NUCALA[MC]

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Première évaluation – médicament innovateur – nouvelle indication

Avis transmis à la ministre | juin 2026

Marque de commerce :
Nucala

Dénomination commune :
Mépolizumab

Fabricant :
GSK

Formes :
- Solution pour injection sous-cutanée (seringue)
- Solution pour injection sous-cutanée (stylo)

Teneur :
- 100 mg/ml (1 ml)

Nouvelle substance active :
- Non

Type d'évaluation par Santé Canada :
- Standard

Homologation au Canada :
- Avis de conformité octroyé le 9 juin 2026, numéro de contrôle 293315

Examen harmonisé Santé Canada, INESSS et CDA-AMC :
- Oui

Dossier recevable à l'INESSS :
- 28 juillet 2025

Recommandation	Refus d'inscription – Ensemble des aspects

Refus d'ajouter une indication reconnue à Nucala[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 la ministre et le fabricant, l'INESSS propose l'indication reconnue pour le paiement décrite ci-dessous.

Indication évaluée

- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

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 d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez des adultes :

- présentant, avant l'amorce du traitement, une concentration sanguine d'éosinophiles de ≥ 300 cellules/microlitre ($0{,}30 \times 10^9$/l) ; et
- ayant présenté ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation grave des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation quotidienne d'un traitement d'entretien optimal pour la MPOC.

Une exacerbation modérée est définie par 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 visite médicale précipitée ou une hospitalisation sont requis. Le traitement d'entretien optimal est 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 une bithérapie inhalée (BALA/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).

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le prescripteur doit fournir les données démontrant ses effets bénéfiques depuis son amorce, comme une réduction ou l'absence d'augmentation de la fréquence ou de la gravité des exacerbations.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 100 mg toutes les 4 semaines.

Traduction anglaise

La traduction anglaise de l'indication reconnue proposée est jointe en annexe à la présente recommandation. En cas de divergence, la version française prévaut.

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) peut entraîner des répercussions importantes sur la santé et la qualité de vie des patients atteints. Environ 25 % des Québécois de ≥ 75 ans sont atteints de MPOC. C'est une cause majeure de morbidité et de mortalité, principalement en raison de la survenue d'exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC). Ces dernières, lorsqu'elles sont modérées, nécessitent l'administration de corticostéroïdes systémiques et (ou) d'antibiotiques et lorsqu'elles sont graves, requièrent aussi une consultation à l'urgence ou une hospitalisation.
- La prise en charge de la MPOC, chez les patients présentant des symptômes importants ainsi qu'un risque élevé d'EAMPOC, repose sur la trithérapie comprenant un corticostéroïde inhalé (CSI), un agoniste β_2 à longue durée d'action (BALA) et un antimuscarinique à longue durée d'action (AMLA).
- Selon les cliniciens consultés, 50 % des patients présentent un risque élevé d'EAMPOC malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée.
- Pour les patients chez qui la trithérapie est insuffisante, un besoin est présent pour de nouvelles options thérapeutiques permettant de diminuer la survenue des EAMPOC, d'éviter les hospitalisations et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire.
- Les cliniciens estiment que parmi les patients présentant un risque élevé d'EAMPOC malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée, environ 20 % présenteraient un phénotype éosinophile (défini par un taux d'éosinophiles sanguins [EoS] ≥ 300 cellules/µL), signe de la présence d'inflammation de type 2. Le mépolizumab est un anticorps dirigé contre l'interleukine-5, cytokine associée à ce type d'inflammation. En inhibant cette cytokine, le mépolizumab réduit la production et la survie des éosinophiles.
- Le fabricant demande que le mépolizumab soit inscrit comme médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de la MPOC chez les adultes présentant un phénotype éosinophile et ayant présenté ≥ 2 EAMPOC modérées ou ≥ 1 EAMPOC grave au cours des 12 derniers mois malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée. À titre informatif, le dupilumab a récemment fait l'objet d'une recommandation pour cette indication (INESSS 2025a) ; ce produit n'est toutefois pas inscrit sur les listes pour la MPOC, la ministre ayant sursis à sa décision.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité proviennent de l'essai MATINEE, qui compare le mépolizumab à un placebo, tous 2 en ajout à une trithérapie inhalée. Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique (phase III à répartition aléatoire et à double insu), mais qui présente certaines limites. La pandémie de COVID-19 est survenue pendant sa réalisation, et les restrictions qui y étaient associées ont mené à des changements dans les procédures de suivi des patients et, 2 ans après son amorce, à une augmentation de la durée de suivi, qui est passée de 52 semaines à une durée variable de 52 à 104 semaines. En conséquence, la présence de biais de détection et de performance ne peut être écartée.
- Après un suivi moyen de 15 mois, les résultats montrent que le taux annualisé ajusté d'EAMPOC modérée ou grave était moins élevé dans le groupe recevant le mépolizumab que dans le groupe assigné au placebo avec une réduction du risque d'incidence d'EAMPOC modérée ou grave de 21 % en faveur du mépolizumab. Bien que l'ampleur de cette réduction soit modeste, les cliniciens consultés jugent qu'elle est cliniquement significative et, considérant que le taux d'EAMPOC durant la période pandémique était moins élevé que durant les années précédentes, possiblement sous-estimée.

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 temps écoulé avant une nouvelle EAMPOC était plus élevé dans le groupe sous mépolizumab et se traduit par une réduction statistiquement significative du risque de subir une EAMPOC modérée ou grave durant la période de suivi. Le taux annualisé ajusté d'EAMPOC graves ou ayant nécessité une visite à l'urgence, bien que numériquement moins élevé dans le groupe recevant le mépolizumab, ne se différencie pas de celui du groupe qui prenait le placebo.
- L'effet des traitements sur la qualité de vie et les symptômes perçus par les patients a été évalué à l'aide d'outils reconnus et validés. Cependant, les résultats montrent qu'il n'y a pas différence entre les groupes quant à la proportion de patients ayant obtenu une amélioration cliniquement significative de ces paramètres. Les cliniciens consultés soulignent qu'à ce stade de la maladie, le but d'un traitement est de prévenir les EAMPOC et qu'en raison des difficultés respiratoires importantes et irréversibles qu'éprouvent les patients ; il est rare que ceux-ci rapportent une amélioration de leur qualité de vie après l'introduction d'un nouveau médicament.
- L'incidence des effets indésirables rapportés dans le groupe qui a reçu le mépolizumab (74 %) est du même ordre que celle dans le groupe assigné au placebo (77 %). L'aggravation de la MPOC (ou les EAMPOC), l'infection au COVID-19, la rhinopharyngite, la céphalée et la pneumonie figurent parmi les effets indésirables le plus fréquemment rapportés. De l'avis des cliniciens consultés, le mépolizumab est un traitement sécuritaire.
- Les résultats d'une analyse de comparaison indirecte n'ont pas démontré de différence significative entre le mépolizumab et le dupilumab sur la réduction des EAMPOC.

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

- Le prix de vente garanti de 1 seringue ou de 1 stylo de 100 mg/ml (1 ml) de mépolizumab est de 1 938,46 $. Son coût d'acquisition annuel est de 25 200 $ et s'ajoute à celui du standard de soins (848 à 2 212 $) constitué essentiellement d'une trithérapie inhalée en 1 ou plusieurs dispositifs.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficience du mépolizumab. Comparativement à la trithérapie inhalée seule, le ratio coût-utilité différentiel (RCUD) moyen est estimé à 1 130 067 $ par année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité (AVAQ gagnée). Une réduction d'au moins 79 % et 75 % doit être appliquée au prix de vente garanti pour atteindre les RCUD de 50 000 $ et de 100 000 $/AVAQ gagnée, respectivement.
- Considérant que le dupilumab n'est pas inscrit sur les listes pour la MPOC et que la ministre a sursis à sa décision, aucune analyse comparative n'a été explicitement réalisée entre ce traitement et le mépolizumab. Une comparaison des coûts indique toutefois que le mépolizumab présente un coût annuel plus élevé que le dupilumab (+802,6 $, +3,2 %), alors qu'aucune différence significative entre les 2 traitements n'a été observée quant à la réduction des EAMPOC.

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 106 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au mépolizumab comme médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de la MPOC chez les patients adultes à haut risque d'EAMPOC malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée et présentant un phénotype éosinophile. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 2 064 patients seraient traités au cours de ces années.
- Selon les cliniciens consultés, environ 20 % des patients à haut risque d'EAMPOC malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée présenteraient un phénotype éosinophile. La réduction du nombre d'EAMPOC modérées ou graves pourrait contribuer à diminuer la fréquence des consultations médicales en situation d'urgence et des hospitalisations, ainsi que le recours aux corticostéroïdes systémiques, qui sont associés à des effets indésirables graves.

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 Nucala[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 mépolizumab 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 et de ralentir l'évolution de la maladie.
- Chez des patients présentant une MPOC de phénotype éosinophile et un risque élevé d'exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC) malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée, les résultats de l'essai MATINEE, qui compare le mépolizumab à un placebo, tous 2 en ajout à une trithérapie inhalée, montrent qu'après un suivi moyen de 15 mois, le taux annualisé ajusté d'EAMPOC modérée ou grave est statistiquement moins élevé dans le groupe sous mépolizumab que dans le groupe sous placebo. Bien que modeste, la réduction du risque d'incidence d'EAMPOC modérée ou grave de 21 % en faveur du mépolizumab est considérée comme significative.
- La supériorité du mépolizumab par rapport au placebo sur le risque d'EAMPOC grave ou qui requiert une hospitalisation n'est pas démontrée. Les membres sont d'avis que cette observation pourrait 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'EAMPOC. Tout comme les cliniciens consultés, ils jugent probable que l'effet du mépolizumab sur le risque d'EAMPOC modérée ou grave ait été sous-estimé.
- Les membres considèrent que le mépolizumab est bien toléré et que son usage semble être sécuritaire.
- L'effet du mépolizumab sur l'essoufflement et sur la qualité de vie du patient est incertain. Cependant, les membres sont sensibles au fait qu'à ce stade de la maladie, il puisse être difficile de détecter une amélioration de ces paramètres.
- Les membres sont sensibles au fait que chaque nouvelle EAMPOC augmente le risque d'EAMPOC futures et de décès. De plus, toute diminution des EAMPOC est jugée bénéfique puisqu'elle pourrait se traduire par une réduction du recours à des corticostéroïdes systémiques ainsi qu'une diminution des consultations à l'urgence et des hospitalisations. En conséquence, les membres considèrent que le mépolizumab répond à un besoin de santé lorsqu'utilisé chez les patients atteints de la MPOC qui présentent un phénotype éosinophile et un risque élevé d'EAMPOC malgré l'utilisation d'une trithérapie 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 mépolizumab en ajout à la trithérapie inhalée, comparativement à la trithérapie inhalée seule, est substantiel. Les membres rappellent que le gain de survie en faveur du mépolizumab est hautement incertain.
- Les membres soulignent l'effet potentiellement bénéfique sur le système de santé qu'aurait l'inscription du mépolizumab pour cette indication, en réduisant les consultations et hospitalisations liées aux exacerbations. Toutefois, les membres estiment que l'impact budgétaire de l'inscription de ce médicament est excessif et met à risque la pérennité du régime.

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 et de l'efficacité modeste du mépolizumab pour réduire le risque d'EAMPOC modérées ou graves, les membres jugent que le remboursement du mépolizumab pour le traitement de la MPOC ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

Recommandation à la 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 d'une pharmacienne ainsi que de pneumologues dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) 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 mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa qui se lie à l'interleukine-5 (IL-5) et réduit ainsi la production et la survie des éosinophiles, médiateurs de l'inflammation de type 2. 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) ». Il s'administre par voie sous-cutanée (S.C.) toutes les 4 semaines.

Le mépolizumab est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de l'asthme grave chez les patients âgés de ≥ 6 ans, ainsi que pour le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSCaPN) grave chez les adultes.

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).

Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1re évaluation de Nucala[MC] faite par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation harmonisé entre l'INESSS, Santé Canada et l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC).

Le fabricant demande l'inscription de Nucala[MC] comme médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de la MPOC chez les adultes présentant un phénotype éosinophile (défini par un taux d'éosinophiles sanguins [EoS] ≥ 300 cellules/µL) et ayant présenté ≥ 2 exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC) modérées ou ≥ 1 EAMPOC grave au cours des 12 derniers mois malgré l'utilisation d'une trithérapie comprenant un corticostéroïde inhalé (CSI), un agoniste β_2 à longue durée d'action (BALA) et un antimuscarinique à longue durée d'action (AMLA).

À titre informatif, l'INESSS a récemment procédé à l'évaluation du dupilumab, autre agent biologique indiqué comme traitement d'entretien d'appoint chez les adultes atteints de la MPOC caractérisée par un phénotype éosinophile et qui n'est pas maîtrisée de façon adéquate par l'utilisation d'une trithérapie inhalée (INESSS 2025a). Ce traitement n'est toutefois pas remboursé pour cette indication puisque la ministre a sursis à sa décision.

Valeur thérapeutique

Contexte de la maladie

La MPOC est une maladie chronique et incapacitante caractérisée par de l'essoufflement, de la toux et des expectorations (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD] 2026, INESSS 2025c). En 2023-2024, la prévalence de la MPOC au Québec a été estimée à 9,8 % chez les personnes de ≥ 35 ans et cette proportion s'élevait à près de 25 % chez celles de ≥ 75 ans (INSPQ 2025). En effet, le risque d'en être atteint augmente avec l'âge et environ 10 000 nouveaux cas sont attendus chaque année, notamment en raison du vieillissement de la population québécoise et de l'amélioration de l'espérance de vie (INESSS 2024). La cause principale de cette maladie est l'exposition de longue durée à des substances qui irritent les poumons et provoquent de l'inflammation (GOLD, INESSS 2025c). Selon l'Association pulmonaire du Québec (APQ), 90 % des cas de MPOC au Québec seraient liés au tabagisme (APQ 2024).

Chez les patients atteints de MPOC, l'inhalation de substances irritantes induit une réponse inflammatoire amplifiée et qui persiste même après le retrait de l'agent en cause. Cette inflammation contribue à la modification des structures pulmonaires et à la détérioration irréversible de la fonction respiratoire. Plusieurs mécanismes inflammatoires peuvent être en cause et varient selon les patients. Les formes les plus fréquentes, l'inflammation de type 1 et celle de type 3, sont notamment médiées par l'activation des neutrophiles et des macrophages (Barnes 2018, Saha 2006), mais 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). L'inflammation T2 se traduit par une production accrue de cytokines de type 2 (IL-4, IL-5, IL-13) et d'éosinophiles dans les tissus pulmonaires (Beech 2024, Saha 2006). Le taux d'EoS est un bon indicateur de leur présence dans les poumons (Bafadhel 2011, GOLD, Singh 2014) et une concentration ≥ 300 cellules/µl est associée à un risque accru d'EAMPOC (Vedel-Krogh 2016, Yun 2018) ainsi qu'à un déclin plus rapide du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) (Tan 2021).

La MPOC est une cause majeure de morbidité et de mortalité, principalement en raison des EAMPOC, soit des périodes d'intensification des symptômes qui nécessitent l'administration de corticostéroïdes systémiques et (ou) d'antibiotiques (EAMPOC modérées) et qui, lorsqu'elles sont graves, requièrent aussi une consultation à l'urgence ou une hospitalisation (Bourbeau 2023). Selon l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), la MPOC et la bronchite étaient la 2e cause d'hospitalisation au Canada en 2023-2024, la durée moyenne de séjour étant de 7,1 jours (ICIS 2025). Il existe un lien étroit entre la présence d'antécédents d'EAMPOC et un risque accru d'EAMPOC subséquentes (Müllerová 2014, Suissa 2012) ; chaque nouvelle EAMPOC augmente le risque de détérioration de la fonction respiratoire et de décès (Rothnie 2018, Suissa). Le nombre d'EAMPOC survenues durant la dernière année ainsi que leur intensité permettent de déterminer le risque d'événements futurs, comme de nouvelles EAMPOC, des hospitalisations ou des décès. Une personne ayant subi ≥ 2 EAMPOC modérées ou ≥ 1 grave est considérée comme ayant un risque élevé

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).

d'en avoir d'autres (Bourbeau 2019, Bourbeau 2023, INESSS 2025c). Par ailleurs, pour traiter les EAMPOC, l'utilisation occasionnelle et répétée de corticostéroïdes à action générale, même sur une courte période, est associée à une augmentation du risque d'effets indésirables graves comme l'ostéoporose, l'hypertension artérielle, la cataracte et le diabète de type 2 (GOLD, Regard 2024). De plus, la présence de comorbidités est fréquente et celles d'ordre cardiaque, pulmonaire et de santé mentale peuvent aggraver les symptômes de la maladie. Leur prise en charge est donc recommandée afin de diminuer les complications de la MPOC (INESSS 2025c).

Place potentielle du médicament parmi ceux remboursés au Québec selon l'indication demandée à l'INESSS

La prise en charge de la MPOC repose sur des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques et a pour objectif de réduire la dyspnée et les autres symptômes de la maladie, d'améliorer l'état de santé des patients, de prévenir les EAMPOC et de réduire la mortalité qui y est associée. Le choix du traitement pharmacologique d'entretien s'appuie sur l'intensité des symptômes, le risque d'EAMPOC (Bourbeau 2019, Bourbeau 2023, GOLD, INESSS 2025c) et le taux d'EoS (GOLD). Chez les patients ayant des symptômes importants, mais un faible risque d'EAMPOC, l'utilisation de 2 bronchodilatateurs à longue durée d'action est recommandée. Si les symptômes persistent après un essai d'une durée raisonnable, l'intensification du traitement et le passage à une trithérapie inhalée peuvent être envisagés. Chez les patients présentant d'emblée des symptômes importants ainsi qu'un risque élevé d'EAMPOC, le traitement initial recommandé est une trithérapie inhalée, soit une association AMLA/BALA/CSI (Bourbeau 2023).

Jusqu'à 40 % des patients atteints de la MPOC continuent d'avoir des EAMPOC malgré un traitement inhalé optimal (Halpin 2012, Halpin 2020). Des traitements systémiques peuvent alors être ajoutés. L'azithromycine, antibiotique de la classe des macrolides, est recommandée chez les personnes qui ne fument pas. Cependant, son usage chronique est associé à des effets indésirables auditifs et cardiaques potentiellement graves ainsi qu'à une augmentation du risque d'antibiorésistance. Des agents mucolytiques comme la N-acétylcystéine peuvent être utilisés chez les patients ayant un important volume de sécrétions, mais ils peuvent provoquer des malaises gastro-intestinaux. Chez les patients présentant des symptômes de bronchite chronique et dont le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur prédite, le roflumilast, inhibiteur de la phosphodiestérase 4 (PDE4), peut être utilisé. Toutefois, il peut causer des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment la nausée et la diarrhée ainsi qu'une perte de poids, et il est déconseillé chez les personnes frêles ou de faible poids (Bourbeau 2023, GOLD, INESSS 2025c). L'azithromycine et la N-acétylcystéine figurent à la section régulière des *Listes des médicaments*, mais pas le roflumilast, puisque sa valeur thérapeutique n'a pas été reconnue par l'INESSS (INESSS 2011a, INESSS 2011b, INESSS 2012).

La récente mise à jour des lignes directrices internationales GOLD recommande l'emploi du mépolizumab ou du dupilumab, inhibiteur de l'IL-4 et de l'IL-13, chez les patients qui présentent un taux d'EoS ≥ 300 cellules/µl et qui continuent d'avoir des EAMPOC malgré une trithérapie par AMLA/BALA/CSI (GOLD). Il est à noter que les dernières mises à jour du guide d'usage optimal de l'INESSS (2025b, INESSS 2025c) ainsi que des lignes directrices de la Société canadienne de thoracologie (SCT, Bourbeau 2023) ont été publiées avant l'homologation, par Santé Canada, de ces médicaments biologiques pour le traitement de la MPOC.

Besoin de santé

La MPOC est une maladie assez répandue, bien que de nombreuses personnes (jusqu'à 60 à 85 % des cas) ignorent qu'elles en sont atteintes. Les symptômes évoluent de façon insidieuse et les personnes atteintes tendent parfois à modifier leur mode de vie pour éviter l'essoufflement, à minimiser leurs symptômes en les attribuant à l'âge ou à une mauvaise forme physique et omettent d'en parler par crainte d'être jugées (APQ, INESSS 2024). Cependant, le déclin de la fonction respiratoire, les EAMPOC et les hospitalisations qui sont associés à la MPOC nuisent à la qualité de vie des patients. Pour les patients chez qui la trithérapie est insuffisante, de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires afin de réduire la survenue des EAMPOC, d'éviter les hospitalisations et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire.

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).

Analyse des données
Parmi les publications analysées, l'étude MATINEE (Sciurba 2025) est retenue pour l'évaluation. De plus, l'INESSS a examiné les essais METREX et METREO (Pavord 2017 et 2021) et l'essai COPD-HELP (Flynn 2025).

Étude MATINEE
Devis, but et population
Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab à celles d'un placebo, tous 2 en ajout à une trithérapie inhalée. Cette étude regroupait 804 patients âgés de ≥ 40 ans ayant reçu un diagnostic de MPOC depuis ≥ 1 an et présentant une obstruction bronchique modérée ou grave, démontrée par un rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) < 0,7 et un VEMS post-bronchodilatateur compris entre 20 % et 80 % de la valeur prédite. Pour être admissibles, les patients devaient avoir obtenu un taux d'EoS ≥ 300 cellules/µl à un test effectué lors de la 1re visite de sélection, recevoir une trithérapie inhalée à base de CSI depuis ≥ 12 mois et avoir eu ≥ 2 EAMPOC modérées ou ≥ 1 EAMPOC grave au cours de l'année précédente. Les patients devaient être des fumeurs ou d'anciens fumeurs avec un antécédent de ≥ 10 paquets-années. Les patients ayant un diagnostic d'asthme ou de toute maladie respiratoire autre que la MPOC étaient exclus.

Le protocole de l'essai MATINEE a été modifié plusieurs fois. Il y a eu 4 modifications avant le début du recrutement en octobre 2019 et 2 autres par la suite. La 5e, en octobre 2020, avait pour objectif d'adapter la conduite de l'étude au contexte de la pandémie de COVID-19 en introduisant notamment les suivis à domicile ou par télémédecine. Le 6e, en décembre 2021, avait notamment pour objectif de prolonger la durée de l'essai, de 52 semaines, jusqu'à concurrence de 104 semaines. En raison des restrictions imposées afin de freiner la propagation des infections par COVID-19 (par exemple, le confinement, la distanciation sociale et le port du masque), le taux annuel des EAMPOC durant la pandémie était plus faible qu'attendu. Puisqu'il s'agit du paramètre d'évaluation principal de l'essai MATINEE et que les conditions d'admissibilité des patients étaient basées sur le taux d'EAMPOC durant l'année précédente, cette réduction entravait la collecte des données ainsi que le recrutement de nouveaux patients. La durée de l'essai a été augmentée afin de maximiser la possibilité de collecte des données d'EAMPOC.

Au moment de cette modification, plusieurs patients avaient déjà été recrutés et certains d'entre eux avaient déjà achevé l'essai initial de 52 semaines. Les patients en cours de suivi ont eu la possibilité de terminer l'essai initial comme prévu (avec une visite de sortie à 52 semaines) ou de prolonger leur participation jusqu'à 104 semaines. Pour les patients ayant consenti au suivi de 104 semaines ainsi que ceux recrutés après la modification, la durée de leur participation était variable. Ils étaient réputés avoir terminé l'essai s'ils avaient été suivis jusqu'à la visite de sortie à 104 semaines ou, selon la 1re éventualité, jusqu'à une visite de sortie prévue le jour même ou juste avant la date de conclusion de l'étude, c'est-à-dire la date à laquelle le dernier participant devait effectuer sa visite de sortie à 52 semaines.

Répartition, stratification et traitements
Les patients ont été répartis pour recevoir 1 injection S.C. de mépolizumab, à la dose de 100 mg ou de placebo toutes les 4 semaines pendant 52 à 104 semaines. La dernière dose était administrée 4 semaines avant la visite de sortie.

La répartition aléatoire a été réalisée selon un ratio de 1:1 sans stratification. Les patients devaient poursuivre la trithérapie inhalée tout au long de l'étude et le salbutamol pouvait être utilisé à titre de thérapie de secours. Le traitement était cessé à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les participants qui arrêtaient le mépolizumab ou le placebo prématurément (pour quelque raison que ce soit) n'étaient pas tenus de se retirer de l'étude. Ils étaient plutôt encouragés à continuer le suivi afin que la collecte des données d'efficacité et d'innocuité puisse se poursuivre. Pour les patients qui décidaient d'interrompre leur participation à l'étude, une visite de sortie était prévue 4 semaines plus tard.

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).

Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est le taux annualisé des EAMPOC modérées ou graves durant le suivi de 104 semaines. L'analyse porte sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm) et examine toutes les EAMPOC signalées par les participants depuis le début des traitements jusqu'à leur visite de sortie, même s'ils ont arrêté le traitement précocement.

Les données collectées après un événement intercurrent n'ont pas toutes été prises en compte de la même façon. Deux stratégies ont été utilisées pour les analyses :

- La stratégie de politique de traitement (*estimand treatment policy*) a été appliquée pour les événements intercurrents tels que l'arrêt du traitement, l'utilisation de médicaments prohibés, et l'interruption du traitement pendant ≥ 2 doses. Selon cette stratégie, les données d'EAMPOC survenues après l'événement intercurrent étaient inclues dans l'analyse, sans égard à l'événement intercurrent.
- La stratégie hypothétique (*estimand hypothetical strategy*) a été appliquée pour les événements intercurrents découlant des perturbations ou des restrictions imposées par la pandémie de COVID-19. Selon cette stratégie, les EAMPOC survenues après l'événement intercurrent étaient considérées comme des données manquantes au hasard (*missing at random*, ou MAR) et n'étaient pas remplacées.

Les mêmes méthodes de gestion des données sont appliquées pour l'analyse des paramètres secondaires clés. Une méthode hiérarchisée a été utilisée afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) selon un seuil bilatéral de 5 % pour le paramètre principal ainsi que pour les paramètres secondaires clés. Si le mépolizumab s'avérait supérieur au placebo pour le paramètre d'évaluation principal, les paramètres secondaires clés étaient testés dans l'ordre suivant :

- le temps écoulé avant la 1re EAMPOC modérée ou grave durant le suivi de 104 semaines ;
- la proportion de participants ayant obtenu une diminution ≥ 2 points au questionnaire CAT (de l'anglais *COPD [chronic obstructive pulmonary disease] Assessment Test*) à la semaine 52 ;
- la proportion de participants ayant obtenu une diminution ≥ 4 points du score total du *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) à la semaine 52;
- la proportion de participants ayant obtenu une diminution ≥ 2 points pour la moyenne des score totaux au questionnaire *Evaluating Respiratory Symptoms*MC *in COPD* (E-RS:COPD) entre les semaines 49 à 52 ;
- le taux annualisé des EAMPOC ayant nécessité une consultation aux urgences et (ou) une hospitalisation durant le suivi de 104 semaines.

Le tableau suivant présente les principaux résultats d'intérêt, obtenus dans la population en ITTm après un suivi de 52 à 104 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 résultats d'efficacité de l'étude MATINEE (Sciurba 2025)

Paramètre d'évaluation[a]	Mépolizumab (n = 403)	Placebo (n = 401)
PARAMÈTRE PRINCIPAL		
Taux d'EAMPOC modérées ou graves/an[b,c]	0,80	1,01
RR[d] (IC95 %) ; valeur p	0,79 (0,66 à 0,94) ; p = 0,01	
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS		
Temps écoulé avant la 1re EAMPOC modérée ou grave[c,e]	419 jours	321 jours
RRI[f] (IC95 %) ; valeur p	0,77 (0,64 à 0,93) ; p = 0,009	
Réduction ≥ 2 points du score total CAT[g,h]	41 %	46 %
RC (IC95 %) ; valeur p	0,81 (0,60 à 1,09) ; p = ns[i]	
Réduction ≥ 4 points du score total SGRQ[h,j]	50 %	46 %
RC (IC95 %)	1,17 (0,87 à 1,57)	
Réduction ≥ 2 points du score total E-RS:COPD[k]	31 %	34 %
RC (IC95 %)	0,82 (0,60 à 1,12)	
Taux d'EAMPOC avec consultation/an[l]	0,13	0,20
RR[d] (IC95 %)	0,65 (0,43 à 0,96)	
AUTRE PARAMÈTRE SECONDAIRE[m]		
Taux d'EAMPOC graves/an[b,c]	0,10	0,15
RR[d] (IC95 %)	0,66 (0,43 à 1,01)	

Légende : CAT : COPD *Assessment Test* ; COPD : *chronic obstructive pulmonary disease* ; EAMPOC : exacerbation aiguë de la MPOC ; E-RS:COPD : *Evaluating Respiratory Symptoms*^{MC} *in COPD* ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; ITTm : intention de traiter modifiée ; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique ; ns : non significatif ; RC : rapport de cotes ; RR : rapport des taux d'incidence ; RRI : rapport des risques instantanés ; SGRQ : *St. George's Respiratory Questionnaire*.

a Analyse portant sur la population totale en ITTm. Les paramètres ont été testés selon une séquence hiérarchique dans l'ordre présenté dans le tableau. Les IC95 % n'ont pas été ajustés relativement à la multiplicité des analyses.

b Fréquence annualisée des EAMPOC observées pendant la période de suivi variable allant jusqu'à 104 semaines et ajustée à l'aide d'un modèle binomial négatif.

c Les EAMPOC modérées sont celles ayant requis un traitement systémique par corticostéroïdes et (ou) par antibiotique pendant ≥ 3 jours et les EAMPOC graves sont celles ayant aussi nécessité une hospitalisation pendant ≥ 24 heures ou ayant entraîné un décès.

d Rapport des taux d'incidence des EAMPOC dans le groupe ayant reçu le mépolizumab comparativement au groupe qui prenait le placebo.

e Médiane du temps écoulé entre le début des traitements et la 1re EAMPOC modérée ou grave observée avant la semaine 104. Estimée à l'aide des courbes de Kaplan-Meier.

f Risque de survenue d'une 1re EAMPOC modérée ou grave avant la semaine 104 dans le groupe sous mépolizumab comparativement au groupe sous placebo.

g Le questionnaire CAT évalue la présence des symptômes de la MPOC et leur effet sur la qualité de vie des patients à l'aide de 8 questions notées de 0 à 6, pour un score total compris entre 0 et 40 points. Le score augmente avec la gravité des symptômes et une variation de ≥ 2 points du score total est cliniquement significative (Kon 2014).

h Pourcentage de patients ayant atteint cet objectif à la semaine 52.

i La différence entre les traitements est ns. En conséquence, l'analyse statistique des paramètres suivants n'a pas été réalisée.

j Le SGRQ mesure la qualité de vie liée à la santé en général ainsi qu'à des domaines particuliers de la MPOC sur une échelle de 0 à 100 unités. Une diminution du score indique une amélioration de la qualité de vie et une variation de ≥ 4 unités est cliniquement significative (Jones 2005).

k L'E-RS:COPD mesure l'effet du traitement sur la gravité des symptômes respiratoires à l'aide de 11 questions réparties en 3 domaines (essoufflement, toux et expectorations, et symptômes thoraciques) pour un score total compris entre 0 et 40 points. Le score augmente avec la gravité des symptômes et une variation de ≥ 2 points est cliniquement significative (Leidy 2022). Pourcentage de patients ayant atteint cet objectif selon la moyenne des scores observés durant les semaines 49 à 52.

l Fréquence annuelle ajustée des EAMPOC ayant nécessité une visite à l'urgence ou une hospitalisation et observées pendant la période de suivi variable allant jusqu'à 104 semaines.

m Analyse exploratoire.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites. En raison des mesures adoptées afin de faire face au contexte pandémique, les patients de l'essai MATINEE n'ont pas tous eu les mêmes durées d'intervention et de suivi : 43 % des patients ont été suivis pendant 52 semaines (soit 170 et 175 patients des groupes assignés au mépolizumab et au placebo, respectivement) et 57 % des patients (233 et 226 patients des groupes sous mépolizumab et sous placebo, respectivement) ont été suivis pendant une période s'étendant de 52

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).

à 104 semaines. De plus, les conditions de suivi étaient différentes, la période de collecte des données du paramètre d'efficacité principal était variable et, sous réserve de certaines conditions, pouvaient inclure celles de patients ayant au préalable arrêté le traitement. En conséquence, les risques de biais de détection et de performance ne peuvent être écartés.

- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, et en dépit de l'absence de stratification, les caractéristiques initiales des patients sont bien équilibrées entre les groupes.
- Environ 16 % et 17,5 % des patients des groupes assignés au mépolizumab et au placebo, respectivement, n'ont pas achevé l'essai.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires clés sont jugés adéquats dans le contexte de la MPOC présentant un risque d'EAMPOC malgré une trithérapie inhalée.
- Le plan statistique convient 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.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats et les caractéristiques de base des patients sont suffisamment bien détaillées. Pour la population en ITTm, l'âge moyen des patients était de 66,2 ans, la majorité d'entre eux étaient de sexe masculin (69 %) et se décrivaient comme étant Caucasiens (84 %). La plupart des patients étaient d'anciens fumeurs, mais 28 % fumaient encore. Des symptômes de bronchite chronique étaient présents chez 68 % de la population et le nombre moyen d'EAMPOC modérées ou graves rapportées durant la dernière année était de 2,3, avec ≥ 1 EAMPOC grave ou modérée ayant été observées chez 21 % et 87 % des patients, respectivement. À l'inclusion, la moyenne géométrique des EoS était de 480 cellules/µL et les valeurs initiales moyennes pour les scores CAT, SGRQ et E-RS:COPD étaient de 19,2, de 54,6 et de 13,1 unités. De plus, la majorité des patients présentaient une MPOC modérée (VEMS post-bronchodilatateur < 80 % et ≥ 50 %) ou grave (VEMS post-bronchodilatateur < 50 % et ≥ 30 %), soit dans des proportions respectives de 43 et de 42 %. Environ 14 % des patients avaient une MPOC très grave (VEMS post-bronchodilatateur < 30 %). La moyenne du VEMS post-bronchodilatateur était de 48,2 % de la valeur prédite.
- Plus de 99 % des patients recevaient un traitement initial par trithérapie inhalée (CSI/AMLA/BALA en 1 ou plusieurs dispositifs) l'ont poursuivi durant l'étude.
- 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.
- Les cliniciens estiment que le placebo en ajout à la trithérapie inhalée (qui représente le standard de soins) est un comparateur adéquat.

<u>Efficacité</u>

Après un suivi moyen de 15 mois, le taux annualisé ajusté d'EAMPOC modérée ou grave était moins élevé dans le groupe recevant le mépolizumab que dans le groupe prenant le placebo, avec une réduction du risque d'incidence d'EAMPOC modérée ou grave de 21 % en faveur du mépolizumab. De plus, le temps écoulé avant une nouvelle EAMPOC modérée ou grave était plus élevé dans le groupe sous mépolizumab que dans le groupe sous placebo, ce qui se traduit par une diminution de 23 % du risque de subir une EAMPOC modérée ou grave durant la période de suivi en faveur du mépolizumab.

Les taux annualisés ajustés des EAMPOC ayant nécessité une visite à l'urgence ou une hospitalisation étaient numériquement moins élevés dans le groupe recevant le mépolizumab que dans le groupe prenant le placebo, tout comme ceux des EAMPOC graves. Toutefois, ces analyses sont de nature exploratoire.

Des analyses de sous-groupes planifiées ont été menées afin de déterminer l'effet de la durée du suivi (suivi fixe de 52 semaines ou suivi variable jusqu'à 104 semaines), du taux d'EoS initial (< 500 cellules/µL ou ≥ 500 cellules/µL), des antécédents d'exacerbation, du degré d'obstruction respiratoire et d'autres caractéristiques initiales sur le taux

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).

annualisé d'EAMPOC modérées ou graves. De façon générale, les résultats de ces analyses appuient ceux de l'analyse principale. De plus, les résultats d'analyses de sensibilité du paramètre d'évaluation principal, réalisées à l'aide de méthodes d'imputation multiples basées sur des modèles de mélanges de profils (*pattern-mixture models*, ou PMM), étaient similaires à ceux de l'analyse principale, ce qui confirme sa robustesse.

Innocuité

L'incidence des effets indésirables rapportés dans le groupe sous mépolizumab (74 %) est du même ordre que celle dans le groupe sous placebo (77 %). Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient l'exacerbation ou l'aggravation de la MPOC (12 % contre 15 %), l'infection au COVID-19 (12 % dans chacun des groupes), la rhinopharyngite (10 % contre 8 %), la céphalée (8 % contre 7 %), la pneumonie (7 % dans chacun des groupes), la douleur au dos (6 % dans chacun des groupes), l'infection des voies respiratoires supérieures (6 % contre 5 %), l'infection à l'influenza (5 % dans chacun des groupes), la dyspnée (5 % dans chacun des groupes), la douleur aux articulations (5 % contre 4 %), la diarrhée (5 % contre 5 %) et l'hypertension (4 % contre 7 %).

L'incidence des effets indésirables graves rapportés dans chacun des groupes était de même ampleur (25 % dans le groupe sous mépolizumab contre 28 % dans le groupe sous placebo) tout comme la proportion d'effets indésirables graves ayant mené à l'arrêt du traitement (3 % contre 4 %), du suivi (4 % dans chacun des groupes) ou ayant entraîné un décès (3 % dans chacun des groupes). Les effets indésirables graves le plus fréquemment rapportés étaient l'exacerbation ou l'aggravation de la MPOC (11 % contre 14 %) et la pneumonie, (3 % dans chacun des groupes).

Pour les effets indésirables d'intérêt, ils étaient peu fréquents et leur incidence était la même dans les groupes recevant le mépolizumab et le placebo (soit de < 1 % contre 1 % pour les réactions au site d'injection, de 1 % dans chacun des groupes pour les réactions systémiques, de 2 % contre 3 % pour les cancers et de 3 % dans chacun des groupes pour les événements cardiovasculaires majeurs [ou MACE, *major adverse cardiovascular events*]).

Qualité de vie

L'effet des traitements sur la qualité de vie et les symptômes de la MPOC perçus par les patients ont été évalués à l'aide d'outils reconnus et validés, soit les questionnaires CAT, SGRQ et E-RS:COPD. Cependant, il n'y a pas de différence entre les traitements pour la proportion de patients ayant obtenu une réduction cliniquement significative de ces scores. De plus, la différence moyenne des moindres carrés entre les valeurs initiales et celles à 52 semaines pour chacun de ces scores n'atteint pas les seuils de signification clinique de ces paramètres.

Autres études

L'Institut n'a pas procédé à l'analyse exhaustive des autres études fournies par le fabricant, soit les essais de phase III METREX et METREO, ni de l'essai de phase IIb COPD-HELP qu'il a répertorié, car leur population ne correspond pas à celle visée par la demande du fabricant, soit des patients présentant un taux d'EoS de ≥ 300 cellules/µl et un risque élevé d'EAMPOC malgré l'usage d'une trithérapie inhalée. Aucun seuil précis d'EoS n'était requis pour participer à l'essai METREX et l'admissibilité aux essais METREO et COPD-HELP reposait notamment sur la démonstration d'un taux d'EoS de ≥ 300 cellules/µl lors d'un test réalisé durant les 12 mois précédant l'inclusion. Or, le taux d'EoS est variable et environ 80 % des patients de l'essai METREO ont été admis grâce à l'obtention d'un taux ≥ 150 cellules/µl à la 1re visite de sélection. De plus, l'usage récent de corticostéroïdes oraux, pour le traitement d'une EAMPOC modérée ou grave, peut diminuer le taux d'EoS. Ainsi, durant l'essai COPD-HELP, mené auprès de patients pour une EAMPOC grave, la moyenne géométrique des EoS à l'inclusion était de 150 cellules/µL dans le groupe sous mépolizumab et de 130 cellules/µL dans le groupe sous placebo. En outre, ces patients semblaient présenter une maladie plus grave que ceux de l'essai MATINEE, puisqu'en moyenne, le taux d'EAMPOC modérée ou grave durant l'année précédente (5,3) ainsi que les scores initiaux CAT (25,6 unités) et SGRQ (70,9 unités) étaient plus élevés. De l'avis des cliniciens consultés, la population des essais METREX, METREO et COPD-HELP n'est pas représentative de celle visée par un traitement biologique au Québec.

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).

Cependant, une méta-analyse planifiée des données de l'essai METREO et de celles du sous-groupe de patients de l'essai METREX présentant un taux d'EoS initial de ≥ 150 cellules/µl montre une différence significative entre le mépolizumab et le placebo pour la réduction du taux annualisé ajusté d'EAMPOC modérée ou grave et que la différence en faveur du mépolizumab augmente chez les patients ayant eu un taux d'EoS initial de ≥ 300 cellules/µL. Lorsque les sous-groupes sont analysés individuellement, il n'y a que pour les patients de l'essai METREX ayant un taux d'EoS initial de ≥ 150 cellules/µl qu'une réduction statistiquement significative du risque d'incidence d'EAMPOC modérée ou grave en faveur du mépolizumab a été observée.

Comparaison indirecte

Bien que ce traitement ne soit pas remboursé pour la MPOC, le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives du mépolizumab pour le traitement de la MPOC est le dupilumab. Comme il en a été fait mention précédemment, ce dernier a récemment fait l'objet d'une recommandation (INESSS 2025a) et sa valeur thérapeutique a été reconnue. En l'absence de données les comparant directement, l'INESSS a répertorié une comparaison indirecte (Bhatt 2025). L'analyse principale a pour objectif de déterminer l'efficacité comparative du dupilumab et du mépolizumab chez des patients d'au moins 40 ans atteints de MPOC à phénotype éosinophile et à risque élevé d'exacerbations malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée.

L'appréciation par l'INESSS de l'analyse principale de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant le dupilumab proviennent des essais BOREAS (Bhatt 2023) et NOTUS (Bhatt 2024), alors que celles portant sur le mépolizumab sont celles des essais MATINEE, METREO, ainsi que du sous-groupe de patients de l'essai METREX ayant un taux d'EoS initial de ≥ 150 cellules/µl.
- L'analyse des paramètres porte sur les données à 52 semaines. Pour l'essai MATINEE, d'une durée maximale de 104 semaines, seuls les résultats des participants ayant reçu le mépolizumab pendant une durée fixe de 52 semaines ont été pris en compte dans l'analyse du taux annualisé d'EAMPOC modérée ou grave, ce qui représente 43 % de la population totale de cette étude. Cependant, puisque la plupart des paramètres secondaires étaient évalués à 52 semaines, l'analyse de la variation du VEMS pré-bronchodilatateur ainsi que des scores SGRQ et E-RS:COPD prend en considération les données de la population totale de l'essai MATINEE.
- La stratégie de repérage et de sélection de la littérature pertinente n'est pas mentionnée. De plus, la méthode d'extraction des données n'est pas décrite et il n'y a aucune mention à propos d'une évaluation de la qualité méthodologique ou du risque de biais des essais inclus dans l'analyse.
- Certains critères d'inclusion et d'exclusion diffèrent entre les études retenues pour chacun des médicaments. Parmi ceux-ci, notons ceux relatifs aux valeurs seuils d'EoS et de VEMS, à la durée d'utilisation préalable de la trithérapie inhalée ainsi qu'à la dose de CSI requise pour être l'admissibilité. Les patients des essais BOREAS et NOTUS devaient également présenter des symptômes de bronchite chronique. Les cliniciens consultés partagent l'opinion du GOLD selon laquelle l'emploi du mépolizumab et du dupilumab devrait être réservé aux patients qui présentent notamment un taux d'EoS ≥ 300 cellules/µl. Ainsi, les données de l'essai METREO ainsi que ceux du sous-groupe de patients de l'essai METREX n'auraient pas dû être considérés dans cette ITC puisqu'ils incluent des patients ayant un taux d'EoS initial de ≥ 150 cellules/µl.
- Outre le débalancement entre les taux d'EoS initiaux des essais METREX et METREO par rapport à ceux des essais BOREAS, NOTUS et MATINEE, l'analyse des caractéristiques initiales présentées révèle d'autres déséquilibres entre les essais. La proportion de patients ayant une atteinte très grave (VEMS post-bronchodilatateur < 30 %), ainsi que celle des patients qui utilisaient une haute dose de CSI (soit une dose de propionate de fluticasone de ≥ 500 µg par jour ou l'équivalent), était plus élevée dans les essais portant sur le mépolizumab que dans ceux portant sur le dupilumab. De plus, comparativement aux valeurs initiales de SGRQ et de VEMS observées dans les essais portant sur le dupilumab, les patients traités par le mépolizumab semble présenter une plus grande détérioration de la qualité de vie et une atteinte respiratoire plus importante.
- Bien que les définitions des paramètres d'évaluation étaient les mêmes pour toutes les études, la durée du suivi était différente pour l'essai MATINEE (jusqu'à 104 semaines) par rapport à celle des autres essais (52 semaines). De plus, la pandémie de COVID-19, survenue pendant la réalisation des essais BOREAS, NOTUS et MATINEE, a pu

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).

affecter la collecte des données d'EAMPOC, ce qui n'était pas le cas avec les études METREX et METREO, qui se sont conclues en 2017.

L'analyse statistique a été réalisée selon la méthode de Bucher et repose sur le fait que les études incluses ont un comparateur commun, soit le placebo en ajout à la trithérapie inhalée. Cependant, la composition de la trithérapie inhalée diffère selon les essais : 100 % des patients des essais portant sur le mépolizumab étaient réputés recevoir une haute dose de CSI, alors que c'était le cas pour environ 28 % des patients des essais portant sur le dupilumab. La méthode de Bucher est adéquate si, à l'exception des interventions, les différentes comparaisons sont similaires, ce qui n'est pas le cas pour cette analyse. Il y a un risque élevé de biais en raison de débalancements dans certaines caractéristiques initiales des patients et valeurs initiales des paramètres d'intérêt, dans la composition du traitement d'entretien (trithérapie inhalée) et du placebo. L'intégration de données partielles (MATINEE) ou de données provenant d'une population non représentative de l'indication demandée (METREX) sont d'autres sources de biais.

En dépit de ces incertitudes, les résultats de l'analyse principale qui compare les données des essais BOREAS et NOTUS à celles de la population de MATINEE ayant eu un suivi d'une durée fixe de 52 semaines (n = 345) et du sous-groupe de patients de l'essai METREX ayant un taux d'EoS initial ≥ 150 cellules/µL, montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le dupilumab et le mépolizumab sur la réduction du taux d'EAMPOC modéré à grave. Ces résultats sont appuyés par ceux d'analyses de sensibilité comparant les données des essais BOREAS et NOTUS à ceux de l'essai MATINEE seulement.

Les analyses des paramètres d'évaluation secondaires portant sur le taux d'EAMPOC grave, la variation du VEMS ou la proportion de patients ayant obtenu une amélioration significative des scores E-RS:COPD et SGRQ n'ont pas montré de différence significative entre le dupilumab et le mépolizumab.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du mépolizumab, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients, soit l'Association pulmonaire du Québec (APQ) et la Lung Health Foundation (LFH). 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 par l'AQP proviennent notamment de témoignages de patients atteints de MPOC ainsi que de cliniciens et professionnels associés à l'APQ. Leur nombre n'est pas précisé. Quant aux informations transmises par la LHF, celles-ci proviennent des réponses de 35 patients atteints de MPOC ayant rempli un sondage en ligne ainsi que de celles de 7 patients et de 1 proche aidant ayant eu des rencontres virtuelles avec un éducateur respiratoire certifié ou un entretien téléphonique.

Ces témoignages décrivent les nombreuses conséquences physiques et émotionnelles de la MPOC ainsi que ses répercussions sur la qualité de vie des patients et de leurs proches, sur leur travail, sur leurs relations interpersonnelles et leurs loisirs, sur leur capacité à faire de l'activité physique et sur leur sommeil. L'essoufflement et la fatigue peuvent limiter leur capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne, à sortir de leur domicile, à occuper un emploi ou à maintenir une conversation normale. Certains patients rapportent ressentir de l'anxiété et de la gêne en raison de ces symptômes ainsi que de leur toux chronique, ce qui les amène à s'isoler et à éviter les interactions sociales. Les limitations physiques et l'augmentation progressive des besoins d'assistance peuvent nuire aux relations familiales ou amicales, entraîner des symptômes dépressifs et diminuer l'estime personnelle des patients.

Les membres de la famille du patient ainsi que leurs proches sont aussi touchés par la MPOC. C'est une cause d'absentéisme pour les proches aidants qui accompagnent les personnes atteintes aux rendez-vous médicaux ou lors des hospitalisations dues aux EAMPOC. La maladie peut bouleverser les rôles et les responsabilités familiales et créer du ressentiment.

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).

Bien que l'utilisation de traitements inhalés permette d'atténuer certains symptômes, les répondants rapportent qu'une insatisfaction persiste en raison des effets indésirables associés à ces médicaments, de symptômes résiduels incommodants et de la venue de nouvelles EAMPOC. Interrogés sur leurs attentes concernant Nucala[MC], les répondants mentionnent un besoin de traitement efficace, accessible et facile à utiliser, qui diminuerait leurs symptômes ainsi que la fréquence des EAMPOC et améliorerait leur qualité de vie.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Dans sa communication, l'AQPP souligne que puisque le mépolizumab est administré par voie sous-cutané, plusieurs patients recevront ce médicament par le biais de leur pharmacie communautaire. Un circuit de distribution ouvert, préservant le libre choix du patient, est important. La communication souligne également que les pharmaciens jouent un rôle clé dans le repérage des patients, l'enseignement de la technique d'injection et la surveillance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.

Prise en charge et besoin de santé

Les cliniciens consultés insistent sur le caractère dégénératif et irréversible de la MPOC qui, en dépit des options thérapeutiques actuelles, constitue un lourd fardeau sur la santé des patients québécois ainsi que sur le système de santé et de services sociaux. La prise en charge de cette maladie chronique repose sur de nombreuses interventions pharmacologiques et non pharmacologiques qui requièrent la mobilisation de plusieurs ressources en santé. En raison du caractère chronique et évolutif de cette maladie, les patients ont besoin d'un suivi régulier afin de maintenir une gestion adéquate de leurs symptômes et de prévenir les EAMPOC.

Ils rappellent que la trithérapie inhalée est réservée aux patients ayant une atteinte grave ainsi qu'un haut risque d'EAMPOC et que les options de traitement subséquentes sont peu nombreuses. Si le risque d'EAMPOC demeure élevé malgré une trithérapie inhalée, il est possible de changer les composantes de la trithérapie et d'essayer différentes molécules. Certains patients pourraient bénéficier d'une thérapie d'appoint comme la N-acétylcystéine (Mucomyst[MC]), le roflumilast (Daxas[MC]), qui n'est pas remboursé, ou l'azithromycine sous forme de traitement prophylactique de longue durée qui est une option pratique efficace et peu coûteuse. Cependant, ces médicaments ne s'adressent pas à tous les patients, peuvent causer des effets indésirables importants et être difficiles à tolérer. Les agents biologiques comme le mépolizumab pourraient représenter des options supplémentaires, mais seulement chez les patients ayant un phénotype éosinophile, ce qui représente environ 20 % de la population à haut risque d'EAMPOC malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée.

Appréciation des études cliniques

Les cliniciens jugent que l'essai MATINEE a été conçu de façon adéquate et similaire à celle d'autres études portant sur des patients à ce stade de la maladie. Cependant, la pandémie de COVID-19 est survenue pendant l'étude, ce qui a compliqué le recrutement et le suivi des patients. De plus, en raison des mesures instaurées afin de freiner la propagation de la maladie, le taux annuel des EAMPOC durant la pandémie était plus faible qu'attendu. Les auteurs ont dû modifier le protocole de l'étude afin que ces problèmes ne compromettent pas sa réussite. Malgré l'augmentation de la période d'observation afin d'atténuer l'incidence de la réduction du nombre d'EAMPOC durant la période pandémique, les taux annualisés ajustés d'EAMPOC modérées et graves dans chacun des groupes étaient peu élevés, soit de 0,80 et de 1,01 dans les groupes assignés au mépolizumab et au placebo, respectivement, alors que sur la base des résultats de l'essai METREX, un taux annuel de 1,7 était attendu dans le groupe recevant le placebo. Ces données portent à croire que l'effet du mépolizumab a sans doute été sous-estimé. Dans l'ensemble, même si les cliniciens admettent que la qualité méthodologique de l'étude MATINEE est imparfaite, ils estiment que ça n'invalide pas les résultats.

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).

De plus, les cliniciens jugent que les auteurs ont ainsi fait preuve de transparence en présentant les résultats obtenus pour le taux d'EAMPOC graves. La distinction entre la survenue des EAMPOC modérées et des EAMPOC graves n'est habituellement pas précisée dans les résultats d'études semblables et les cliniciens sont d'avis que cette information leur permet de mieux apprécier les bénéfices du mépolizumab. Bien que l'analyse de ce paramètre soit de nature exploratoire, les résultats portent à croire que le mépolizumab permet également de réduire le risque d'incidence des EAMPOC graves.

La réduction des EAMPOC et de ses conséquences (par exemple, utilisation des corticostéroïdes systémiques, complications qui y sont associées, déclin accéléré de la fonction respiratoire) sont les principaux objectifs du traitement. Puisqu'il s'agit d'une maladie dégénérative et que les patients présentent déjà des dommages irréversibles, les cliniciens ne s'attendent pas à ce que le traitement améliore la capacité pulmonaire (VEMS) ainsi que les scores d'essoufflement et de qualité de vie.

Dans l'ensemble, les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'essai MATINEE appuient l'utilisation du mépolizumab chez les patients atteints de MPOC à haut risque d'exacerbations et présentant un phénotype éosinophile. Il représente une option supplémentaire et sécuritaire pour ces patients.

Ils soulignent également que le peu de succès rencontré avec le mépolizumab au cours des essais METREX et METREO ne doit pas être interprété défavorablement. Ces essais ont été conçus selon l'hypothèse que la valeur seuil définissant un phénotype éosinophile chez un patient asthmatique (soit ≥ 150 cellules/µl) était aussi pertinente chez les patients MPOC. Bien que les résultats de ces essais aient montré que ce n'était pas le cas, ils ont permis de cibler la population à laquelle le mépolizumab était plus adapté. À cet égard, les résultats de l'essai MATINEE, qui cible la population de patients ayant un taux d'EoS de ≥ 300 cellules/µL et qui montre une réduction du taux d'EAMPOC avec le mépolizumab, étaient attendus et ne font que confirmer la pertinence du seuil de ≥ 300 cellules/µL qui est représentatif d'un phénotype éosinophile en MPOC. Dans l'ensemble, les résultats de ces 3 études montrent qu'il y a une corrélation entre l'augmentation du taux d'EoS et la réduction du risque d'incidence d'EAMPOC modérée ou grave.

Quant à l'efficacité comparative du mépolizumab par rapport au dupilumab, les cliniciens sont d'avis qu'on ne peut comparer les résultats de l'essai MATINEE à ceux obtenus avec le dupilumab dans les essais BOREAS et NOTUS, car leurs populations sont différentes et puisqu'ils n'ont pas le même mécanisme d'action, les marqueurs de l'inflammation T2 ont été utilisés afin d'apprécier leur efficacité ne sont pas les mêmes. En outre, les cliniciens estiment que ces médicaments ne s'adressent pas aux mêmes populations et que de meilleurs résultats peuvent être attendus avec l'un ou l'autre de ces traitements en sélectionnant mieux les patients auxquels ils sont prescrits.

L'appréciation portée sur la valeur thérapeutique par les membres du CDP – RA 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.

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).

Justesse du prix

Le tableau ci-dessous fait état des coûts d'acquisition du mépolizumab.

Coût d'acquisition du mépolizumab

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année[c]
Mépolizumab, Sol. Inj. S.C. Nucala[MC]	100 mg aux 4 semaines	1 938,46 $/seringue ou stylo de 100 mg/ml (1 ml)	25 200 $

Légende : Sol. Inj. S.C. : solution pour injection sous-cutanée.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit.

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. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il est à noter qu'il 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 BALA et d'un AMLA en 1 ou plusieurs dispositifs. Le coût d'acquisition annuel total de l'ensemble des trithérapies varie de 848 à 2 212 $.

De plus, il est à noter que le dupilumab a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS, en décembre 2025, de refus d'inscription sur l'ensemble des aspects, pour son utilisation comme traitement d'entretien d'appoint chez les adultes atteints de la MPOC caractérisée par un phénotype éosinophile et qui n'est pas maîtrisée de façon adéquate par l'utilisation d'une trithérapie inhalée (INESSS 2025a). La ministre a sursis à sa décision. Son coût d'acquisition est de 24 397 $ par année.

Rapport entre le coût et l'efficacité

L'évaluation de l'efficience du mépolizumab par l'INESSS repose sur une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate.

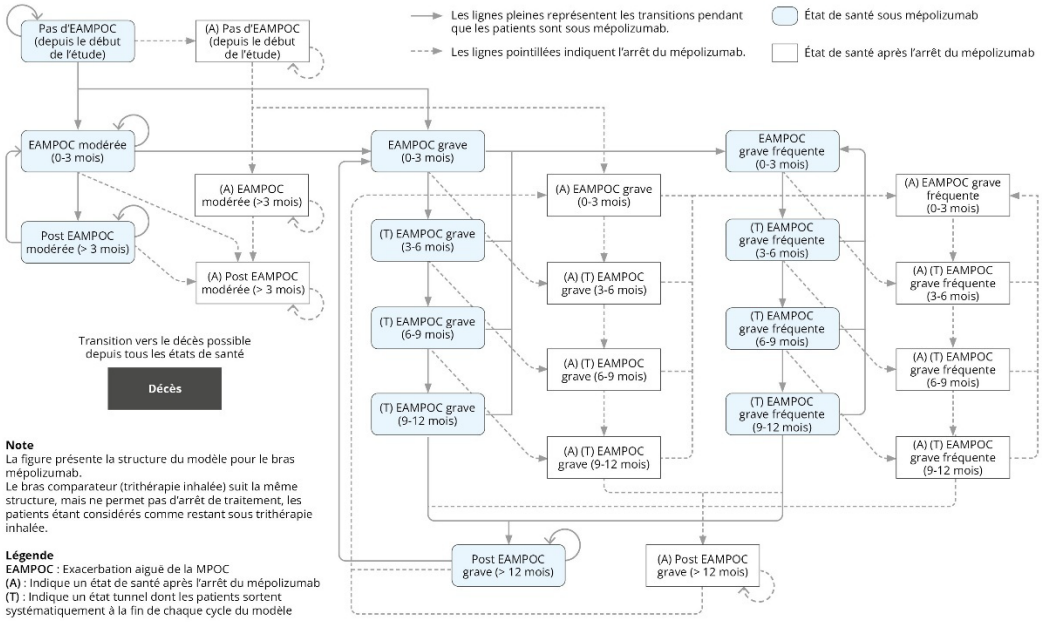
L'Institut a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité différentiel (RCUD). Notamment, un bénéfice sur la survie en faveur du mépolizumab en ajout à la trithérapie inhalée, comparativement à la trithérapie inhalée seule, est présumé dans l'analyse du fabricant. Ce bénéfice repose sur l'hypothèse que le mépolizumab réduirait le taux annualisé d'EAMPOC graves et, par conséquent, la mortalité. Cependant, il n'est pas appuyé par les données soumises. De plus, les données utilisées pour caractériser la mortalité présentent un problème de validité externe. Afin de traduire l'incertitude portant sur ce paramètre, 2 scénarios ont été réalisés par l'INESSS :

- Scénario de référence : Le bénéfice de survie en faveur du mépolizumab est retiré.
- Scénario exploratoire : Le bénéfice de survie en faveur du mépolizumab découlant de la réduction des événements observés dans l'essai MATINEE est retenu.

Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites et incertitudes 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).

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
Population ciblée	Adultes présentant une MPOC à phénotype éosinophile et un risque d'EAMPOC malgré une trithérapie inhalée optimisée
Traitements comparés	Mépolizumab en ajout à la trithérapie inhalée comparativement à la trithérapie inhalée seule
Perspective de l'analyse retenue	Système public de santé et de services sociaux (SSSS)
Horizon temporel et taux d'actualisation (coûts et effets de santé)	10 ans et 1,5 %
Modélisation	**Représentation adaptée du modèle de Markov soumis** 
Principales sources des données cliniques	Efficacité et innocuité : ▪ MATINEE (Sciurba 2025) ▪ METREO (Pavord 2021) ▪ METREX (Pavord 2017) ▪ IMPACT (Lipson 2018) ▪ ECLIPSE (Vestbo 2008) ▪ Hoogendoorn 2011 Utilité : ▪ MATINEE ▪ Analyses EQ-5D (MATINEE, METREX, METREO et IMPACT)
Principaux coûts considérés	▪ Acquisition et d'administration des médicaments ▪ Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste ▪ Suivi clinique de l'état de santé du patient ▪ Hospitalisation et visites à l'urgence

Légende : EAMPOC : exacerbation aiguë de la MPOC ; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique.

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 modifications effectuées par l'INESSS

- Horizon temporel : Compte tenu des incertitudes entourant le maintien de l'efficacité du mépolizumab à long terme et en l'absence de gain de survie démontré, un horizon temporel de 10 ans est jugé adéquat pour couvrir l'ensemble des bénéfices attendus du traitement.
- Taux d'EAMPOC : Dans son modèle, le fabricant utilise les données des études METREX et METREO pour établir les taux annuels d'EAMPOC de référence sous le standard de soins ([redacted] pour les EAMPOC modérées et [redacted] pour les EAMPOC graves), auquel l'efficacité relative du traitement, calculée dans l'étude MATINEE, est appliquée. Cette approche génère, après 12 mois, un nombre plus élevé d'EAMPOC évitées que ce qui est observé dans l'étude MATINEE. En effet, les populations des études METREX et METREO diffèrent de celle ciblée dans le modèle. L'INESSS a donc retenu les données issues de l'analyse combinant les essais cliniques MATINEE, METREX, METREO, IMPACT (Lipson 2018) et ECLIPSE (Vestbo 2008), celles-ci étant les plus concordantes avec les résultats de l'étude MATINEE et améliorant ainsi la cohérence entre les intrants et le paramètre d'efficacité appliqué ([redacted] pour les EAMPOC modérées et [redacted] pour les EAMPOC graves). De plus, l'INESSS n'a pas non plus retenu que les taux observés dans MATINEE en raison du fait que ceux-ci sont influencés par la baisse générale des EAMPOC durant la pandémie COVID-19.
- Risque de décès : Le fabricant a retenu, dans son modèle, un risque de décès distinct pour la MPOC et un autre pour les EAMPOC graves. Dans son scénario de référence, l'INESSS a combiné ces 2 risques afin d'éviter qu'un gain de survie soit généré en raison d'une réduction d'EAMPOC graves tout en conservant l'espérance de vie attendue chez cette population. En d'autres mots, l'INESSS a retiré le risque de décès associé spécialement aux EAMPOC graves et a ajusté à la hausse le risque de décès lié à la MPOC.

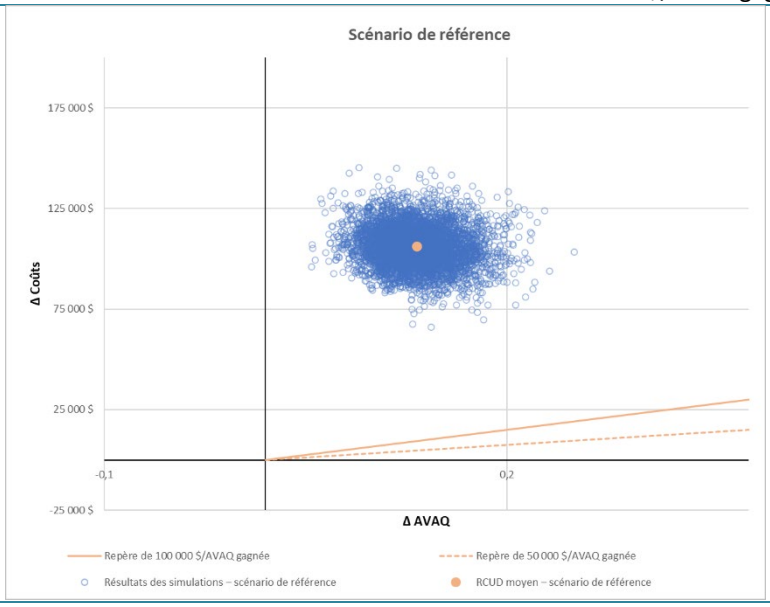
Principales limites et incertitudes relevées par l'INESSS

- Rapport standardisé de mortalité par épisode d'EAMPOC grave : Le rapport standardisé de mortalité associé à un épisode d'EAMPOC grave utilisé dans l'analyse du fabricant provient d'une méta-analyse publiée en 2011 (Hoogendoorn). De plus, la source avec la taille d'échantillon le plus importante qui alimente cette estimation est l'étude de McGhan (2007), fondée sur des données recueillies entre 1999 et 2003. L'INESSS questionne l'applicabilité de ces données au contexte de soins actuel. Un rapport standardisé de mortalité surestimé pourrait conduire à une sous-estimation du ratio coût-utilité différentiel (RCUD). L'INESSS n'a pas repéré de données plus récentes au cours de son évaluation. Il a donc retenu cette valeur dans son scénario exploratoire.
- Hospitalisations : Bien que les taux annualisés ajustés des EAMPOC ayant nécessité une visite à l'urgence ou une hospitalisation étaient numériquement moins élevés dans le groupe assigné au mépolizumab, des données exploratoires de MATINEE indiquent que les patients de ce groupe auraient eu [redacted] que celles dans le groupe recevant la trithérapie inhalée seule. Il est plausible que cette limite entraîne une sous-estimation des RCUD présentés.

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).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le mépolizumab en ajout à la trithérapie inhalée comparativement à la trithérapie inhalée seule pour le traitement d'entretien de la MPOC chez les patients adultes présentant un phénotype éosinophile

	AVG	AVAQ	Coût ($)	RCUD ($/AVAQ gagnée)
FABRICANT – SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE[a]				
MÉPOLIZUMAB EN AJOUT À LA TRITHÉRAPIE INHALÉE	7,97	5,54	174 403	
TRITHÉRAPIE INHALÉE SEULE	6,59	4,53	65 203	
DIFFÉRENTIEL	1,39	1,02	109 200	107 456
INESSS - SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE[a,b,c]				
MÉPOLIZUMAB EN AJOUT À LA TRITHÉRAPIE INHALÉE	7,62	5,32	170 830	
TRITHÉRAPIE INHALÉE SEULE	7,62	5,23	64 655	
DIFFÉRENTIEL	0,000	0,094	106 176	1 130 067[d,e]
INESSS - SCÉNARIO EXPLORATOIRE[a,b,c]				
MÉPOLIZUMAB EN AJOUT À LA TRITHÉRAPIE INHALÉE	6,97	4,91	156 811	
TRITHÉRAPIE INHALÉE SEULE	6,25	4,35	42 428	
DIFFÉRENTIEL	0,722	0,562	114 383	203 536[d,e]
Pour atteindre les RCUD ci-dessous, le prix de vente garanti du mépolizumab doit être réduit d'au moins :				
Scénario de référence				
50 000 $/AVAQ gagnée				79 %
100 000 $/AVAQ gagnée				75 %
Scénario exploratoire				
50 000 $/AVAQ gagnée				69 %
100 000 $/AVAQ gagnée				46 %



Légende : AVAQ : années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité ; AVG : années de vie gagnées ; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique ; RCUD : ratio coût-utilité différentiel.

a Afin d'alléger la présentation des résultats, les résultats autres que les coûts ont été arrondis à la 2e décimale. Pour faciliter la reproductibilité des résultats, ceux inférieurs à 1 ont été arrondis à la 3e décimale.

b Analyse probabiliste qui repose sur 5 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité propres à chacun des paramètres de l'analyse.

c D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées aux scénarios de l'INESSS comparativement à celui du fabricant, notamment quant aux coûts d'acquisition des traitements et aux taux d'arrêt du mépolizumab après 1 an.

d L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le RCUD obtenu selon une approche déterministe est de 1 127 939 $/AVAQ gagnée pour le scénario de référence.

e La probabilité que le RCUD soit inférieur ou égal à 50 000 $ et à 100 000 $/AVAQ gagnée est nulle pour le scénario de référence.

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).

Comparaison avec le dupilumab en ajout à une trithérapie inhalée

L'INESSS souligne que les résultats des analyses pharmacoéconomiques réalisées pour le mépolizumab et le dupilumab présentent certains écarts, lesquels découlent vraisemblablement de différences méthodologiques et de choix de paramètres propres à chacun des modèles pharmacoéconomiques. Malgré ces écarts, les résultats d'une comparaison indirecte ne semblent pas démontrer de différence significative entre le mépolizumab et le dupilumab sur la réduction des EAMPOC. À titre informatif, le coût d'acquisition annuel du mépolizumab est plus élevé que celui du dupilumab (+802,6 $, +3,2 %). De plus, il est important de mentionner que le dupilumab a été jugé non efficient lors de son évaluation pour cette indication. Lors de son évaluation, pour le scénario dans lequel le bénéfice de survie a été retiré, une baisse d'au moins 93 et 90 % de son prix de vente garanti devait 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

Chez les patients à haut risque d'EAMPOC malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée, le mépolizumab pourraient constituer une option de traitement pour ceux ayant un phénotype éosinophile et qui, selon les cliniciens, représentent environ 20 % de cette population. En réduisant le nombre d'EAMPOC modérées ou graves, le mépolizumab pourrait contribuer à diminuer la fréquence des consultations médicales en situation d'urgence et des hospitalisations, ainsi que le recours aux corticostéroïdes systémiques, qui sont associés à des effets indésirables graves.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant évaluant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement du mépolizumab en vue de traiter les patients atteints de MPOC présentant un phénotype éosinophile et qui sont à haut risque d'EAMPOC malgré l'utilisation d'une trithérapie inhalée a été appréciée par l'INESSS. 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 de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted]	10 982, 11 285 et 11 596[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition du marché actuel (sur 3 ans) : Trithérapie inhalée	[redacted] %	100 %
Parts de marché attendues du mépolizumab (sur 3 ans)	[redacted] %	6 %, 11,9 % et 17,8 % (+ 20 %)
Principale provenance de ces parts de marché	En ajout à la trithérapie inhalée	
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans) Mépolizumab + trithérapie inhalée Trithérapie inhalée	 [redacted] $ [redacted] $	 75 522 $ s. o.[b]

Légende : s. o. : sans objet.

a Le nombre annuel de personnes admissibles au traitement a été calculé à partir de valeurs issues de la documentation scientifique, notamment en ce qui concerne les proportions de patients recevant une trithérapie, dont la maladie n'est pas contrôlée et ayant un taux d'éosinophiles sanguins élevé, puis validé à partir de données de facturation de la RAMQ.

b À des fins de simplification, les coûts associés à la trithérapie inhalée n'ont pas été calculés, puisque le mépolizumab est un traitement d'appoint à cette dernière et il n'est pas attendu qu'il la modifie.

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

- Population admissible au traitement : Certaines modifications ont été apportées relativement aux hypothèses retenues pour estimer la population admissible, notamment en ce qui a trait à la proportion de la population atteinte de la MPOC (4,4 % chez les patients de 35-64 ans et 20 % chez les patients de 65 ans et plus), ainsi qu'à la proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments (RPAM). L'INESSS a estimé un taux de couverture par le RPAM d'environ 41 % pour la population âgée de 35 à 64 ans et d'environ 90 % pour la population âge de 65 ans et plus. Par ailleurs, l'INESSS a retenu la valeur du fabricant ([redacted] %) pour la proportion de patients dont la maladie n'est pas contrôlée malgré l'utilisation d'une trithérapie.
- Coût de traitement et facteurs influençant ce coût : Le fabricant inclut le coût d'administration dans son coût moyen de traitement, alors que l'INESSS ne le prend pas en considération.

Principale limite relevée par l'INESSS

Chevauchement MPOC-asthme : Une proportion de patients atteints de MPOC présente également des caractéristiques d'asthme (Mekov 2021). Selon les cliniciens consultés, certains patients reçoivent déjà le mépolizumab en raison de la présence de caractéristiques d'asthme et satisfont ainsi au critère de remboursement pour l'asthme éosinophilique grave. Par conséquent, l'impact budgétaire présenté pourrait être surestimé.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement du mépolizumab sur les *Listes de médicaments* pour le traitement d'entretien de la MPOC non contrôlée par une trithérapie inhalée chez les patients adultes présentant un phénotype éosinophile

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Impact brut[a,b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Impact net[c]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS	Nombre de personnes	659	1 343	2 064	2 064[d]
	Impact brut[a,b,e]	16 587 639 $	33 806 515 $	51 961 310 $	102 355 464 $
	Impact net[c]	17 113 418 $	34 878 081 $	53 608 328 $	105 599 827 $
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		84 343 888 $
			Scénario supérieur[f]		126 719 792 $

Légende : MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique.

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 une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent en assumer une partie à l'amorce du traitement ou 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.

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 proportion inférieure de patients dont la maladie n'est pas contrôlée (50 %).

f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation des parts de marché de 20 % (7,2 %, 14,28 % et 21,36 % sur 3 ans).

Retour à la recommandation

Retour aux principaux constats et incertitudes

Retour à la délibération

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 RÉFÉRENCES UTILISÉES

Association pulmonaire du Québec (APQ). MPOC, emphysème et bronchite. Révision décembre 2024. [En ligne. Page consultée le 8 décembre 2025.] Disponible à : https://poumonquebec.ca/maladies/mpoc/

Bafadhel M, Criner GJ, Min J, et coll. P1380. Mepolizumab efficacy is durable up to 104 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from the MATINEE phase III randomized controlled trial. Affiche présentée à l'American Thoracic Society Conference; 18-21 mai, 2025; San Francisco, CA, É.-U.

Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et coll. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med 2011;184(6):662-71.

Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol 2018;18(7):454-66.

Beech A, Higham A, Booth S, et coll. Type 2 inflammation in COPD: Is it just asthma? Breathe (Sheff) 2024;20(3):230229.

Bogart M, Bengtson LGS, Johnson MG, et coll. Outcomes following initiation of triple therapy with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus multiple-inhaler triple therapy among medicare advantage with part D beneficiaries and those commercially enrolled for health care insurance in the United States. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2024;19:97-110.

Bogart M, Stanford RH, Laliberté F, et coll. Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019;14:343-52.

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.

Celli BR et MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23(6):932-46.

Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. Copd 2005;2(1):111-24.

dos Santos NCD, Miravitlles 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.

Flynn CA, McAuley HJC, Elneima O, et coll. Mepolizumab for COPD with Eosinophilic Phenotype following Hospitalization. NEJM Evid 2025;4(6):EVIDoa2500012.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (2026 Report). © 2025, 2026 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Disponible à : https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/12/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_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.

Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, et coll. Case fatality of COPD exacerbations: A meta-analysis and statistical modelling approach. Eur Respir J 2010;37(3):508-15.

Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Séjours hospitaliers au Canada, 2023-2024. 20 février 2025. [En ligne. Page consultée le 8 décembre 2025.] Disponible à : https://www.cihi.ca/fr/sejours-hospitaliers-au-canada-2023-2024

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). L'Indicateur de santé publique : Prévalence de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Institut national de santé publique du Québec. Dernière mise à jour : 29 juillet 2025. [En ligne. Page consultée le 8 décembre 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 8 décembre 2025.] Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/daxas-1060.html

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 8 décembre 2025.] Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/daxas-1339.html

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).

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). Dupixent[MC] – Maladie pulmonaire obstructive chronique. Québec, Qc : INESSS;2025a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/D%C3%A9cembre_2025/Dupixent_MPOC_2025-11.pdf

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal – Maladie pulmonaire obstructive chronique (Septembre 2025). Québec, Qc : INESSS;2025b. Disponible à : https://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). 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). Maladie pulmonaire obstructive chronique : Repérage, diagnostic, usage optimal des médicaments et des dispositifs d'inhalation, et prise en charge globale. Septembre 2025. Québec, Qc : INESSS;2025c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_MPOC_GN.pdf

Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD 2005;2(1):75-9.

Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et coll. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: A prospective analysis. Lancet Respir Med 2014;2(3):195-203.

Lam GY, Wen C, Ronksley PE, et coll. Impact of COVID-19 Pandemic on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Healthcare Use, Exacerbations, and Mortality: A Population Study. Ann Am Thorac Soc 2024;21(9):1281-8.

Leidy NK, Bushnell DM, Thach C, et coll. Interpreting Evaluating Respiratory Symptoms™ in COPD diary scores in clinical trials: terminology, methods, and recommendations. Chronic Obstr Pulm Dis 2022;9(4):576-90.

Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et coll. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med 2018;378(18):1671-80.

McGhan R, Radcliff T, Fish R, et coll. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. Chest 2007;132(6):1748-55.

Meguro M, Barley EA, Spencer S, et coll. Development and Validation of an Improved, COPD-Specific Version of the St. George Respiratory Questionnaire. Chest 2007;132(2):456-63.

Mekov E, Nuñez A, Sin DD, et coll. Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:1783-99.

Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, et coll. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: A retrospective observational cohort study. BMJ Open 2014;4(12):e006171.

Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et coll. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2017;377(17):1613-29.

Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, et coll. Mepolizumab for Eosinophil-Associated COPD: Analysis of METREX and METREO. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:1755-70.

Regard L, Lazureanu PC, Pascal B, et coll. Efficacité et toxicité de la corticothérapie en cures courtes dans les pathologies bronchiques chroniques. Rev Mal Respir 2024;41(9):696-712.

Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, et coll. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2018;198(4):464-71.

Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006;1(1):39-47.

Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, et coll. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. N Engl J Med 2025;392(17):1710-20.

Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et coll. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J 2014;44(6):1697-700.

Steer J, Norman EM, Afolabi OA, et coll. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. Thorax 2012;67(2):117-21.

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).

Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: Severe exacerbations and mortality. Thorax 2012;67(11):957-63.

Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, et coll. High eosinophil counts predict decline in FEV_1: 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.

Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et coll. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). Eur Respir J 2008;31(4):869-73.

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):2037-47.e10.

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).

ANNEXE

ENGLISH VERSION OF THE PROPOSED RECOGNIZED INDICATION

Generic name: Mepolizumab

Recognized indication for reimbursement on the *List of Medications* of the Public Prescription Drug Insurance Plan and for the *Establishments Drug List*

♦ for maintenance treatment of moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in adults:

- with a blood eosinophil count of at least 300 cells/microlitre (0.30×10^9/L) before treatment initiation; and
- having had at least two moderate exacerbations or at least one severe exacerbation of disease symptoms in the past year, despite daily use of optimal maintenance treatment for COPD.

A moderate exacerbation is defined as a sustained and repeated worsening of symptoms requiring the addition of systemic corticosteroids and/or antibiotics. An exacerbation is considered severe if, in addition to these elements, an unscheduled medical visit or hospitalization is required. Optimal maintenance treatment is inhaled triple therapy consisting of an inhaled corticosteroid (ICS), a long-acting β_2-agonist (LABA) and a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), or inhaled dual therapy (LABA/LAMA) if ICS are contraindicated.

When requesting continuation of treatment, the prescriber must provide information making it possible to establish the beneficial effects since initiation, such as a reduction or no increase in the frequency or severity of exacerbations.

The maximum duration of each authorization is 12 months.

Authorizations are given for a maximum dose of 100 mg every 4 weeks.

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).