



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juin 2021

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.

1. INFLECTRA – Réévaluation SMR

REMSIMA – Réévaluation SMR

Pierre Cochat, le Président.- Donc, on va faire rentrer Monsieur Bigard pour les anti-TNF.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- On commence par INFLECTRA. Il n'y a pas de déport sur ce dossier et Monsieur Bigard n'a pas de lien identifié pouvant le placer en situation de conflit d'intérêts. Je le fais rentrer.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose malgré tout qu'on les fasse tous en même temps parce que...

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- On peut faire INFLECTRA et REMSIMA en même temps. C'est dans la même indication.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui, parce que pour REMICADE, il y aura un déport.

Pierre Cochat, le Président.- Oui...

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- REMICADE, c'est une autre indication que l'on peut faire séparément.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Et puis, il y a un déport pour ce dossier.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

(L'expert, M. BIGARD, rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Monsieur Bigard.

M. Bigard.- Bonjour.

Pierre Cochat, le Président.- Merci de vous joindre à nous pour cette évaluation. On va regrouper. On a deux produits à évaluer avec vous. C'est INFLECTRA et REMSIMA. C'est Patrick qui les présente ou Macha ?

M^{me} Marciano, pour la HAS.- Je vais les présenter.

Pierre Cochat, le Président.- OK, alors on t'écoute, Macha.

M^{me} Marciano, pour la HAS.- Donc, du coup, je ne présenterai que le dossier REMSIMA parce que toutes les études d'INFLECTRA sont comprises dans le dossier REMSIMA.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

M^{me} Marciano, pour la HAS.- Il s'agit d'un dossier de réévaluation suite au dépôt de résultats EPI dans la prise en charge de la maladie de Crohn active chez l'adulte. Du fait de son statut réglementaire de biosimilaire et en conformité avec les recommandations de

l'EMA, une démonstration de la comparabilité préclinique ainsi que deux études cliniques comparatives versus REMICADE chez les patients atteints de pathologies rhumatismales ont permis au laboratoire d'obtenir une AMM qui a été étendue aux autres indications thérapeutiques de REMICADE, notamment en gastroentérologie et en dermatologie.

Dans son avis précédent du 21 janvier 2015, la commission avait octroyé un SMR important à REMSIMA et une ASMR V dans la prise en charge de la maladie de Crohn chez l'adulte. La commission avait souhaité être destinataire des résultats d'une étude clinique de phase I/III qui a été mise en place dans le cadre du plan de gestion des risques de REMSIMA et qui était destinée à établir la non-infériorité de REMSIMA en termes d'efficacité par rapport à REMICADE chez les patients atteints d'une maladie de Crohn active.

Le laboratoire sollicite la réévaluation de l'intérêt de santé publique de REMSIMA dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte et présente les résultats de plusieurs études. On a deux études de non-infériorité versus REMICADE, l'une à court terme à 6 semaines, et l'autre à 52 semaines.

Pour l'étude CT-P13 3.4 qui est l'étude à 6 semaines, il s'agit donc d'une étude de phase I/III versus REMICADE en double aveugle. L'objectif était de démontrer la non-infériorité de CT-P13, le biosimilaire de REMICADE par rapport à REMICADE chez les adultes atteints d'une maladie de Crohn active. À l'inclusion, les patients ont été randomisés en deux groupes pour recevoir soit un biosimilaire (CT-P13), soit REMICADE. Après 30 semaines de traitement, un changement entre ces deux médicaments, un « switch », a été fait chez certains patients selon les groupes.

Un total de 220 patients a été inclus et réparti en quatre groupes. 111 patients ont débuté un traitement par CT-P13, le biosimilaire de REMICADE. À S30, 56 patients ont poursuivi le traitement par CT-P13 et 55 ont « switché » pour REMICADE. 109 patients ont débuté le traitement par REMICADE. À S30, 54 ont poursuivi le traitement par REMICADE et 55 ont « switché » pour CT-P13.

Le critère principal a été le nombre et le pourcentage de patients ayant eu une réponse clinique selon les critères de l'indice d'activité de la maladie de Crohn CDAI-70 (définis comme une diminution de plus de 70 points du score CDAI par rapport à l'inclusion) à la semaine 6, selon une analyse dans la population per protocole et en intention de traiter.

Dans la population per protocole, une diminution du score CDAI de plus de 70 points a été observée chez 71,4 % des patients ayant été randomisés à l'inclusion dans le groupe CT-P13 et chez 75,2 % de ceux du groupe REMICADE après 6 semaines de traitement. La différence entre les deux groupes de traitement a été de - 3,8 %, avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre - 16 et 9. La non-infériorité du biosimilaire a donc été établie par rapport à REMICADE, sachant que la borne inférieure de l'intervalle de confiance de - 16 % était supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de - 20 %.

Concernant cette étude, quelques réserves méthodologiques peuvent être faites. Elle n'a pas été conçue pour conclure en termes d'efficacité entre les groupes biosimilaires et REMICADE pour les critères de jugement secondaire au-delà de 6 semaines de traitement. La durée de survie des patients après la poursuite ou le switch à S30 a été assez courte.

Ensuite, on a l'étude NOR-SWITCH, qui est une étude financée par le ministère norvégien de la Santé. Il s'agit d'une étude de phase IV versus REMICADE, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. Là aussi, son objectif était de démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité après 52 semaines de traitement de CT-P13 par rapport à REMICADE chez des adultes traités par REMICADE depuis au moins 6 mois pour une des maladies suivantes : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn et psoriasis en plaques chronique.

Un total de 498 patients a été évalué pour participer à l'étude, et parmi lesquels 482 ont été inclus et randomisés en deux groupes. Le groupe REMICADE, c'est 241 patients qui ont poursuivi leur traitement par REMICADE, et le groupe CT-P13, c'est 241 patients qui ont « switché » et débuté un traitement par biosimilaire.

Le critère principal a été la proportion de patients avec aggravation de la maladie mesurée à 52 semaines par des scores d'efficacité spécifiques aux différentes maladies définies comme suit dans la maladie de Crohn : variation de plus de quatre points sur l'indice de Harvey-Bradshaw et un score supérieur ou égal à sept points par rapport à l'inclusion, selon une analyse dans la population per protocole et en intention de traiter.

Dans la population per protocole, une progression de la maladie a été observée chez 54 patients du groupe REMICADE et 63 patients du groupe CT-P13. La différence du risque de progression de la maladie entre les deux groupes de traitement, ajustée en fonction de la durée de traitement par REMICADE à l'inclusion, a été de - 3,6 % avec un intervalle de confiance à 95 %, allant de - 11 à 3,8. Du coup, la non-infériorité du biosimilaire a été établie par rapport à REMICADE.

Quelques critiques méthodologiques rapides. Le plan d'analyse statistique ne permettait pas de conclure sur la non-infériorité pour chaque pathologie, en particulier pour la maladie de Crohn. Un biais de sélection ne peut être exclu parce que les patients recrutés recevaient de l'infliximab depuis au moins six mois, avec un faible niveau d'activité de la maladie. Le choix du critère de jugement principal, donc l'aggravation de la maladie, peut éventuellement poser des problèmes d'interprétation puisque, dans l'étude, on relève que les résultats ont été variés selon la pathologie, avec une aggravation de la maladie allant de 10 % pour le psoriasis à 60 % pour le rhumatisme psoriasique.

Enfin, parmi les autres études fournies, on dispose d'une étude faite par l'Assurance maladie. Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, comparative, d'équivalence, faite chez des patients vivant en France, conduite à partir des données issues du SNDS, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du CT-P13 par rapport à REMICADE chez des patients naïfs d'infliximab atteints de maladie de Crohn. Un total de 5 050 patients a été inclus dans l'étude en deux groupes en fonction du traitement reçu. 2 551 patients ont été affectés au groupe REMICADE et 2 499 au groupe CT-P13.

Le critère principal a été un critère composite composé des événements suivants : décès, chirurgie liée à la maladie de Crohn avec résection intestinale, stricturoplastie, stomie intestinale, abcès ano-rectaux et fistules, hospitalisations toutes causes confondues, sauf les naissances, et remboursement d'une autre biothérapie, avec prise en compte uniquement

du premier évènement. Et en fait, le critère « remboursement d'une autre biothérapie » est un proxy choisi pour évaluer l'échec au traitement.

Cette étude a suggéré que le traitement par CT-P13 est équivalent à celui par REMICADE au regard du critère composite et du remboursement d'une autre biothérapie, avec un *hazard ratio* égal à 0,92 et un intervalle de confiance allant de 0,85 à 0,99. Finalement, les données montrent que l'efficacité et le profil de tolérance de l'infliximab apparaissent plutôt similaires à ceux d'un de ses biosimilaires.

Et maintenant, je vais passer la parole au Professeur Bigard, puis à Monsieur Blondon. Merci.

Pierre Cochat, le Président. - Merci, Macha. Monsieur Bigard.

M. Bigard. - Merci. Écoutez, ce dossier paraît assez clair. Il faut dire que quand le CT-P13 est arrivé, il avait une AMM suite à des études en rhumatologie, donc les gastro-entérologues qui étaient très attachés au REMICADE – puisque cela avait quand même complètement modifié la prise en charge de leurs patients atteints de maladies inflammatoires intestinales – disaient : « Mais est-ce que cela va marcher aussi ? On nous dit que cela marche dans la polyarthrite, mais est-ce que cela va marcher dans la maladie de Crohn ? » Donc, il y avait des interrogations – légitimes ou pas –, il y avait des interrogations de la commission et c'est pour cela que ces études ont été demandées.

Le premier signal positif est arrivé avec l'étude NOR-SWITCH, qui a été mise en route tout à fait rapidement pour des questions économiques par le ministère norvégien de la Santé. Ils voulaient voir si ce médicament était équivalent, si on pouvait s'en servir. Donc, effectivement, c'est surtout des patients qui étaient déjà traités par REMICADE qui ont été « switchés » – et c'était quand même la plus grosse masse des patients –, pour voir s'ils pouvaient recevoir la CT-P13. C'est une étude qui a montré que, sur l'ensemble des six indications, il n'y avait pas de différence entre les maladies, mais cette étude n'était pas faite pour montrer l'absence de différence, comme l'a dit Macha, pour chaque indication.

Pour la maladie de Crohn, il y avait une différence avec une marge de 15,3 au lieu de 15 %. Certains auteurs se sont dit : « mais ce n'est pas possible, c'est différent », notamment Pierre Michetti, qui est un expert bien connu qui avait dit : « est-ce qu'il y a un rôle de la glycosylation qui est un peu différent entre le CT-P13 et la molécule princeps ? » En fait, après réévaluation, les patients atteints de MICI ont fait l'objet d'une publication détaillée en 2020. La critique tombait.

On a cette étude, qui a été faite par le laboratoire, de non-infériorité, qui a été parfaitement décrite, où l'on peut dire que l'on a bien une non-infériorité et pas de différence également en termes de tolérance. Depuis, je pense que le CT-P13 est largement utilisé, que ce soit sous l'une ou l'autre forme commerciale.

Les autres études n'apportent pas grand-chose parce que l'étude Meyer, c'est quand même le SNDS. Donc, c'est vraiment un critère composite avec les gros événements. Il y a un grand nombre de patients, mais disons qu'on ne court pas de risque particulier pour les interventions chirurgicales, les hospitalisations, donc c'est plutôt favorable. Et puis les autres études n'ont pas beaucoup d'intérêt.

Ce que l'on peut dire, c'est qu'actuellement, le médicament est utilisé très largement pour des motifs économiques en première intention ou en « switch » dans ces indications de maladie de Crohn et également de rectocolite hémorragique. Je pense que c'est tout à fait justifié. Même si l'on peut dire que le dossier a quelques petites faiblesses, ce sont quand même des études qui sont assez rarement faites en post-commercialisation, je trouve. Donc, le dossier, à mon avis, est bon dans le contexte. Ce n'est pas un dossier de première AMM. Voilà ce que j'ai à vous dire essentiellement.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Hugues.

M. Blondon, membre de la CT.- Je n'ai rien à ajouter. Ces études permettent de nous rassurer complètement quant à l'équivalence des biosimilaires par rapport au produit princeps que l'on utilise de longue date. Et d'ailleurs, comme l'a dit Monsieur Bigard, l'utilisation des biosimilaires est maintenant parfaitement répandue en pratique clinique depuis plusieurs années et il n'y a aucun signal qui permettrait de penser qu'il y a une efficacité ou une tolérance différente de celle du (inaudible – 55 : 09).

M. Bigard.- Il y avait un petit problème que les gastro se posaient, mais également d'autres spécialistes. Ils disaient : « Quand on a un patient – parce que l'on a des patients qui viennent pendant 8 ou 10 ans de suite recevoir des perfusions de REMICADE, puisque le médicament existe depuis 20 ans – et qu'on le "switche", est-ce que l'on doit le prévenir ? » Il y en a qui disaient : « Oui, c'est honnête, il faut les prévenir. » Et puis d'autres : « Non, puisque c'est pareil, je ne vois pas l'intérêt de les prévenir. Quand on change le glucosé, on ne les prévient pas. »

Mais moi, j'avais été très frappé par un hématologue qui avait dit : « Écoutez, on se sert de facteurs de croissance et de biosimilaires depuis bien avant, et je dois dire que quand j'ai quelqu'un qui a une leucémie aiguë myéloblastique et que je lui dis tout ce qui va lui arriver, je ne perds pas trois minutes à lui expliquer qu'il va avoir un biosimilaire (inaudible – 56 : 00). » Effectivement, la question reste entière, mais je crois qu'actuellement, les gens se servent des biosimilaires sans arrière-pensée.

Pierre Cochat, le Président.- Personnellement – je donne mon avis –, j'ai toujours dit lorsqu'on passait à un biosimilaire, toujours. Je pense que l'on a le devoir, en toute situation, de dire ce qu'on fait au patient avec des explications assorties. Moi, j'ai été confronté à cela pour les hormones de croissance. Cela a fait partie des premiers biosimilaires. Je pense que c'est une prudence que nous devons dans tous les cas au patient et qui ne pose habituellement pas de problème.

M. Bigard.- Je crois que les hématologues disent que c'est tout à fait secondaire par rapport à quand on dit au patient qu'il a une leucémie myéloblastique.

Pierre Cochat, le Président.- Serge, une question.

M. Blondon, membre de la CT.- Les patients qui avaient été sensibilisés à cela par les associations de patients étaient demandeurs d'explications avant un « switch » éventuel, et certains d'ailleurs le refusaient.

M. Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais avoir l'opinion des experts sur le seuil de non-infériorité qui a été utilisé dans ces études. Je crois que c'était une fois 20 %, une fois 15 %. Est-ce que ce sont des seuils corrects, ou ils sont un peu trop larges ? Quelle est votre opinion ?

M. Bigard.- Ce sont des seuils habituels dans ce type de dossier.

Pierre Cochat, le Président.- Certes un peu larges quand même, je suis d'accord.

M. Bigard.- Oui, c'est large, mais...

Pierre Cochat, le Président.- 20 %, cela fait beaucoup. Bernard.

M. Guillot, membre de la CT.- Je vais dans le même sens. Je suis très surpris pour un seuil de non-infériorité à 20 % dans une maladie grave quand même. Et là, les résultats d'étude, c'est - 17 %. Donc nous ne sommes pas très loin des - 20. En tout cas, on est au-dessus de 15. Je trouve que franchement, prendre un cinquième de risque d'infériorité, c'est beaucoup parce que les maladies inflammatoires du tube digestif, ce n'est pas anodin, ce n'est pas banal. Donc cela me surprend. Moi, je n'ai pas de problème vis-à-vis des biosimilaires de manière générale, parce que même les princeps ont des processus de fabrication qui n'arrêtent pas d'évoluer et de changer, mais là, je suis un peu surpris de ces seuils retenus. Moi, j'avais la notion qu'en général, on tournait autour de 10 ou 12 et que 12, déjà, c'était beaucoup. Là, 20, je trouve cela énorme.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis de ton avis. En voyant ces dossiers, je suis retourné voir un petit peu le fondamental sur les seuils de non-infériorité et c'est vrai que c'est très débattu, mais 20 %, c'est considéré comme énorme. Je suis d'accord avec toi. Peut-être que Sylvie ou François peuvent nous donner leur avis sur cet aspect-là.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Les seuils de non-infériorité, je pense qu'il y a de toute façon des moyens de toujours débattre. C'est toujours trop gros. 10 %, c'est plutôt quand c'est la mortalité qui est adoptée. C'est assez rare. 30 %, vous avez vu pour les médicaments du diabète exigés par la FDA et l'EMA, qui même au départ avaient dit que 80 %, c'était vraiment le seuil à ne pas dépasser et qui finalement ont conseillé le seuil de 30 %, qui a été adopté par tout le monde et on ne l'a pas trop critiqué. Alors qu'effectivement, 30 %, par rapport à un placebo notamment, c'est quand même assez énorme.

Et 20 %, c'est vraiment le truc classique pour toutes les études de bioéquivalence. Alors, c'est sur des critères pharmacocinétiques, aire sous la courbe et concentration maximale d'habitude. C'est vrai que là, c'est extrapolé sur des critères cliniques pour démontrer la non-infériorité des biosimilaires. C'est vrai que si l'on exige 10 %, ce sera beaucoup plus satisfaisant, mais cela va devenir peu faisable en termes d'effectifs. 10 % de non-infériorité, en général, cela fait des effectifs assez importants. Passer de 20 % à 10 %, c'est très...

Donc, c'est un compromis entre ce qui est acceptable, ce qui est pragmatique. De toute façon, la non-infériorité est un pis-aller. Cela veut dire que l'on accepte qu'il y ait des produits similaires et c'est essentiellement pour des raisons économiques. Là, on est

d'accord. Le seul intérêt est économique pour les patients et la société. Il n'y a pas d'autres avantages attendus.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick.

M. Semenzato, pour la HAS.- Effectivement, on avait discuté de cette marge de non-infériorité dans le document qu'on vous a adressé. Ça, c'était le premier point et cela avait été effectivement discuté au regard des préconisations de la FDA notamment. Mais c'est vrai que globalement, au vu de l'ensemble des résultats qui étaient convergents et sur la base de ce que viennent de rappeler Monsieur Bigard et Hugues, cela ne soulevait pas de problème.

Par contre, je voulais juste rappeler que l'un des deux laboratoires – je ne sais plus si c'est celui qui commercialise INFLECTRA ou REMSIMA – c'est le même biosimilaire. À noter que c'est pour cela que l'on a regroupé les dossiers. C'est le même biosimilaire et donc l'un des deux laboratoires revendiquait un intérêt de santé publique. Je pense que notamment sur la base de la discussion que vous venez d'avoir et pour d'autres raisons qui ont été brièvement présentées par Macha, on se posait la question de cette revendication.

M. Bigard.- Ce n'est pas le client qui demandait l'intérêt de santé publique, c'est le laboratoire qui a mis au point le CT-P13. C'est un laboratoire coréen et Pfizer ne fait que du coût marketing.

Pierre Cochat, le Président.- Macha.

M^{me} Marciano, pour la HAS.- C'était juste pour vous rappeler que selon les préférences de l'EMA, on se situe à des marges de 15 %. Je voulais juste vous préciser cela. Et FDA, on est sur du 12 %.

M. Bigard.- On n'a pas de différence dans les marges également pour le taux de rémission sans corticoïde, qui est assez important pour les malades et pour les médecins et également pour la cicatrisation muqueuse. On a quand même tous les arguments qui vont à peu près dans le même sens.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Je crois que c'est vrai que ces seuils, c'est extrêmement controversé et controversable. Ce que dit François sur le 20 % dans ces critères de comparaison et 10 % pour la mortalité me paraît raisonnable, et en tout cas en adéquation avec ce que l'on a vu passer. Mais bon, c'est sûr que je comprends un petit peu les réserves de Bernard. C'est vrai que l'on est sur des maladies graves et que 15 %, ce n'est pas 20 %, je suis d'accord. Là, en l'occurrence, tu disais 17 %, Bernard. On est plutôt à 16, je crois. Macha, c'est ça ?

M^{me} Marciano, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Donc la proposition du bureau était de ne rien changer finalement, de ne pas accepter la demande d'ISP et d'accepter...

M. Bigard.- Je vais vous quitter, n'ayant pas d'avis à donner. Merci. Bonne journée à tous.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup et bonne journée.

(L'expert, M. BIGARD, quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Désolé, j'ai oublié de le faire sortir. Donc, la proposition était de ne pas changer et de ne pas mettre d'ISP dans ce contexte-là. Je ne sais pas si vous voulez que l'on parle... Non, on parlera d'INFLECTRA après.

M^{me} Marciano, pour la HAS.- L'étude qui a été déposée pour INFLECTRA, elle est incluse dans le dossier REMSIMA, donc c'était regroupé. Et le laboratoire d'INFLECTRA ne sollicite rien, juste un maintien des conclusions antérieures.

Pierre Cochat, le Président.- Ils ne souhaitaient pas d'ISP non plus ?

M^{me} Marciano, pour la HAS.- Non.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Je ne sais pas s'il y a des commentaires sur cette option de vote. Juste une parenthèse. Encore une fois, je fonctionne tout en 4G sur un seul appareil, donc je n'ai pas tous les documents en même temps, ce qui fait que je suis moins rapide que d'habitude.

M. Blondon, membre de la CT.- J'aimerais juste ajouter que ces études sont certes imparfaites, mais encore une fois, ce sont des biosimilaires qui sont complètement entrés dans la pratique courante depuis de nombreuses années. Et j'insiste sur le fait qu'en pratique clinique, dans les maladies inflammatoires du tube digestif, il n'y a vraiment aucun signal qui permettrait de penser qu'il y a une efficacité inférieure. **(Coupure son)** un peu dans le cadre d'un biosimilaire qui a déjà fait ses preuves d'équivalence dans d'autres pathologies et se contenter de ces résultats qui sont quand même relativement robustes, même si l'on peut encore critiquer certains aspects.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Je propose qu'on vote là-dessus, sur : ISP, pas ISP, parce que la question a été posée par le laboratoire. Donc je préfère que l'on vote. Et puis maintien ou non de l'avis qu'on avait donné pour les autres, pour les non-biosimilaires, pour tout ce qui est regroupé.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Par contre, on ne les vote pas ensemble, INFLECTRA et REMSIMA, on fait deux votes séparés ?

Pierre Cochat, le Président.- On peut faire deux votes séparés.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- On commence par lequel ?

Pierre Cochat, le Président.- Comme tu veux. INFLECTRA, allez.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- On va commencer par INFLECTRA. Vous commencez par l'ISP, c'est ça ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. ISP et puis ensuite, maintien du reste.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP et 22 voix pour un alignement.

Pierre Cochat, le Président.- OK. On refait la même chose ?

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui, pour REMSIMA.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP et 22 voix pour un alignement.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci.

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- On les adopte en séance, si vous n'avez pas d'opposition ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, volontiers.

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