études pourrait s'expliquer entre autres par le fait qu'elles ont eu lieu en partie pendant la période où les mesures de confinement entourant la pandémie de COVID-19 avaient été mises en place, ce qui pourrait avoir entraîné moins d'expositions aux pathogènes respiratoires et en conséquence, moins d'exacerbations. Toutefois, les cliniciens croient que l'utilisation à long terme des CSI pourrait avoir maîtrisé la maladie chez certains participants. Ils anticipent une efficacité plus impressionnante chez des patients plus gravement atteints, puisque selon eux, ceux atteints d'une MPOC moins avancée ont généralement tendance à présenter des exacerbations moins graves.

Selon les cliniciens, une exacerbation grave devrait nécessiter au moins 7 jours d'hospitalisation et non uniquement plus de 24 heures à l'urgence tel que prévu dans le protocole de l'étude. En conséquence, ils croient que le nombre d'exacerbations graves a peut-être été surestimé. Toutefois, ils sont confiants dans la plausibilité que le dupilumab puisse entraîner une diminution des exacerbations graves, puisque les mécanismes pathophysiologiques sont les mêmes entre les niveaux d'exacerbations et aussi parce qu'ils croient que prévenir des exacerbations de tout grade pourrait ralentir l'évolution de la MPOC. De plus, ils ajoutent que vu les conséquences importantes d'une hospitalisation sur un patient, en éviter une seule peut être cliniquement significatif et ils rappellent qu'une exacerbation grave est associée à un risque de mortalité toutes causes confondues d'environ 20 % à 1 an.

L'augmentation du VEMS n'est pas jugée cliniquement significative par les cliniciens, qui estiment que les patients ne percevront pas d'amélioration tangible de leurs symptômes liée à une hausse de cette ampleur.

Les cliniciens espèrent obtenir prochainement des données de vie réelle confirmant l'efficacité à long terme du dupilumab. Ils estiment que les données d'efficacité issues des études sur l'asthme ne peuvent être extrapolées à la MPOC, car les pathologies présentent des différences fondamentales.

En outre, ils jugent les résultats d'innocuité rassurants, et cohérents avec le profil d'EI du dupilumab observé dans d'autres indications. Ils sont également confiants quant à l'innocuité à long terme, puisqu'ils s'appuient sur l'expérience acquise avec le médicament dans le traitement d'autres pathologies.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon eux, il n'est pas surprenant que la différence entre les groupes n'atteigne pas la DMCI pour les scores SGRQ et E-RS-COPD, car l'état général des patients peut être influencé par leurs comorbidités et est faiblement corrélé avec l'amélioration réelle de la MPOC. De plus, l'inclusion de patients présentant un score mMRC de 1, soit peu symptomatiques, a pu laisser peu de place à l'amélioration. Malgré ces limites, la majorité des cliniciens consultés considèrent donc les résultats de qualité de vie comme étant cliniquement significatifs.

Finalement, les cliniciens ont rapporté que certains patients de leurs centres ont eu accès au dupilumab, avec une bonne efficacité et tolérance. Ces derniers étaient toutefois à un stade de MPOC très avancé ou avaient eu plusieurs exacerbations rapprochées.

L'appréciation de la valeur thérapeutique par les membres du CDP – Remboursement et accès se trouve dans la section [Délibération du comité délibératif permanent](#). Les arguments qui appuient la recommandation servent de base à l'évaluation des autres aspects prévus par la loi.

Justesse du prix

Le tableau suivant fait état des coûts d'acquisition du dupilumab.

Coût d'acquisition dupilumab

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition annuel du traitement ^c
Dupilumab, Sol. Inj. S.C. Dupixent ^{MC}	Injection S.C de 300 mg toutes les 2 semaines	938,36 \$/seringue de 300 mg/2 ml	24 397 \$ ^d
Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.			
a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.			
b Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant.			
c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement.			
d Ce coût s'ajoute à celui du standard de soins.			

À titre informatif, le standard de soins actuel est constitué essentiellement d'une trithérapie inhalée, composée d'un CSI, d'un agoniste β_2 à longue action (BALA) et d'un antimuscarinique à longue action (AMLA). Leurs coûts d'acquisition annuels varient de 741 à 1 608 \$.

Rapport entre le coût et l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité du dupilumab par l'INESSS repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse présente d'importantes incertitudes. L'INESSS a ainsi adopté une approche par scénarios afin d'évaluer l'efficacité du dupilumab en ajout au standard de soins comparativement au standard de soins seul. Ces incertitudes portent sur la réduction du taux annuel d'exacerbations graves et du bénéfice de survie qui en découlerait comparativement au standard de soins seul, sur la durée d'effet du dupilumab sur le maintien du VEMS, ainsi que sur les répercussions d'une éosinophilie élevée sur l'évolution de la MPOC. Ainsi, l'INESSS retient des scénarios inférieur et supérieur afin d'explorer l'incidence de ces hypothèses sur les conclusions de l'analyse de l'efficacité :

- Scénario inférieur : Pour ce scénario, l'efficacité du dupilumab portant sur la réduction du taux annualisé d'exacerbations graves et le bénéfice de survie qui en découle ont été accordés.
- Scénario supérieur : Pour ce scénario, l'effet de traitement du dupilumab portant sur la réduction du taux annualisé d'exacerbations graves, et le bénéfice de survie qui en découle ont été retirés. Également, la durée de



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

maintien du dupilumab sur le VEMS est fixée à 1 an, comme pour le standard de soins. Finalement, l'effet potentiel d'une éosinophilie élevée sur l'évolution de la maladie est retiré.

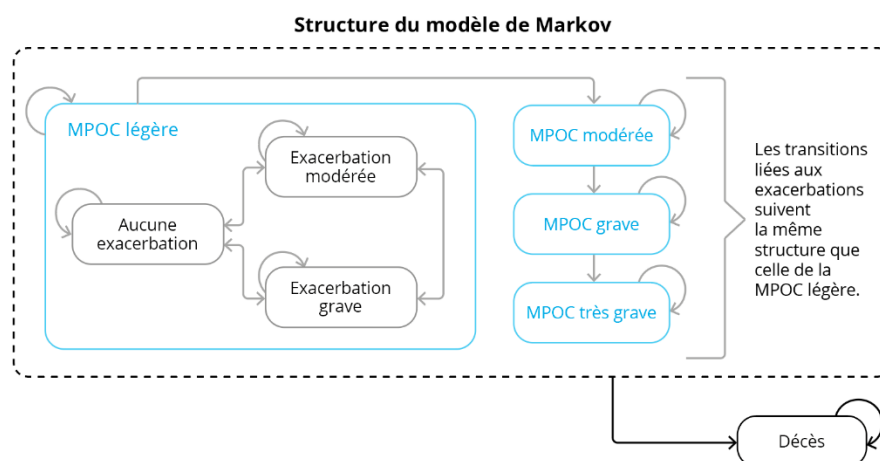
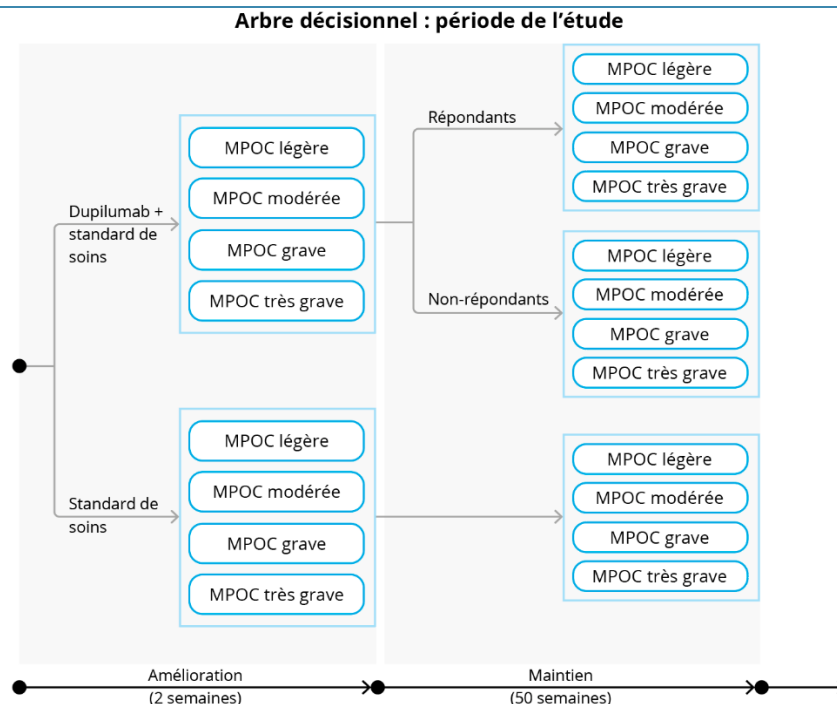
L'INESSS a également relevé des éléments susceptibles d'influer sur l'estimation du RCUI. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
Population ciblée	Traitement de la MPOC non maîtrisée associée à une inflammation de type 2, caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins
Traitements comparés	▪ Dupilumab 300 mg en injection sous-cutanée + standard de soins ▪ Standard de soins seul
Perspective de l'analyse retenue	Système public de soins de santé (SSSS)
Horizon temporel et taux d'actualisation	10 ans et 1,5 %

Modèle et modélisation



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales sources des données cliniques	Efficacité et innocuité : ▪ BOREAS (Bhatt et coll. 2023) ▪ NOTUS (Bhatt et coll. 2024) ▪ CanCOLD (Tan et coll. 2020)
Coûts considérés	Coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables et d'hospitalisation.

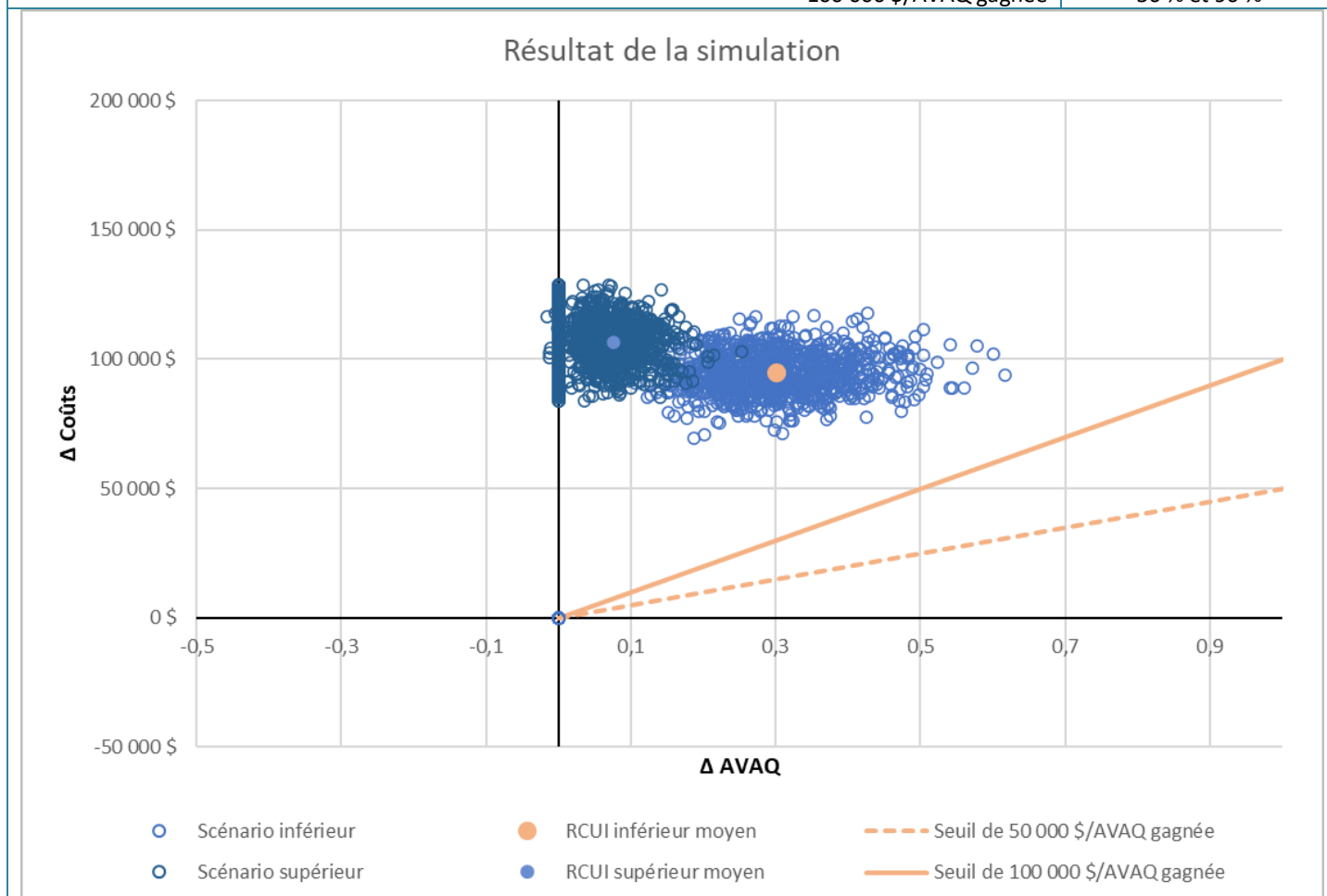
Principale modification effectuée par l'INESSS

- **Durée de maintien de l'effet du dupilumab sur la fonction pulmonaire :** Le fabricant estime que l'effet du dupilumab sur la fonction pulmonaire dure 3 ans, comparé à 1 an pour le standard de soins, en s'appuyant sur des données issues de l'asthme (étude TRAVERSE) et des études BOREAS et NOTUS. Toutefois, les cliniciens jugent que les résultats chez les asthmatiques ne sont pas transposables à la MPOC. Par conséquent, la durée de l'effet est testée dans des analyses de scénario (1 à 3 ans).
- **Risque accru de progression de la MPOC en cas d'éosinophilie élevée :** Le fabricant a intégré dans sa modélisation un risque accru de progression de la MPOC en cas d'éosinophilie élevée, basé sur des études peu transposables à la population ciblée. Bien que l'effet sur la fonction pulmonaire soit reconnu, l'incertitude demeure quant à son incidence sur la progression de la MPOC. Ainsi, ce facteur est uniquement testé en scénario inférieur.
- **Horizon temporel de l'analyse :** Compte tenu des incertitudes portant sur le maintien de l'efficacité du dupilumab à long terme, l'INESSS retient un horizon temporel d'analyse de 10 ans.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

	Δ AVG	Δ AVAQ	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/AVAQ gagnée)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^a	1,5	1,2	66 009	54 830
INESSS				
SCÉNARIO INFÉRIEUR ^{a,b}	0,31	0,30	94 538	314 415
SCÉNARIO SUPÉRIEUR ^{a,b}	0,06	0,08	106 557	1 404 444
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente garanti de Dupixent ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/AVAQ gagnée				70 % et 93 %
100 000 \$/AVAQ gagnée				56 % et 90 %



Δ AVAQ : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité propres à chacun des paramètres de l'analyse.
- b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux hypothèses portant sur l'arrêt de traitement, aux valeurs d'utilité retenues, ainsi qu'aux coûts des ressources utilisées.

Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

Le dupilumab est généralement auto-administré par voie sous-cutanée au domicile du patient. Le fabricant a mis en place un programme pour l'enseignement des injections et aucune répercussion sur le système de santé n'est attendue sur ce plan.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le dupilumab, en diminuant les symptômes de la MPOC et les exacerbations, pourrait contribuer à décroître le nombre de traitements nécessitant la prise d'antibiotiques et de corticostéroïdes systémiques, qui sont liés à un risque de résistance bactérienne et à des EI systémiques. De plus, le nombre moindre d'exacerbations modérées et graves pourrait réduire l'utilisation des ressources du système de santé à divers niveaux (p. ex., consultations médicales en 1^{re} ligne ou à l'urgence, hospitalisations).

Analyse d'impact budgétaire

L'INESSS a apprécié une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant évaluant l'ajout d'une indication au dupilumab pour le traitement des patients atteints de MPOC non maîtrisée. L'Institut a ensuite réalisé son analyse à partir de son propre modèle. Les principales hypothèses de ces analyses, leurs différences, les limites et incertitudes ainsi que les résultats obtenus sont présentés ci-dessous.

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■, et ■	4 077, 4 077, et 4 077
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition du marché actuel : Standard de soins	■ %	100 %
Parts de marché anticipées du dupilumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	20, 30, et 40 % (15, 25, et 35 % ; 50, 60 et 70 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Standard de soins	Standard de soins
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne (sur 3 ans)		
Dupilumab	■ \$	73 192 \$
Standard de soins	0 \$	0 \$

Principales différences entre l'analyse du fabricant et celle de l'INESSS

- Estimation de la population admissible au traitement : Certaines modifications ont été faites relativement aux hypothèses retenues pour estimer la population admissible au traitement, notamment en ce qui a trait à la proportion de la population atteinte de MPOC traitée, ainsi qu'à la proportion de patients admissibles couverts par la RAMQ. L'INESSS s'est basée sur les données de ses travaux antérieurs, ainsi que sur l'avis des cliniciens consultés pour valider ces données.
- Parts de marché du dupilumab : Selon les cliniciens consultés, les parts de marché approximées par le fabricant sont sous-estimées, puisque ces derniers présument qu'à terme, elles pourraient atteindre 70 à 90 % du marché. Toutefois, les contraintes organisationnelles liées à l'accessibilité aux spécialistes et à la spirométrie constituent certains facteurs limitants. De plus, cette prise de part de marché risque d'être influencée par les critères d'inscription, entre autres par la possibilité d'une amorce de traitement par les omnipraticiens. L'INESSS a ainsi augmenté la prise de part de marché anticipée, bien que celle-ci demeure incertaine et est explorée dans les analyses de sensibilité réalisées.

Principale incertitude relevée par l'INESSS

D'après les cliniciens consultés, il est possible que le dupilumab soit déjà reçu par une certaine proportion de patients atteints de MPOC dans le contexte où ce traitement serait déjà prescrit pour une comorbidité dont l'indication est inscrite sur les listes des médicaments (p. ex., l'asthme). Étant donné la prévalence concomitante importante de l'asthme chez la population atteinte de MPOC, et vu qu'il est probable que le dupilumab soit déjà amorcé dans ce contexte clinique, l'impact budgétaire ainsi présenté pourrait être surestimé.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication au dupilumab sur les listes de médicaments pour le traitement des patients adultes atteints de la MPOC non contrôlée

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de patients	■	■	■	■
	Impact brut ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net ^c	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de patients	815	1 223	1 631	1 631 ^d
	Impact brut ^{a,b}	19 891 501 \$	29 840 252 \$	39 797 003 \$	89 520 756 \$
	Impact net ^c	20 525 379 \$	30 788 069 \$	41 050 759 \$	92 364 207 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur ^e		76 970 172 \$
			Scénario supérieur ^f		184 728 413 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une diminution des parts de marché pour atteindre 15 %, 25 % et 35 %.
- f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation des parts de marché pour atteindre 50 %, 60 % et 70 %.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts supplémentaires de l'ordre de 92,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout de l'indication reconnue pour le paiement de dupilumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle près de 1 600 patients bénéficieraient de ce dispositif sur une période de 3 ans. Toutefois, l'impact budgétaire demeure très sensible aux hypothèses relatives aux parts de marché. Lorsqu'une entrée plus importante est considérée en scénario supérieur, l'impact budgétaire attendu atteint 185 M\$ sur 3 ans.

[Retour à la recommandation](#)

[Retour aux principaux constats et incertitudes](#)

[Retour à la délibération](#)

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Association pulmonaire du Québec. Décembre 2024. MPOC, emphysème et bronchite. [En ligne. Page consultée le 10 avril 2025]
Disponible à : <https://poumonquebec.ca/maladies/mpoc/>
- Beech A, Higham A, Booth S, et coll. Type 2 inflammation in COPD: Is it just asthma? *Breathe* (Sheff). 2024;20(3):230229.
- Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et coll. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2025a;13(3):234-43.
- Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et coll. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274-83.
- Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et coll. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-14.
- Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et coll. Dupilumab improves health-related quality of life and respiratory symptoms in patients with COPD and type 2 inflammation: BOREAS and NOTUS. *Chest*. 2025b:S0012-3692(25)00142-4.
- Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, et coll. 2023 Canadian Thoracic Society Guideline on Pharmacotherapy in Patients With Stable COPD. *Chest*. 2023;164(5):1159-83.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Canadian Institute for Health Information (CIHI). Inpatient hospitalization, surgery and newborn statistics, 2018–2019. Ottawa, ON: CIHI; 2020.
- Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (2025 GOLD Report). Disponible à : https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf
- Halpin DM, Decramer M, Celli B, et coll. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653-61.
- Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, et coll. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1901921.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Septembre 2024. Prévalence de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). [En ligne. Page consultée le 10 avril 2025] Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/indicateur/maladies-chroniques/prevalence-mpoc>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). DAXAS^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Québec. Qc : INESSS; 2011a. [En ligne. Page consultée le 10 avril 2025] Disponible à : <https://www.INESSS.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/daxas-1060.html?DemandePluginController%5Bonglet%5D=0&cHash=00ffdd9fa17d8655f8ba588589587dc1>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). DAXAS^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Québec. Qc : INESSS; 2011b. [En ligne. Page consultée le 10 avril 2025] Disponible à : <https://www.INESSS.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/daxas-1339.html?DemandePluginController%5Bonglet%5D=0&cHash=00ffdd9fa17d8655f8ba588589587dc1>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). DAXAS^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Québec. Qc : INESSS; 2012. Disponible à : www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/Daxas_2012_10_CAV.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) au Québec de 2016 à 2022. Québec. Qc : INESSS; 2024. Disponible à : www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/Portrait_MPOC.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Médicaments en inhalation. Maladie pulmonaire obstructive chronique. Québec. Qc : INESSS; 2022. Disponible à : www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_MPOC_GUO_FR.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Outil d'aide à la prise en charge- Asthme chez les enfants et les adultes. Québec. Qc : INESSS; 2023. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/Asthme_Outil_prise_en_charge_VF.pdf
- Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005;2(1):75-79.
- Leidy NK, Bushnell DM, Thach C, et coll. Interpreting evaluating respiratory symptomsTM in COPD diary scores in clinical trials: terminology, methods, and recommendations. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2022;9(4):576-90.
- Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):39-47.
- Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, et coll. Prevalence and impact of comorbidities in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):205-20.
- Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et coll. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-700.
- Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, et coll. High eosinophil counts predict decline in FEV₁: results from the CanCOLD study. *Eur Respir J*. 2021;57(5):2000838.
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et coll. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-74.
- Yun JH, Lamb A, Chase R, et coll. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2037-2047.e10rr.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).