

TALTZ^{MC} – Spondylite ankylosante

Avis transmis à la ministre en mai 2020

Marque de commerce : Taltz

Dénomination commune : Ixékizumab

Fabricant : Lilly

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue et stylo)

Teneur : 80 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Taltz^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale sur une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :
 - Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
 - le score au BASDAI;
 - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :
 - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
ou
 - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
ou
 - un retour au travail.

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

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.

Les autorisations pour l'ixékizumab sont données à raison d'une dose de 80 mg toutes les 4 semaines. Pour les patients qui ont reçu au préalable un anti-TNF α , une dose initiale de 160 mg peut être autorisée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine pro-inflammatoire. Il est notamment indiqué « pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante évolutive chez les adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement classique ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique. Actuellement, cinq agents biologiques, tous des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α), sont inscrits sur les listes à certaines conditions pour le traitement de la spondylite ankylosante, soit l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab pegol (Cimzia^{MC}), l'éta nercept (Brenzys^{MC}, Erelzi^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}) et l'infliximab (Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Taltz^{MC} par l'INESSS pour cette condition, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Les patients atteints de spondylite ankylosante peuvent être traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients qui n'ont pas un bon contrôle de la maladie après l'essai de deux AINS ou qui présentent une contre-indication à ceux-ci peuvent être traités par des anti-TNF α . Cependant, certains patients peuvent présenter une contre-indication, une intolérance ou une absence de réponse à ces agents, ou encore une perte d'efficacité au fil du temps. Il existe donc un besoin de nouvelles options thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études COAST-V (van der Heijde 2018) et COAST-W (Deodhar 2019), de même que des données de prolongation à 52 semaines de celles-ci (Dougados 2019), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

Les études COAST-V et COAST-W sont des essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab chez des patients atteints de spondylite ankylosante. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de spondylite ankylosante axiale documentée par radiographie selon les critères de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Les sujets participant à l'étude COAST-V ne devaient pas avoir utilisé d'anti-TNF α , alors que ceux inclus dans COAST-W devaient avoir été traités antérieurement par un ou deux anti-TNF α . Les patients ont été répartis pour recevoir soit :

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

- l'ixékizumab 160 mg ou 80 mg à la semaine 0 (répartis selon un ratio 1:1), puis 80 mg toutes les deux semaines;
- l'ixékizumab 160 mg ou 80 mg à la semaine 0 (répartis selon un ratio 1:1), puis 80 mg toutes les quatre semaines;
- l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines (COAST-V seulement);
- un placebo toutes les deux semaines.

À la semaine 16, les sujets des groupes placebo et adalimumab ont été à nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir de l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 ou 4 semaines jusqu'à la semaine 52. Les patients provenant du groupe adalimumab ont reçu une dose initiale de 160 mg d'ixékizumab, alors que ceux provenant des groupes placebo ont reçu une dose initiale de 80 mg.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse ASAS40 à la semaine 16. Il s'agit d'un critère composite de l'ASAS qui signifie une amélioration absolue d'au moins 2 unités sur une échelle de 10 et une amélioration de 40 % ou plus dans au moins 3 des 4 domaines évalués, sans détérioration dans le domaine résiduel. Une analyse statistique hiérarchique a été réalisée. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant, sauf ceux du groupe recevant l'ixékizumab administré toutes les deux semaines puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada.

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

Principaux résultats d'efficacité des études COAST-V et COAST-W (van der Heijde 2018, Deodhar 2019 et Dougados 2019)

| Paramètre d'efficacité | COAST-V | | | COAST-W | |
|--|--|--|---------------------|--|----------------------|
| | Ixékizumab 80 mg ^a (n = 81) | Adalimumab 40 mg ^b (n = 90) | Placebo (n = 87) | Ixékizumab 80 mg ^a (n = 114) | Placebo (n = 104) |
| Réponse ASAS40 ^{c,d} | | | | | |
| Semaine 16 | 48 %; p < 0,0001 ^e | 36 %; p = 0,0053 ^e | 18 % | 25,4 %; p < 0,05 ^e | 12,5 % |
| Semaine 52 | 53 % | s. o. | s. o. | 34 % | s. o. |
| Réponse ASAS20 ^{c,f} | | | | | |
| Semaine 16 | 64 %; p = 0,0015 ^e | 59 %; p = 0,0075 ^e | 40 % | 48,2 %; p < 0,01 ^e | 29,8 % |
| Semaine 52 | 65 % | s. o. | s. o. | 53 % | s. o. |
| Réponse BASDAI50 ^{c,g} | | | | | |
| Semaine 16 | 42 %; p = 0,0003 ^e | 32 %; p = 0,0119 ^e | 17 % | 21,9 %; p = 0,015 ^{e,h} | 9,6 % |
| Semaine 52 | 49,4 % | s. o. | s. o. | 27,2 % | s. o. |
| Variation du score BASDAI ^{g,i} | | | | | |
| Semaine 16 | -3,0 | s. o. | s. o. | -2,2; p < 0,001 ^e | -0,9 |
| Semaine 52 | -3,3 | s. o. | s. o. | -2,4 | s. o. |
| Variation du score BASFI ^{i,j} | | | | | |
| Semaine 16 | -2,39; p < 0,0001 ^e | -2,14; p = 0,0012 ^e | -1,16 | -1,7; p < 0,001 ^e | -0,6 |
| Semaine 52 | -2,8 | s. o. | s. o. | -2,1 | s. o. |

IRM : Imagerie par résonance magnétique; s. o. : Sans objet.

- a Les résultats présentés sont une analyse groupée des patients ayant reçu une dose initiale de 80 mg ou 160 mg suivie d'une dose de 80 mg toutes les quatre semaines.
- b La dose de 40 mg est administrée toutes les deux semaines.
- c Résultats exprimés en pourcentage de patients.
- d La réponse ASAS40, critère composite de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASA), correspond à une amélioration absolue d'au moins 2 unités sur une échelle de 10 et de 40 % ou plus dans au moins 3 des 4 domaines évalués, sans détérioration dans le domaine résiduel.
- e Toutes les valeurs p rapportées sont exprimées en comparaison du placebo.
- f La réponse ASAS20 correspond à une amélioration absolue d'au moins 1 unité sur une échelle de 10 et de 20 % ou plus dans au moins 3 des 4 domaines évalués, sans une détérioration de 20 % ou plus dans le domaine résiduel.
- g *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) est un questionnaire qui permet d'évaluer l'activité de la maladie. Le score varie de 0 à 10 points, 10 reflétant l'activité maximale. Le BASDAI50 représente une amélioration d'au moins 50 % du score BASDAI par rapport à la valeur initiale.
- h Il s'agit d'un résultat exploratoire qui n'a pas été ajusté pour la multiplicité des analyses.
- i Variation par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.
- j *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) est un questionnaire qui permet d'évaluer l'état fonctionnel. Le score varie de 0 à 10 points, 10 reflétant l'activité maximale.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de ces études sont les suivants :

- Ces études sont de bonnes qualités méthodologiques. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont relativement comparables entre les groupes. À l'inclusion, les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α (COAST-V) avaient une concentration en protéines C réactives de 13,5 mg/l et une valeur moyenne du score *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) de 6,8 points. Pour ce qui est des patients expérimentés aux anti-TNF α (COAST-W), ils avaient une concentration en protéines C réactives de 17,7 mg/l et un score de 7,4 points au BASDAI. De plus parmi ce dernier groupe, 65,1 % avaient eu une réponse

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).

inadéquate à un anti-TNF α , 24,8 % avaient eu une réponse inadéquate à deux anti-TNF α et environ 10,2 % étaient intolérants aux anti-TNF α .

- En général, la population étudiée représente celle atteinte de spondylite ankylosante au Québec et présentant une activité de la maladie relativement élevée.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires clés sont jugés pertinents. L'utilisation de l'ASAS40 comme paramètre principal est considérée comme un très bon choix puisqu'il s'agit d'un critère d'évaluation plus exigeant que l'ASAS20 qui est usuellement utilisé dans les études portant sur la spondylite ankylosante.
- Le groupe adalimumab de l'étude COAST-V a été utilisé comme comparateur du placebo à des fins de validité interne seulement. Bien qu'une comparaison entre l'ixékizumab et l'adalimumab eût été souhaitable, la comparaison avec le placebo est tout de même acceptable.
- Les patients du groupe placebo de l'étude COAST-V ont tous reçu, à la semaine 16, une dose initiale d'ixékizumab de 160 mg, alors que cette dernière n'est pas recommandée dans la monographie de produit pour les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α . Toutefois, puisqu'il est peu probable que la dose de départ affecte l'efficacité du traitement à la semaine 52, il est raisonnable de considérer ces résultats.
- Les résultats des patients du groupe adalimumab qui ont transféré à l'ixékizumab à partir de la semaine 16 sont présentés de façon groupée, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas rapportés selon la posologie d'ixékizumab reçue, soit 80 mg toutes les 2 ou 4 semaines. Il en est de même pour les données concernant les sujets des groupes placebo. Puisque les deux posologies sont considérées comme ayant une efficacité similaire, l'analyse groupée est jugée acceptable dans ce contexte, bien que des analyses séparées auraient été préférables.
- Le taux d'abandon est jugé faible après 16 semaines de traitement et varie de 1 à 13 %. La très grande majorité des patients inclus dans la phase de prolongation l'ont complété jusqu'à 52 semaines, ce qui est satisfaisant.

Les résultats démontrent que l'ixékizumab est plus efficace que le placebo pour induire une réponse ASAS40 et ASAS20 après 16 semaines de traitement, autant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α que chez les patients les ayant expérimentés. Les mêmes constats sont retenus concernant les paramètres d'évaluation secondaires portant sur la fonctionnalité et l'activité de la maladie, tels que mesurés par le score *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) et le BASDAI. De plus, l'efficacité mesurée après 16 semaines de traitement se maintient ou s'améliore jusqu'à 52 semaines.

Par ailleurs, l'effet du traitement sur l'inflammation a été mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) pour le rachis et les articulations sacro-iliaques. Dans l'étude COAST-V, les variations du score Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), après 16 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale, sont les suivantes :

- Pour le rachis, la variation est de -11,02 points dans le groupe ixékizumab, comparativement à -1,51 point dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).
- Pour les articulations sacro-iliaques, la variation est de -3,97 points dans le groupe ixékizumab, comparativement à 0,92 point dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Ces résultats indiquent que l'ixékizumab permet de diminuer l'inflammation à l'IRM concernant le rachis et les articulations sacro-iliaques chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α . Des données

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'imagerie à 52 semaines indiquent que les bénéfices se maintiennent au fil du temps dans les deux régions évaluées.

Dans l'étude COAST-W, les variations du score SPARCC, après 16 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale, sont les suivantes :

- Pour le rachis, la variation est de -3,0 points dans le groupe ixékizumab, comparativement à 3,3 points dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Ces résultats indiquent que l'ixékizumab permet de diminuer l'inflammation à l'IRM en ce qui concerne le rachis chez les patients traités antérieurement par au moins un anti-TNF α . Il est à noter qu'aucune donnée IRM n'est disponible à 16 semaines pour les articulations sacro-iliaques. De plus, aucune donnée à long terme n'est disponible pour cette population. Par contre, l'absence de ces données n'est pas considérée comme problématique par les experts, puisque les résultats disponibles de l'étude COAST-V sont rassurants sur la capacité de l'ixékizumab à diminuer l'inflammation observée à l'IRM.

Par ailleurs, les données portant sur les patients des groupes placebo ayant transféré à l'ixékizumab à la semaine 16 indiquent une amélioration numérique de tous les paramètres à la semaine 52. Pour ce qui est des patients du groupe adalimumab ayant reçu de l'ixékizumab à partir de la semaine 16, les résultats s'améliorent ou se maintiennent à long terme.

Des analyses non publiées ont été réalisées selon la dose initiale d'ixékizumab reçue. Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence entre les groupes ayant reçu une dose de départ de 80 ou 160 mg après 16 semaines de traitement, et ce, pour tous les paramètres d'évaluation retenus. Dans ce contexte, il est donc acceptable que l'analyse des données ait été faite en combinant ces deux groupes.

Innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'ixékizumab incluent les nasopharyngites, les infections des voies respiratoires supérieures et les réactions au site d'injection. Il est à noter que peu de réactions allergiques ou d'hypersensibilité ont été rapportées. Par ailleurs, les effets indésirables graves étaient peu fréquents et 5 % ou moins des patients ont abandonné l'utilisation de l'ixékizumab à cause d'un effet indésirable. Peu de patients ont développé des anticorps dirigés contre l'ixékizumab et seulement un faible pourcentage de ceux-ci sont neutralisants. Le profil d'innocuité de l'ixékizumab est considéré comme acceptable et similaire à celui observé lors de son usage pour d'autres conditions médicales.

Comparaison avec d'autres agents biologiques

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer notamment l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab à celles d'autres agents biologiques pour le traitement de la spondylite ankylosante. Les études sélectionnées portent sur l'adalimumab, le certolizumab pegol, l'étanercept, le golimumab, l'infliximab et le sécukinumab. Parmi ces comparateurs, le sécukinumab ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition; l'INESSS n'a pas reconnu sa valeur thérapeutique dans le passé. Cette méta-analyse inclut les résultats de 11 études portant sur les médicaments faisant l'objet de l'analyse. Les paramètres analysés incluent la réponse ASAS20 et ASAS40 ainsi que la variation du score BASFI et BASDAI, de même que les effets indésirables. La méta-analyse présente deux analyses

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 d'efficacité : la première porte sur les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques, alors que la deuxième porte sur les patients ayant déjà été traités par ceux-ci.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents.
- L'analyse portant sur les patients ayant déjà été traités par des agents biologiques ne peut être retenue, puisqu'elle ne compare que l'ixékizumab au sécukinumab, un médicament non inscrit sur les listes.
- Des sources d'hétérogénéité pouvant affecter la validité interne de la méta-analyse ont été soulignées, notamment en ce qui concerne les populations incluses et le moment de mesure des paramètres.
- Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées, principalement en retirant différentes études, ce qui a été jugé adéquat.
- Les analyses qui comparent l'ixékizumab au certolizumab pegol et à l'infliximab ont été faites seulement en analyse de sensibilité à cause notamment de l'hétérogénéité présente, ce qui est acceptable.

Les résultats de l'analyse portant sur les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique indiquent que l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab sont similaires, entre autres, à celles de l'adalimumab, de l'éta nercept et du golimumab. Dans le passé, l'INESSS a reconnu que les différents anti-TNF α ont une efficacité et une innocuité comparables pour le traitement de la spondylite ankylosante, ce qui est cohérent avec ce qui est observé dans la pratique clinique. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab pourraient être considérées comme similaires à celles des anti-TNF α chez les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre commune de la société de l'arthrite et de la *Canadian Arthritis Patient Alliance*. Les informations soumises à l'INESSS proviennent de sondages réalisés auprès d'une soixantaine de Canadiens souffrant de spondylite ankylosante. Il est à mentionner qu'aucun répondant n'a déjà été traité à l'ixékizumab.

Ces associations font état des nombreuses conséquences de la maladie sur la vie quotidienne des patients, dont la douleur aux articulations, les problèmes de mobilité et les problèmes de sommeil. Celles-ci peuvent affecter le travail, les voyages, les sports et les activités de la vie quotidienne, notamment s'habiller, faire le ménage ou cuisiner. De plus la maladie peut conduire à de la fatigue débilitante, à la dépression, à l'absentéisme au travail et à l'isolement social.

Les patients veulent avoir un traitement qui pourra améliorer leur qualité de vie. Cependant, cet objectif peut être difficile à atteindre pour certains qui doivent essayer différents médicaments. Les traitements entraînent parfois des effets indésirables qui limitent leur utilisation. Toutefois, environ 66 % des répondants ont mentionné ne pas avoir eu d'effets indésirables, même en utilisant des traitements plus difficiles à tolérer. Par ailleurs, quelques-uns rapportent leur expérience avec les anti-TNF α où une perte de réponse a entraîné un changement de molécule. En effet, ils mentionnent que l'efficacité des anti-TNF α varie d'un patient à l'autre et que certains peuvent avoir une réponse inadéquate, une diminution

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 réponse, une intolérance ou même une absence de réponse. L'accès à de nouveaux agents biologiques aux mécanismes d'action différents est donc important afin de permettre une meilleure prise en charge de ces patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

L'ixékizumab représente une option intéressante en raison de son mécanisme d'action différent de celui des autres agents biologiques disponibles et de son profil d'innocuité favorable. En effet, il s'agit d'un médicament utilisé en contexte de pratique clinique à plus long terme pour d'autres conditions médicales et il est considéré comme bien toléré. Par ailleurs, selon les cliniciens, les anti-TNF α représentent les traitements de première intention, étant donné l'expérience clinique qu'ils ont acquis avec ces molécules et leur bon taux d'efficacité. Selon eux, l'ixékizumab pourrait être utilisé en cas d'intolérance, de perte de réponse ou d'échec primaire à un anti-TNF α . De plus, il pourrait être utilisé comme premier choix de traitement biologique chez certains patients, notamment ceux ayant une contre-indication aux anti-TNF α .

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'ixékizumab est démontrée pour le traitement de la spondylite ankylosante.

Motifs de la position unanime

- L'ixékizumab est plus efficace que le placebo pour permettre aux patients d'atteindre une réponse ASAS40 et ASAS20, de même que pour améliorer la fonctionnalité des patients et diminuer l'activité de la maladie.
- L'ixékizumab permet de diminuer l'inflammation mesurée à l'IRM par rapport au placebo.
- Les bénéfices cliniques de l'ixékizumab se sont maintenus sur une période allant jusqu'à 52 semaines.
- L'ixékizumab est bien toléré.
- L'ixékizumab est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité similaires à celles des anti-TNF α .
- Du fait de son mécanisme d'action différent, l'ixékizumab représente une option thérapeutique additionnelle pertinente pour certains patients, ce qui pourrait répondre à un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo ou d'une seringue préremplie contenant 80 mg d'ixékizumab est de 1 519 \$. À la dose recommandée de 80 mg dans la première semaine, puis 80 mg toutes les quatre semaines, son coût de traitement annuel s'élève à 19 747 \$. Pour les patients expérimentés aux anti-TNF α qui amorceraient leur traitement avec une dose de 160 mg, puis recevraient 80 mg toutes les 2 semaines, il s'élève plutôt à 21 266 \$. Le coût de traitement à l'ixékizumab est supérieur à celui des

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).

anti-TNF α (12 532 à 18 811 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids corporel de 76 kg, le cas échéant.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Cette analyse est réalisée sur deux populations, soit celle ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF α et celle naïve aux anti-TNF α .

Population naïve aux anti-TNF α

Pour la population n'ayant jamais fait l'usage d'un anti-TNF α , le fabricant intègre dans son modèle pharmacoeconomique une efficacité différentielle de l'ixékizumab comparativement aux différents anti-TNF α sur la base des données issues de la méta-analyse en réseau. Or, l'INESSS a une interprétation différente de ses résultats et en conclut que l'ixékizumab aurait plutôt une efficacité et une innocuité similaires à celles des anti-TNF α . De plus, dans le passé, l'INESSS a reconnu que les différents anti-TNF α ont une efficacité et une innocuité semblables pour le traitement de la spondylite ankylosante. Ainsi, il estime que pour cette population, l'analyse de minimisation des coûts constitue le devis adéquat.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'ixékizumab aux anti-TNF α remboursés pour le traitement de la spondylite ankylosante (INESSS)

| MÉDICAMENT | Coût de traitement annuel ^a | | Parts de marché ^c |
|-------------------------|--|--|------------------------------|
| | Coût dans la première année | Coût dans les années subséquentes ^b | |
| Ixékizumab ^d | 20 375 \$ | 20 375 \$ | s. o. |
| Coût moyen pondéré | 18 294 \$ | 17 351 \$ | s. o. |
| Adalimumab | 19 198 \$ | 19 198 \$ | 39 % |
| Étanercept | 13 160 \$ | 13 160 \$ | 10 % |
| Certolizumab | 18 619 \$ | 17 041 \$ | 14 % |
| Golimumab | 19 439 \$ | 19 439 \$ | 13 % |
| Infliximab ^e | 18 275 \$ | 15 296 \$ | 24 % |

Anti-TNF α : Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha; s. o. : Sans objet.

a Il inclut celui des médicaments, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le coût des années subséquentes est calculé en faisant la moyenne du coût annuel dans les années 2 et 3.

c Les parts de marché sont estimées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} février 2019 au 31 janvier 2020.

d Les estimations tiennent compte du fait que 100 % des patients recevront la dose de charge de 80 mg.

e Les estimations tiennent compte du fait que 54 % des patients recevront l'infliximab toutes les six semaines en traitement de maintien, sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement de l'ixékizumab est supérieur de 2 081 \$ la première année et de 3 024 \$ les années subséquentes par rapport à celui pondéré de ses comparateurs.

Population ayant déjà reçu un anti-TNF α

Pour une certaine proportion de la population ayant fait l'essai d'un anti-TNF α , les anti-TNF α peuvent constituer les comparateurs adéquats à l'ixékizumab. De fait, pour une personne qui obtient une réponse adéquate à une molécule de cette classe mais qui, au fil du temps, perd progressivement cette réponse (échec secondaire), les cliniciens peuvent considérer de nouveau un anti-TNF α . Toutefois, puisqu'il n'existe pas de données comparatives de l'ixékizumab avec les anti-TNF α chez cette population expérimentée, son efficience ne peut être évaluée.

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

Pour l'autre proportion de la population ayant eu une réponse inadéquate (notamment un échec primaire ou une réponse inadéquate à plus d'un anti-TNF α) ou chez celle ayant une intolérance ou une contre-indication aux anti-TNF α , l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant est retenue. Celle-ci a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'ixékizumab comparativement aux meilleurs soins de soutien. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon quatre états de santé, soit la période d'essai (16 semaines), celle de maintien, celle durant laquelle les patients ayant cessé l'ixékizumab reçoivent les meilleurs soins de soutien et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude COAST-W;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir d'une équation de régression, laquelle repose sur les données obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensions* (EQ-5D) auprès des patients de l'étude COAST-W;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition en médicaments, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que ceux du suivi et ceux associés aux pertes de productivité.

Sur la base de cette analyse, l'ixékizumab est une stratégie [REDACTED] comparativement aux meilleurs soins de soutien, c'est-à-dire qu'il est [REDACTED] efficace et [REDACTED] coûteux que son comparateur. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, l'ixékizumab [REDACTED], à l'exception de lorsqu'il s'agit de la perspective du ministère de la Santé, le RCUI s'élevant à [REDACTED] \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Des éléments qui ont un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et, parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Horizon temporel : Le fabricant retient un horizon temporel à vie pour ses analyses. Selon les experts, cet horizon est trop long puisqu'aucune donnée ne permet de corroborer l'hypothèse d'un maintien à vie de l'effet de l'ixékizumab. Par conséquent, des analyses ont été effectuées en retenant un horizon plus court (20 et 10 ans) pour évaluer l'effet d'une réduction sur les résultats.
- Coûts indirects : La perte de productivité liée à l'absentéisme, au présentéisme, au chômage et à la retraite anticipée est déterminée par le fabricant selon la sévérité de la maladie, basée sur le score BASDAI. Selon les experts consultés, pour l'absentéisme, l'utilisation du BASDAI comme paramètre pour déterminer la perte de productivité est adéquate. Toutefois, pour ce qui est du chômage et de la retraite anticipée, d'une part, le BASFI aurait été un meilleur marqueur, d'autre part, par convention, l'INESSS ne retient pas l'approche du capital humain en raison de l'incertitude qui y est liée. C'est pourquoi ces coûts de chômage et de retraite anticipée n'ont pas été considérés dans une des analyses. De plus, il convient de noter que, bien que la perte de productivité liée au présentéisme soit plausible, les coûts indirects qui lui sont associés sont difficilement appréciables. À cause notamment de ces incertitudes, l'INESSS a exploré une analyse selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle les coûts indirects ne sont pas considérés. Cette analyse a un impact considérable sur le ratio.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant les a estimées à partir des équations de régression se basant sur les données issues de l'étude clinique COAST-W. Toutefois, bien que la source des données soit celle

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 l'étude pivot, une incertitude demeure en raison de la méthode employée. De fait, l'utilisation d'une régression fait que la valeur d'utilité précise pour un état de santé spécifique ne peut être déterminée ni, par ricochet, validée. Sur cette base, d'autres valeurs issues de la documentation scientifique, et proposées par le fabricant, sont explorées pour évaluer l'effet de la modification de ce paramètre sur les résultats.

Des limites importantes à l'analyse ont de plus été relevées et contribuent à l'incertitude des résultats obtenus. En plus de l'opacité du modèle qui rend difficile la validation de certains intrants, les limites ci-dessous ont été relevées :

- Stabilité du score BASDAI : Le fabricant émet l'hypothèse voulant que le score BASDAI obtenu à la semaine 16 pour les patients qui répondent à l'ixékizumab demeure immuable tout au long de l'horizon temporel du modèle. Selon les experts, il est impensable que les scores BASDAI ne changent pas au fil du temps, notamment car la maladie est fluctuante avec des poussées inflammatoires qui peuvent survenir sporadiquement. Cette limite fait que le ratio est sous-estimé, mais dans une ampleur inconnue.
- Vitesse de progression du BASFI : Celle-ci est basée sur les données de l'histoire naturelle de la maladie et d'une combinaison d'hypothèses corrélant la variation du score BASFI aux changements du *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*. Or, faute d'une telle corrélation établie, une incertitude persiste sur ce paramètre.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'ixékizumab aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de la spondylite ankylosante chez les patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF α

| Perspective sociétale | Δ QALY | Δ Coût (\$) | RCUI (\$/QALY gagné) |
|---|---------------|--------------------|-----------------------|
| FABRICANT | | | |
| SCÉNARIO DU FABRICANT | | | |
| INESSS | | | |
| PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^{b,c} | | | |
| 1a. Horizon temporel (20 ans) | < 0,36 | -10 822 | Dominant ^a |
| 1b. Horizon temporel (10 ans) | < 0,15 | -1 409 | |
| 2. Coûts indirects | | | |
| 2a. Exclusion du chômage et de la retraite anticipée | < 0,43 | 21 001 | > 49 102 |
| 2b. Exclusion de tous les coûts indirects | < 0,43 | 22 590 | > 52 816 |
| 3a. Valeurs d'utilité (Wailoo 2015) | < 0,77 | -12 047 | Dominant ^a |
| 3b. Valeurs d'utilité (McLeod 2007) | < 0,56 | -12 047 | |
| BORNE INFÉRIEURE | | | |
| 1a+2a+3a | < 0,69 | 22 226 | > 32 224 |
| BORNE SUPÉRIEURE | | | |
| 1b+2b | < 0,25 | 21 413 | > 84 183 |

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

c En raison de la limite portant sur le maintien du score BASDAI, il est jugé que les gains en QALY sont surestimés et, donc, que les RCUI sont sous-estimés.

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 la suite des modifications effectuées par l'INESSS, comparativement aux meilleurs soins de soutien, le RCU de l'ixékizumab serait au minimum supérieur à 32 224 \$/QALY gagné et pourrait même être supérieur à 84 183 \$/QALY gagné. Il convient de préciser que ces résultats sont empreints d'incertitude, notamment à cause des limites susmentionnées.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'ajout d'une nouvelle indication reconnue à l'ixékizumab pour le traitement de la spondylite ankylosante chez les adultes. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

| Paramètre | Fabricant | INESSS |
|---|--|------------------------------------|
| POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT : PATIENTS POUVANT RECEVOIR UN ANTI-TNFα | | |
| Prévalence de la spondylite ankylosante | 0,21 % | s. o. |
| Taux de diagnostic | % | |
| Taux de traitement par un médicament | % | |
| Taux de traitement par un biologique | % | |
| Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans) | et | |
| Nombre d'ordonnances standardisées (sur 3 ans) | s. o. | 4 205, 4 242 et 4 279 ^a |
| POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT : PATIENTS AVEC UNE RÉPONSE INADÉQUATE/INTOLÉRANCE AUX ANTI-TNFα | | |
| Nombre de patients traités par un anti-TNF α | | 2 039, 2 188 et 2 337 ^a |
| Proportion de patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF α | s. o. | 7,5 % |
| Nombre de patients admissibles | | 153, 164 et 175 |
| Nombre d'ordonnances standardisées (sur 3 ans) | | 1 282, 1 375 et 1 469 |
| MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS | | |
| Parts de marché du médicament (sur 3 ans) | %, % et % s. o. | 3 %, 7 % et 12 % |
| Patients pouvant recevoir un anti-TNF α | | 30 %, 60 % et 80 % |
| Provenance de ses parts de marché | Ensemble des agents biologiques s. o. | Ensemble des agents biologiques |
| Patients avec réponse inadéquate/intolérance aux anti-TNF α | | Meilleurs soins de soutien |
| COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS) | | |
| Coût moyen de l'ixékizumab par patient ^b | \$ | 19 747 \$ |

Anti-TNF α : Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha; s. o. : Sans objet.

a Ces nombres sont estimés à partir des projections des données de statistiques de facturation de la RAMQ.

b Ce coût n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, l'INESSS utilise une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ plutôt qu'une approche épidémiologique telle que celle utilisée par le fabricant. En plus, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF α : Selon les experts, cette proportion de patients qui reçoit actuellement les meilleurs soins de soutien serait d'environ 5 à 10 %. L'ajout de cette population augmente considérablement l'impact budgétaire.
- Parts de marché : L'ixékizumab sera utilisé par une grande proportion des patients ayant eu une réponse inadéquate ou présentant une intolérance aux anti-TNF α , puisque ceux-ci sont actuellement traités par les meilleurs soins de soutien. Toutefois, de l'avis d'experts, il est tout de même estimé que certains médecins privilégieraient l'administration de l'ixékizumab chez les patients pouvant recevoir des anti-TNF α , tels que les patients naïfs ou ceux ayant eu une perte de réponse à ces agents, notamment en raison de son mécanisme d'action différent et de son efficacité démontrée. En somme, les parts de marchés de l'ixékizumab seraient sous-estimées et leur modification augmente l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Taltz^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante chez les adultes (INESSS)

| | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|-------------------------------|--|--------------|--------------|--------------|
| IMPACT BRUT | | | | |
| RAMQ ^a | 840 435 \$ | 1 846 578 \$ | 2 778 540 \$ | 5 465 553 \$ |
| Nombre d'ordonnances | 511 | 1 122 | 1 688 | 3 321 |
| IMPACT NET^b | | | | |
| RAMQ | 675 999 \$ | 1 454 285 \$ | 2 085 216 \$ | 4 215 500 \$ |
| Analyses de sensibilité | Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c | | | 2 292 637 \$ |
| | Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d | | | 6 678 244 \$ |

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations tiennent compte d'une proportion de patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF α de 5 % et d'une diminution de 20 % des parts de marché de l'ixékizumab (2,4 %, 5,6 % et 9,6 %).

d Les estimations tiennent compte d'une proportion de patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF α de 10 % et d'une augmentation de 20 % des parts de marché de l'ixékizumab (3,6 %, 8,4 % et 14,4 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 4,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'ixékizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait un remboursement de 3 321 ordonnances standardisées au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'ixékizumab pour le traitement de la spondylite ankylosante, si certaines conditions sont respectées.

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).

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

Motifs de la position unanime

- L'ixékizumab est plus efficace que le placebo pour permettre aux patients d'atteindre une réponse ASAS40 et ASAS20 ainsi que pour améliorer la fonctionnalité des patients et diminuer l'activité de la maladie, telles que mesurées par la variation du score BASFI et BASDAI. De plus, il permet de réduire l'inflammation mesurée à l'IRM.
- Les bénéfices cliniques de l'ixékizumab se sont maintenus jusqu'à 52 semaines.
- L'ixékizumab est bien toléré.
- L'ixékizumab est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité similaires à celles des anti-TNF α .
- Du fait de son mécanisme d'action différent, l'ixékizumab représente une option thérapeutique additionnelle pertinente pour certains patients.
- Le coût de traitement de l'ixékizumab est supérieur à celui du coût moyen pondéré des anti-TNF α . Considérant que ces résultats s'appliquent à la majorité des patients et compte tenu de l'incertitude des résultats pharmacoéconomiques chez les patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF α , l'ixékizumab est jugé globalement non efficient.
- Le remboursement de l'ixékizumab pour cette indication engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 4,2 M\$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'ajout d'une indication reconnue à l'ixékizumab constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'ixékizumab réduit de 54 656 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles de Brenzys^{MC}, Erelzi^{MC} et Renflexis^{MC}. Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments augmenterait l'inefficience de l'ixékizumab chez la population naïve aux anti-TNF α . L'impact budgétaire net serait également défavorablement influencé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et coll.** Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(4):599-611.
- **Dougados M, Wei JC, Landewé R, et coll.** Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trial in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis* 2020;79(2):176-85.

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).

- **McLeod C, Bagust A, Boland A, et coll.** Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28):1-158, iii-iv.
- **Van der Heijde D, Cheng-Chung WJ, Dougados M, et coll.** Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10163):2441-51.
- **Wailoo A, Hernandez M, Philips C, et coll.** Modeling health state utility values in ankylosing spondylitis: comparisons of direct and indirect methods. *Value Health* 2015;18(4):425-31.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).