



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 janvier 2026

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Seul l'avis d

atoire

**REMSIMA 120 mg – Examen – Réévaluation SMR et ASMR (CT-21146) – CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS**

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- On va passer à REMSIMA, avec Hughes Blondon et Matthieu Roustit comme experts. C'est une réévaluation.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Vous examinez, aujourd'hui, la demande de réévaluation de la spécialité REMSIMA, en 120 mg, qui est une spécialité à base d'infliximab, en solution injectable. REMSIMA est injectable par voie sous-cutanée. Elle est administrée en traitement d'entretien, après une administration en traitement en induction d'infliximab IV en perfusion. La demande de réévaluation est faite en ville, à l'hôpital, et elle concerne deux indications. Une indication dans la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu, malgré un traitement approprié et bien conduit, notamment par corticoïdes et/ou un immunosuppresseur. Ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Et, également, dans la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit également, comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive pour la maladie de Crohn active et fistulisée. Et la seconde indication, dans laquelle la réévaluation est demandée, c'est la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel, qui comprend corticoïdes, 6-mercaptopurine ou azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Le contexte de cette réévaluation, elle fait suite à un précédent avis d'extension d'indication, datant du 7 octobre 2020. Avis dans lequel la Commission a octroyé à REMSIMA 120 mg sous-cutané, un SMR modéré, une ASMR V par rapport à l'infliximab IV, REMICADE et ses biosimilaires, et l'absence d'ISP, dans le traitement de la maladie Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Ces conclusions ont fait suite, notamment, à deux éléments. D'abord, la démonstration de la non-infériorité pharmacocinétique versus la voie IV, sur un critère de concentration sérique résiduelle pré-dose à la semaine 22, issu d'une phase 1 en ouvert, sur laquelle une hypothèse unilatérale de non-infériorité a été émise. Mais ne permettant pas de conclure à une bioéquivalence. Et sans la démonstration robuste de non-infériorité sur un critère clinique. Le second élément était le critère de tolérance à court terme, à la semaine 54, qui était globalement comparable à celui de la voie IV, mais avec des réactions locales au site d'injection qui étaient plus fréquentes et des incertitudes sur la tolérance au long cours, en raison d'une surexposition à l'infliximab avec la voie sous-cutanée, qui était plus grande qu'avec la voie IV. La Commission avait donc souhaité réévaluer cette spécialité dans un délai maximum de cinq ans, dans l'ensemble des indications, donc maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Mais, également, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et psoriasis. Et à la lumière des résultats qui avaient été demandés, notamment des études cliniques dans la maladie de Crohn et la RCH, en l'occurrence, l'étude observationnelle de tolérance au long cours et les données de prescription.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire nous a donc fourni deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et dont l'objectif était de démontrer, après un traitement

d'induction d'infliximab IV, la supériorité de l'infliximab 120 mg sous-cutané, donc de REMSIMA, versus placebo, chez les patients qui avaient eu une réponse insuffisante au traitement conventionnel.

Les deux études sont LYBerty-CD dans la maladie de Crohn active modérée à sévère, dont les deux cocritères de jugement principaux ont été la rémission clinique et la réponse endoscopique à la semaine 54. Et LYBerty-UC, chez les patients atteints de rectocolite active modérée à sévère et dont le critère de jugement principal a été la rémission clinique à la semaine 54.

Le laboratoire nous a également fourni trois études observationnelles françaises, que je décrirai assez rapidement. Tout d'abord, l'étude PEREM, qui a été réalisée par le GETAID, dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de persistance sous REMSIMA, donc sous infliximab sous-cutané à douze mois. L'étude REMSWITCH, qui a évalué à la semaine 24 le taux de rechute sous infliximab sous-cutané. Enfin, des données préliminaires à six mois de l'étude RIPOSTE, issue du SNDS, qui a évalué les données d'utilisation et de prescription en conditions réelles d'utilisation.

Le laboratoire revendique donc une valorisation du SMR, qui était précédemment modéré, à important dans les indications de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique des MIC, par rapport à une ASMR V, précédemment octroyée, versus infliximab IV, et un ISP.

Rapidement, la stratégie de prise en charge dans la maladie de Crohn, pour rappel, repose, en première intention, sur des traitements conventionnels, donc des corticoïdes et des immunosuppresseurs, notamment, l'azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate. Et lorsqu'il y a échec de ces traitements conventionnels, la prise en charge repose sur des anti-TNF $\alpha$ , qui sont au nombre de deux, infliximab et adalimumab, et plus ou moins la continuité de ces traitements immunosuppresseurs.

Dans la maladie de Crohn, la prise en charge repose également, en première intention, sur des traitements conventionnels, corticoïdes, dérivés salicylés ou encore immunosuppresseurs. Et en situation d'échec ou d'intolérance à ce traitement-là, on va pouvoir passer à des anti-TNF $\alpha$ , infliximab et adalimumab, mais, également, le golimumab, SIMPONI, qui a eu un SMR important dans la rectocolite hémorragique, et le vedolizumab, ENTYVIO, également.

Concernant les données disponibles, dans la maladie de Crohn, la démonstration de la supériorité a bien été faite, versus placebo, sur les deux cocritères de jugement principaux dans l'étude LIBERTY-CD, à savoir sur la rémission clinique et sur la réponse endoscopique à la semaine 54. Avec des quantités d'effets, respectivement de +32 % et de +34 %. La supériorité a, également, été démontrée sur les critères de jugement secondaire, la réponse clinique, la rémission clinique et endoscopique à la semaine 54. En revanche, la supériorité n'a pas été démontrée sur la rémission sans corticoïde, le critère numéro 4 de jugement secondaire, à la semaine 54. Ce que l'on peut noter, c'est que, de la semaine 22 à 54, un ajustement posologique était autorisé en cas de perte de réponse, chez les patients sous infliximab, qui passaient à infliximab 240 mg toutes les deux semaines. Mais, également, chez les patients sous placebo qui passaient à infliximab 240 mg toutes les deux semaines. Et ces

patients-là étaient considérés comme non-répondeurs. Au total, le profil de tolérance n'a pas mis en évidence de signaux particuliers et celui-ci est apparu non différent de celui par voie IV.

Concernant l'étude LIBERTY-UC, dans la rectocolite hémorragique, la démonstration de la supériorité a également été faite versus placebo sur le critère de logement principal, qui était la rémission clinique à la semaine 54, avec une quantité d'effets de plus de 21 %. Cette démonstration a, également, été faite sur les critères de logement secondaire, la réponse clinique, l'amélioration histo-endoscopique de la muqueuse et la rémission sans corticoïdes. Néanmoins, on pouvait noter une hétérogénéité sur les résultats des analyses en sous-groupes, qui ont montré une quantité d'effets moindre, notamment chez les femmes, avec, par exemple, sur la rémission sans corticoïdes, une différence de seulement 4 %. Comme dans l'étude dans la maladie de Crohn, l'ajustement posologique était également autorisé dans les deux bras et les patients ont été considérés comme non-répondeurs. Le profil de tolérance, de la même manière, n'a pas mis en évidence de signaux et est apparu similaire à celui de la voie IV.

Concernant les données observationnelles, bien que les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence, les études ont montré une persistance des patients sous infliximab sous-cutané à la semaine 24 et à un an. Et aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence dans ces études.

Au niveau des points de discussion, on peut mettre en évidence quatre éléments importants. Tout d'abord, des études versus placebo qui, aujourd'hui, ne permettent pas de positionner l'infliximab sous-cutané versus l'IV, qui est le meilleur niveau de preuve actuellement. Donc, un choix du placebo qui apparaît peu pertinent, sachant que l'équivalence n'a, aujourd'hui, pas été démontrée versus l'IV. Et que nous n'avons pas non plus d'étude qui compare l'infliximab aux autres comparateurs de seconde ligne qui sont en sous-cutané.

Les ajustements posologiques qui, également, posent question, pour lesquels les patients pouvaient passer à des doses plus importantes à 240 mg d'infliximab. Les patients ont été considérés comme non-répondeurs, alors que l'on sait que ces maladies ont une histoire naturelle qui fluctue. Selon l'EPAR, on peut noter que 35 % des décisions n'ont pas respecté les critères prédéfinis au protocole. Et les résultats de l'étude LIBERTY-UC, donc dans la rectocolite hémorragique, n'ont pas été intégrés dans le RCP.

Troisième élément, sur les traitements conventionnels de l'étude, on peut noter que seul la moitié des patients avait reçu, de manière antérieure à l'inclusion, des traitements de corticothérapie. Cela concernait la moitié des patients avec une maladie de Crohn et 70 % des patients dans la rectocolite hémorragique. Bien que les analyses en sous-groupes par rapport à l'utilisation des corticoïdes et à la semaine 0 n'ont pas mis en évidence de différence. Et ce que l'on peut noter, c'est que seuls 30 % des patients recevaient, avant l'inclusion, des traitements conventionnels, ce qui questionne sur le profil de ces patients et, donc, la transposabilité à la pratique clinique.

Enfin, aucune démonstration sur la qualité de vie n'a été faite, puisqu'il s'agissait uniquement d'analyses exploratoires qui n'étaient donc pas hiérarchisées sur la gestion du risque alpha.

Pour cette réévaluation, nous avons sollicité l'expertise du docteur Hugues Blondon et du professeur Matthieu Roustit, auxquels je vais céder la parole. Et nous n'avons pas reçu de contribution d'associations de patients pour cette réévaluation.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Monsieur Blondon ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Le premier point important, c'est que je voulais rappeler que les anti-TNF $\alpha$  et, principalement, l'infliximab, restent, à ce jour, les biothérapies de première intention, comme cela a été dit par la cheffe de projet, à la fois dans la maladie de Crohn et dans la RCH, et ce depuis plus de 20 ans. Tout cela pour souligner à quel point ces médicaments sont vraiment le backbone de la prise en charge de ces pathologies, que ce soit la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, une fois le traitement conventionnel inefficace. Et à quel point ces médicaments sont bien connus, à quel point leur efficacité est parfaitement établie et bien quantifiée, à quel point leur tolérance est bien connue et bien maîtrisée, et tout cela, avec un recul de plus de vingt ans.

Par ailleurs, pour dire à quel point ce sont des médicaments importants dans ces pathologies, l'infliximab, donc la molécule du REMSIMA, que l'on voit aujourd'hui, l'infliximab est le seul traitement qui soit recommandé dans les formes graves, dans ce que l'on appelle les colites aiguës graves, le seul traitement médical. À l'exception peut-être, de la cyclosporine. Et, par ailleurs, c'est aussi le seul traitement validé dans les formes fistulisantes, comme cela a été rappelé tout à l'heure. Donc, j'insiste sur le fait que c'est vraiment un traitement tout à fait incontournable dans ces pathologies, les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif.

C'est un médicament, pour ce qui est de l'infliximab, qui s'administrait en perfusion par voie intraveineuse, depuis le début de la commercialisation, au tournant du millénaire. Et, depuis 2019, il existe une forme sous-cutanée, qui a l'AMM. Et dont, bien sûr, on attend un bénéfice, à la fois en termes de maniabilité pour les patients, beaucoup de patients préfèrent la facilité de l'autoadministration d'une sous-cutanée par rapport au déplacement et au passage de plusieurs heures en hôpital de jour. Et, par ailleurs, c'est un mode d'administration qui, bien sûr, permet une économie de ressources. Nous voyons, dans nos hôpitaux de jour, saturés par les biothérapies, à quel point cela peut être un bénéfice.

La présentation des données concernant cette forme sous-cutanée, les données dont on disposait pour valider cette forme sous-cutanée, lorsqu'on l'a vue une première fois en 2020, ces données étaient vraiment très, très, très modestes, puisqu'en réalité, il y avait juste une étude de pharmacocinétique, qui évaluait le taux résiduel, à la semaine 22, de l'administration. Cette étude de pharmacocinétique établissait la non-infériorité. Mais, à la fois, soulevait des problèmes, puisque ces taux résiduels que l'on observait à la semaine 22, mais aussi tous les taux résiduels qui étaient faits juste avant l'injection par voie IV, que ce soit pour les patients sous forme IV ou sous forme sous-cutanée, montraient des taux résiduels qui étaient beaucoup plus élevés dans la forme sous-cutanée que dans la forme IV. Des taux résiduels qui pouvaient atteindre dix fois ceux de la forme IV. Bien entendu, probablement la forme de la courbe n'était pas la même. Toujours est-il que l'on n'avait que cette information-là et qu'elle soulevait le problème d'une éventuelle exposition plus importante au produit, qui pouvait se traduire par un excès d'événements indésirables. En sachant que les événements

indésirables attachés aux anti-TNF sont principalement l'augmentation des pathologies infectieuses.

Donc, quelles données a-t-on actuellement, en 2026 ? Puisqu'à l'époque, en 2020, on avait donné un SMR modéré, alors que l'infliximab par voie IV avait un SMR important, un SMR modéré sur, justement, ces interrogations et la faiblesse des données dont on disposait. Actuellement, le laboratoire demande une réévaluation à la lumière de nouvelles données qui vous ont été présentées. Ces données vous ont été présentées bien en détail, je ne vais pas y revenir. On a deux études cliniques, de phase III, l'une dans le Crohn, l'autre dans le RCH, versus placebo. Et ces deux études – sur des populations que je trouve représentatives des maladies de Crohn et des rectocolites que l'on traite, même si ce sont plutôt des patients, et cela a été dit, faciles à traiter, il y a peu de corticodépendants, il y a beaucoup de patients naïfs, plus que de patients qui ont déjà eu des biothérapies, mais ce sont tout de même des populations tout à fait représentatives des pathologies que l'on a à traiter – et ces deux études démontrent clairement, sur des critères d'évaluation qui sont les critères habituels, tout à fait pertinents, une supériorité indiscutable par rapport au placebo. Qui est, à la fois, statistiquement significative et cliniquement pertinente, mais pour laquelle il faut souligner, aussi, que la quantité d'effets est importante. Et, en l'absence de comparaison directe aux comparateurs, on peut dire qu'elle est du même ordre que celle des meilleurs comparateurs.

Par ailleurs, il n'y a pas de signal d'augmentation des événements indésirables comme on aurait pu éventuellement le craindre. Notamment pas d'augmentation des événements indésirables infectieux, par rapport aux comparateurs. Il y a un petit surcroît d'événements indésirables infectieux par rapport au placebo dans ces études, mais c'est quelque chose qui est tout à fait attendu avec les anti-TNF $\alpha$  et qui est observé avec tous les anti-TNF $\alpha$ .

En conclusion, pour moi, il y a une démonstration clinique suffisante d'une efficacité et d'une tolérance comparables en population de la forme sous-cutanée à la forme IV dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, que ce soit la maladie de Crohn ou la RCH. Qu'il y a un bénéfice supplémentaire de la forme sous-cutanée, en termes de maniabilité pour les patients, du moins, pour les patients qui souhaitent cette forme-là, et, aussi, en termes d'utilisation de ressources.

Un point me paraît important, toutefois. On ne peut que regretter l'absence de comparaison directe entre la forme IV et la forme sous-cutanée. Ou, plus exactement, l'absence de comparaison entre le maintien de la forme IV et le passage à la forme sous-cutanée, qui, elle seule, aurait permis d'affirmer, à l'échelon individuel, l'absence de perte d'efficacité au passage d'une forme à l'autre. Mais ceci est vrai dans les deux sens. C'est regrettable et, à l'échelon individuel, on ne peut pas affirmer l'équivalence du passage de l'une à l'autre. Même si, en population, ces deux formes ont une efficacité comparable. Et je pense que l'on est face à une nouvelle forme qui a ces avantages, qui a, globalement, j'insiste, une efficacité qui est comparable à la forme IV. Pour un médicament qui est un médicament tout à fait incontournable dans ce type de pathologies. Et je pense que l'on peut tout à fait aligner la forme sous-cutanée sur la forme IV, c'est-à-dire un SMR important, qui, à mon sens, est tout à fait justifié par la place tout à fait incontournable de ce médicament dans la prise en charge de ces pathologies.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Monsieur Roustit ?

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.**- Beaucoup de choses ont déjà été dites, donc je vais simplement revenir sur quelques éléments, qui me paraissent importants. Le premier élément, et, en l'occurrence, j'aurais peut-être un petit point de désaccord avec Hugues Blondon, c'est par rapport aux données nouvelles que l'on a depuis la précédente évaluation. Effectivement, on a parlé de ces deux études de phase III.

Je voulais, juste avant, faire un tout petit rappel, quand même, sur l'étude qui avait permis d'émettre le premier avis, donc cette étude de pharmacocinétique. Il faut faire attention parce que c'était une étude en deux parties, une partie de recherche de doses, je n'en parle pas, et la deuxième partie consistait, en réalité, à comparer les deux formes, sous-cutanée et IV, chez 131 patients. On parle beaucoup d'études de non-infériorité. Le terme peut paraître un petit peu trompeur, puisqu'il s'agit d'une étude de pharmacocinétique, mais, comme l'a dit la cheffe de projet, qui ne conclut pas du tout à la bioéquivalence. Et vous voyez le critère principal sur les courbes, qui était d'une concentration résiduelle à la semaine 22, avec une nette supériorité de la forme sous-cutanée. Ce qui avait conduit, à juste titre, la Commission à soulever des incertitudes sur la tolérance à long terme. Pour rappel, pour la bioéquivalence, en général, on retient une borne supérieure à 1,25. Là, on était à un ratio des moyennes géométriques de 11. Donc, la concentration est 11 fois plus élevée. Donc, vous voyez que l'on est loin du compte. Voilà pour l'étude de pharmacocinétique initiale.

Les nouvelles études ont déjà été évoquées par la cheffe de projet et par Hugues Blondon. Concernant LIBERTY-UC dans la rectocolite, le seul point d'attention était, quand même, cette possibilité de crossover ou d'augmentation de la dose, qui était un point important, puisque, dans LIBERTY-UC, à la semaine 22, en cas de perte de réponse, on pouvait passer à 240 mg de REMSIMA dans les deux bras. Donc, c'était une augmentation de dose pour le bras REMSIMA et c'était un crossover pour le bras placebo.

Si l'on regarde les résultats, maintenant, chez 211 patients, donc 48 % des patients, on était dans cette situation de perte d'efficacité initiale et, donc, de crossover. Ce qui veut bien dire que la stratégie de traitement d'induction seule par voie IV n'est pas efficace. Mais, d'ailleurs, ce n'est pas la pratique. Et, donc, cela questionne même sur le design de cet essai, qui comparait, finalement, un traitement d'entretien par voie sous-cutanée à l'absence de traitement d'entretien. Beaucoup de patients ont finalement été considérés comme non-répondeurs. On avait seulement 20 % de répondeurs dans le bras placebo, alors que les hypothèses portaient, initialement, sur un taux de réponse d'environ 45 % chez les patients sous placebo.

Ils ont fait des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact de ces patients qui, soit ont changé de groupe, soit ont une augmentation de doses et qui ont été considérés comme non-répondeurs. Avec ce que l'on appelle une analyse en points de bascule, les tipping points. En réalité, ces analyses en points de bascule, cela consiste à imaginer des scénarios dans lesquels on aurait un nombre de non-répondeurs, mais non-répondeurs parce que, finalement, on n'avait pas d'informations et, si on les considérait non-répondeurs, et de se regarder ce qu'il se passe en termes de résultat. Et, par exemple, si l'on a 40 patients considérés comme répondeurs alors qu'ils étaient non-répondeurs selon le design de l'étude, 40 % dans chaque

bras, le résultat devient non significatif. Donc, cela donne une idée du nombre de patients qu'il faudrait changer dans chaque bras pour avoir un résultat qui bascule et qui devient non significatif. Donc, évidemment, 40/40, il faut faire attention, on a un ratio de deux pour un, donc ce ne sont pas du tout les mêmes proportions, même si c'est le même nombre. Toutefois, on voit qu'il suffit de quelques patients qui basculent dans un groupe ou dans l'autre pour que le résultat s'inverse.

Le deuxième essai dans la maladie de Crohn avait un design extrêmement similaire. Je n'ai pas grand-chose à dire sur cette méthodologie, qui était très comparable au présenté. Bien sûr, les critères de jugement étaient différents, mais je ne vais pas m'étendre là-dessus. On pourra en discuter. De la même manière, les analyses de sensibilité en tipping points montraient des résultats quand même un peu plus robustes, selon moi, que dans la RCT. Mais c'était, globalement, quand même, comparable. Un autre point qu'il fallait souligner, mais qui a déjà été évoqué par la cheffe de projet, c'est l'absence de significativité ou la significativité très limite du dernier critère de la hiérarchie. Puisqu'il y a une p-value significative, ce qui a amené le laboratoire à conclure à la significativité de ce critère. Mais un intervalle de confiance qui contient la valeur zéro, donc l'effet nul. Sachant que, si l'on était resté sur l'analyse initialement prévue au protocole, à savoir un test de Fisher, la p-value aurait été non significative. Mais, a priori, le SAP avait été modifié à jeun avant le gel de base, donc il n'y a pas de problème de ce côté-là. Mais je voulais quand même signaler le côté très limite de cette significativité.

Il y a des études observationnelles, aussi, qui ont déjà été mentionnées par la cheffe de projet, sur lesquelles je ne vais pas avoir grand-chose à dire, puisque ce sont des études essentiellement d'utilisation. La première sur les GNDS, qui décrit uniquement les profils d'utilisation de l'infliximab IV versus sous-cutané et qui décrit des patterns d'utilisation, soit d'initiateur, soit de switch. Elles ne nous apportent pas grand-chose par rapport aux données d'efficacité. Et la deuxième est l'étude PAREM, qui ne mentionne pas non plus de nouveaux éléments de sécurité, puisqu'il y avait bien une question sur la tolérance à long terme. Cette étude rapporte 4 % d'EC, mais, là encore, il est difficile de les comparer. En effet on ne peut pas savoir ce que cela aurait donné sous infliximab IV, puisque l'on n'a pas de comparaison directe.

En conclusion, je partage le constat d'Hugues Blondon, on ne peut que regretter l'absence de comparaison directe avec la voie IV. Mais le petit désaccord que j'ai avec Hugues Blondon, en revanche, c'est ce que je disais au départ, c'est peut-être sur l'extrapolation d'une efficacité comparable à la voie IV parce que l'on n'a vraiment aucune donnée de comparaison directe. Et, comme l'a rappelé Hugues Blondon, on est sur des études de supériorité versus placebo, chez des populations qui sont, quand même, Hugues Blondon a utilisé le terme de population facile à traiter. Donc, il me paraît assez difficile, dans ces circonstances, d'extrapoler une efficacité versus voie IV. Et un peu le même problème, compte tenu de la sécurité à long terme, qui était une des préoccupations de la CT lors de l'évaluation initiale, autrement dit, selon moi, pas beaucoup de données finalement nouvelles par rapport aux points qui avaient été soulevés lors de la précédente évaluation.

**M. Le Pr COCHAT, Président.** - Si ce n'est, quand même, le temps, le recul considérable que l'on a et le nombre de patients.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.-** Oui. On a beaucoup de patients, beaucoup de recul, mais, malheureusement, on n'a aucune donnée de tolérance. Je fais écho, en réalité, aux inquiétudes qui avaient été soulevées par la CT en 2020, les inquiétudes, notamment, de sécurité à long terme et de bénéfices cliniques par rapport à la forme IV. Et, selon moi, ni pour l'un ni pour l'autre, on a vraiment de données convaincantes, puisque les données du SNDS ne rapportent pas du tout de tolérance. Il est extrêmement difficile de l'évaluer sur les données du SNDS. Et, donc, on a cette étude observationnelle, mais qui est, aussi, non comparative. Donc, il est vrai que, par rapport à la forme IV, je ne saurais pas dire, d'après les données que j'ai vues, si REMSIMA sous-cutané est mieux, moins bien toléré, aussi efficace, moins efficace, plus efficace que la forme IV.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** OK. Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Monsieur Niaudet ?

**M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.-** C'est un peu en contradiction avec ce que nous a dit Hugues Blondon. En effet, Hugues Blondon a l'air de dire que c'est efficace et que c'est bien toléré sans augmentation du risque infectieux. Donc, peut-être faut-il vous mettre d'accord.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.-** Pour l'efficacité, c'est de l'extrapolation par rapport à une efficacité versus placebo. Mais il n'y a même pas de comparaison indirecte formalisée, en réalité. Je ne sais pas, je vais laisser Hugues Blondon répondre quant à son interprétation là-dessus, mais on est d'accord sur le fait que l'on n'a pas du tout de données nous permettant de positionner la forme sous-cutanée par rapport à la forme IV. Voilà pour le versant efficacité.

Ensuite, pour le versant sécurité, on a effectivement, l'étude observationnelle française, qui rapporte 4 % d'EIG. Ce qui est, probablement, ce que l'on aurait pu attendre avec la forme IV.

**M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.-** En même temps, la réévaluation, cela ne veut pas dire que l'on compare la forme IV et la forme sous-cutanée. Ils réévaluent la forme sous-cutanée avec les données qu'ils nous donnent.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.-** Oui, à nous de la réévaluer. Mais le comparateur cliniquement pertinent était, quand même, me semble-t-il, la forme IV. Hugues Blondon, confirmez-vous ce point-là ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** En attendant Hugues Blondon, les chefs de projet souhaitent intervenir ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Oui, concernant les éléments que vous apportez en plus sur la tolérance sur laquelle, effectivement, la présentation allait assez rapidement. Concernant les données de tolérance, sur les études cliniques, qui sont des comparaisons versus placebo, les profils de tolérance n'ont pas mis en évidence de signaux. Ce qui veut dire que, concrètement, versus placebo, les effets indésirables étaient globalement bons. Sur les effets indésirables graves, de grade supérieur ou égal à trois, il y avait uniquement des signaux sur les effets indésirables infectieux. Dans la maladie de Crohn, c'étaient surtout des infections au COVID-19. Dans la rectocolite hémorragique, c'étaient COVID-19 et, également, des infections graves qui étaient supérieures au placebo. Mais, dans l'ensemble des autres

événements indésirables, hormis réactions au site d'injection, on n'avait pas des différences versus placebo, voire des effets indésirables, des maladies, qui étaient supérieurs dans le bras placebo, ce que l'on peut comprendre. Ce qui permet de mettre en évidence un profil de tolérance qui, aujourd'hui, en extrapolant, bien évidemment, mais en ne permettant pas de manière robuste de dire cela, un profil de tolérance qui semble ressembler, aujourd'hui, à la voie IV si l'on prend les effets indésirables infectieux. Mais, effectivement, on n'a pas de démonstration, comme le disait Matthieu Roustit de ces effets indésirables versus IV.

Les données observationnelles semblent montrer qu'il n'y a pas forcément de signal dans les *(inaudible 00 :37 :40 enregistrement 2)* non plus qui permettent de dire qu'il y a un profil qui semble plus délétère avec la voie sous-cutanée par rapport à la voie IV. Et certaines études montrent, avec un signal très faible, puisque les effectifs sont très faibles, c'est de l'observationnel, que les concentrations sériques supérieures ne semblent pas apporter d'effets indésirables supérieurs, notamment en termes infectieux. Mais des immunosuppresseurs que l'on donne concomitamment chez ces patients-là, peuvent aussi jouer un rôle. En tout cas, on n'a pas de certitude sur tout cela. Ce que l'on peut observer, c'est que l'on peut, a priori, dire que l'on n'a pas de gros signal sur le profil de tolérance sous-cutanée.

**Un chef de projet pour la HAS.**- En réalité, c'est un dossier qui n'est pas très facile à évaluer. Il y a, finalement, toutes les limites pour la lecture des résultats, allant jusqu'à une non prise en compte des résultats dans la rectocolite hémorragique, dans l'EPAR et dans le RCP. Ce qui veut dire qu'il y avait quand même des soucis.

À côté de cela, il est vrai que l'infliximab est quand même un anti-TNF sur lequel on a un gros recul. Il est utilisé par voie IV, jusqu'à présent, mais dans des situations compliquées. Ils font quand même l'effort de faire des études contre placebo, on peut quand même regretter le choix de placebo. En même temps, comme ce sont des patients qui n'étaient pas trop, a priori, avancés, les sous-traitements que l'on aurait pu proposer tombent un peu. Cela se discute.

Je ne sais pas si Hugues Blondon va reprendre la parole, mais c'est plus sur l'usage établi et le gros recul d'utilisation que l'on a envie de l'aligner sur le SMR. Pas du tout sur les revendications d'ASP ou d'ASMR. Nous avons concentré nos critiques pour motiver l'ASMR V, qui ne nous paraît, franchement, pas du tout à l'ordre du jour. Ni même pas la maniabilité que l'on aurait voulu valoriser, mais nous n'avons aucun argument pour le faire, pour toutes les réserves qui ont été apportées. Par contre, pour le SMR, il est vrai qu'en discutant pas mal avec Hugues Blondon et en étant très attentif à tous les commentaires de Matthieu Roustit, qui sont importants, on s'est quand même dit que l'on pouvait peut-être aligner le produit. On a regardé au niveau international, il est vrai que la voie sous-cutanée est disponible. De toute façon, il est déjà utilisé. Il a un SMR modéré, simplement.

Mais il est vrai que le dossier n'est pas convaincant, c'est clair. Ce n'est pas sur le dossier, en tout cas. Mais l'expertise d'Hugues Blondon, en l'occurrence, et ce qu'il rappelle, a beaucoup pesé dans notre appréciation à tous les deux. Même si l'on a affiché dans le DP toutes les réserves, on n'en a pas fait d'économie.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Et je rejoins ce raisonnement. Madame Bellesoeur ?

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Peut-on préciser une chose ? On est d'accord, le traitement standard de ces patients, normalement, cela devrait être d'avoir le traitement d'induction par voie IV, puis le traitement d'entretien par voie IV.

**Un chef de projet pour la HAS.**- C'est cela.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Et que, donc, ceux qui étaient dans le bras placebo étaient sous-traités par rapport au traitement standard.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Oui, c'est cela.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Oui, clairement.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- J'ai quand même l'impression que cela en fait un petit peu une exception par rapport à notre façon de raisonner d'habitude. C'est-à-dire qu'en l'occurrence, on se dirait, d'accord, le bras comparateur est sous-traité – je ne connais pas bien cette maladie, mais je me demande même, extérieurement, pourquoi l'on accepte de sous-traiter les patients du bras comparateur – mais on le valoriserait quand même comme l'IV. Selon moi, il y a quand même un problème dans la démonstration. Même si j'entends bien, et je suis parfaitement d'accord, il y a un intérêt de la forme sous-cutanée. Je pense que nos critères d'évaluation, de façon plus générale, ne sont pas très bons pour savoir comment l'on juge l'équivalence, ou pas, les données pharmacocinétiques. Je pense que c'est plus établi pour les génériques, par exemple.

Et, d'ailleurs, je peux reposer la question que j'ai déjà posée lors d'une discussion précédente, mais ce critère de bioéquivalence 80-125 % s'applique-t-il pour les anticorps ? À l'époque, quand j'ai cherché, j'ai eu l'impression que l'on se concentrait davantage sur les anticorps pour la borne inférieure. Et que, pour la borne supérieure, il y avait davantage de flou et qu'il n'y avait pas forcément de règle qui disait où l'on doit se situer. C'est-à-dire est-ce acceptable que l'exposition soit fois deux, fois dix, comme c'est le cas ici ? S'en fiche-t-on ? Ne sait-on pas ? J'ai l'impression que cela n'est pas bien établi. Mais, quand même, cela me gêne un petit peu, cela me gêne, ce bras comparateur qui est en dessous du standard et de l'extrapolation que l'on fait.

**M. le Pr RUSTIT, membre de la CT.**- Par rapport à la biocinétique, je suis tout à fait d'accord avec vous. Et l'idée n'était pas de dire qu'il fallait démontrer une bioéquivalence. C'était simplement pour rappeler l'étude qui avait été présentée lors de la première évaluation. Et il suffisait aussi de rappeler ce critère, quand on parle de non-infériorité pharmacocinétique, en gros, c'était quand même très largement une non-infériorité, puisque l'on était à dix fois et il me paraissait intéressant de le rappeler.

Sur le côté placebo, je partage tout à fait ton avis. Ce n'est pas que l'on est très inquiet sur l'utilisation d'infliximab qui est utilisée depuis 25 ans dans ces maladies-là et pour lequel on a beaucoup de recul. Mais, moi aussi, j'ai été très surpris, quand même, cela me paraît être une anomalie, pardon de le dire aussi directement, mais une anomalie de faire des études versus placebo chez ces patients-là. Pourquoi cela serait-il une exception par rapport à notre façon d'évaluer les dossiers habituellement, je ne le comprends pas. D'autant que l'on a évalué le

dossier ENTYVIO, il n'y a pas très longtemps, qui avait fait, quand même, l'effort d'ajouter un bras. Même s'il y avait un bras placebo, ils avaient, aussi, ajouté un bras comparateur actif.

**Un chef de projet pour la HAS.**- À un moment, on a parlé de questions MICI. Ensuite, on s'est posé la question d'un design où le choix du placebo était très discutable. Effectivement, traiter ces patients par un placebo, c'est quand même assez incompréhensible.

Cela étant, je vais juste vous rappeler que, pour la plupart des produits que l'on a vus dans les MICI, ces dernières années, pas uniquement ces derniers mois, mais ces dernières années, c'est contre placebo. Et, finalement, c'est ce qu'Hugues Blondon avait rappelé, quand vous évoquiez (*inaudible 00 :43 :58 enregistrement 2*), il a rappelé un peu la doctrine qui avait été adoptée. C'est-à-dire que dans ces conditions, l'ASMR n'avait pas été à l'ordre du jour. Et l'on vérifiait simplement que les études contre le placebo permettaient de constater que l'activité intrinsèque du produit était correcte. Dès que l'on avait un doute, on dégradait le SMR, voire on mettait un SMR insuffisant, c'est arrivé une fois. Sinon, c'était un SMR important. Mais ce n'est pas confortable, effectivement. Et c'est plus que pas confortable, je n'accepterais pas de participer à un essai comme cela. Mais ce n'est pas exotique.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Effectivement, dans ces pathologies-là, et l'on ne peut que le regretter, les comparaisons, dans l'immense majorité des cas, se font en placebo. Et ces études-là ne dérogent pas aux règles habituelles, que l'on peut regretter, mais qui sont celles que l'on observe, pour tous les comparateurs.

Deuxième chose, le taux résiduel ne reflète pas forcément l'exposition globale à la molécule. On n'a pas les courbes de pharmacocinétique des deux formes. On a uniquement des taux résiduels qui ne reflètent que ce qu'ils sont, c'est-à-dire le taux résiduel à huit semaines, qui est, effectivement, très différent dans les deux galéniques. Mais l'on peut supposer, aussi, que l'aire sous la courbe est très différente aussi. Quelles en sont les conséquences ? On ne le sait pas bien.

Mais l'on a aussi l'exemple d'ENTYVIO, qui a été cité par Matthieu Roustit, qui est un dossier assez équivalent. Même s'il y avait un bras comparateur, il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux. Donc, cela revient au même.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Je l'ai déjà dit précédemment, mais je le redis quand même, encore une fois, je pense qu'indépendamment de ce dossier-là, pour ces réflexions sur le passage d'une voie d'administration à une autre voie d'administration, il fallait bien d'avoir une réflexion théorique sur quels sont les critères que l'on attend. Sur que met-on sur la pharmacocinétique et que voudrait-on avoir en face. Veut-on avoir un critère clinique, oui ou non, est-ce indispensable pour que l'on puisse juger. Et, peut-être, quelque chose sur le design de l'étude qui est attendu.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je suis entièrement d'accord. Et il y a une autre problématique, mais que l'on retrouve, qui n'est, là encore, pas spécifique de cette molécule-là, c'est vrai aussi en cancéro. Les formes IV sont adaptées au poids et les formes sous-cutanées sont à dose fixe. Ce qui pose d'autres problématiques, notamment chez les patients de poids extrêmes. Mais ce n'est pas spécifique à ce sujet-là. Et ce sur quoi j'insistais, c'est que

l'on est vraiment face à une molécule qui est tellement incontournable dans ces pathologies qu'il me paraîtrait vraiment, quelles que soient toutes les réserves que l'on peut entendre sur la qualité des données, ils n'ont pas fait énormément d'efforts, ils ont quand même fait deux études de phase III dans les deux pathologies, mais, quelles que soient les qualités des données présentées, cette molécule est tellement incontournable qu'il paraîtrait compliqué, voire incompréhensible, en tout cas à mes yeux, qu'elle n'ait pas un SMR important.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Madame Simonin ?

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Je trouve que la discussion revient tout le temps sur ces maladies. On l'a vu, revu. L'EMA demande un standard versus placebo. C'est une première réponse sur les essais qui sont designés. Les promoteurs doivent faire des essais en fonction des demandes de ceux qui vont donner l'AMM, en premier lieu. Ensuite on ne peut que regretter, effectivement, qu'il n'y ait pas de comparaison, mais il n'y a pas. Donc, cela n'impacte que l'ASMR. L'ASMR qui sera V, automatiquement.

Ensuite, effectivement, quand on regarde la clinique, et d'après ce que dit Hugues Blondon, il y a quand même des améliorations. Et je voudrais insister sur le fait que ces patients sont hyper traités, qu'ils sont régulièrement à l'hôpital et que parfois, ils arrivent à perdre leur profession et leur vie professionnelle. Donc, là aussi, cela n'impacte pas la qualité de la prise en charge et la sécurité et l'efficacité de la molécule, et je pense que l'on a quand même certaines données qui donnent une efficacité et une bonne tolérance, je pense que les patients seraient à même de pouvoir prendre leur décision avec le prescripteur et ne pas obliger ces patients, toute leur vie, à aller à l'hôpital et à perdre toute leur vie professionnelle. Cela rentre aussi en ligne de compte.

Donc, effectivement, il faut que ce soit efficace. Mais je crois que l'on a, quand même, suffisamment de données pour dire que cette molécule est efficace. Et, si elle ne l'était pas, le prescripteur saura quand même prescrire un traitement en IV.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- OK. Merci. Madame Locher ?

**M<sup>me</sup> le Docteur LOCHER, membre de la CT.**- Je voulais dire que, lors de la précédente évaluation, ce n'était pas l'efficacité qui était remise en cause, mais la balance bénéfice/risque du fait d'une incertitude sur les risques. Et que les deux études ne permettent absolument pas d'élever cette incertitude.

En au-delà de cela, je trouve que cela crée quand même un précédent. Il y a une question qui est posée qui est a-t-on des raisons de penser qu'il puisse y avoir un excès de toxicité ? On ne répond pas à la question et l'on valoriserait quand même le produit. Je trouve que cela crée un précédent pour d'autres dossiers, où, finalement, l'on n'aurait pas d'études répondant aux questions que l'on se pose.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Il me semble, quand même, que le recul supplémentaire que l'on a sur ces données de BR, dont vous parlez, vont plutôt dans le sens d'être rassurant, ou, en tout cas, ne permettent pas de remettre en question davantage. Je trouve qu'il n'apparaît pas de nouvel élément à la défaveur de la tolérance, etc. Et je donne de la valeur au recul,

simplement, même s'il n'y a pas d'élément nouveau foncièrement. Mais c'est un point de vue personnel.

On va passer au vote. Je crois qu'il y a des arguments pour et des arguments contre, comme vous l'avez vu. Le Bureau, malgré tout, était assez favorable à se ranger à l'avis de Monsieur Blondon. Donc, d'améliorer le SMR de modéré et important, pas d'ISP et maintien de l'ASMR V, avec un suivi des patients dans tous les cas. Je vous laisse voter.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 20 votants. Concernant l'ISP, vous avez voté à l'unanimité contre. Concernant le SMR, il y a 14 voix pour important et 6 voix pour modéré. Et concernant l'ASMR, il y a unanimité pour le niveau V.

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Donc, pas d'ISP, important V.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire