



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 mars 2023

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. DUPIXENT - Examen – Extension d'indication

**Pierre Cochat, Président.**- Bernard Guillot va pouvoir se connecter plus tôt que prévu, mais pour l'instant ce n'est pas encore le cas, donc nous allons attendre qu'il se connecte pour pouvoir faire DUPIXENT. Nous n'avons jamais eu une telle avance.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Pierre, je peux peut-être commencer la présentation.

**Pierre Cochat, Président.**- Je ne sais pas, cela m'ennuie un peu sans Bernard. Sur le principe je serais d'accord mais ce n'est pas très correct. Nous allons attendre qu'il se connecte.

**Stéphanie Luzio, pour la HAS.**- Je fais entrer Monsieur Guillot. Madame Mallat ne peut assister à ce dossier compte tenu de ses liens. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

*(Ariane Mallat quitte la séance.)*

*(Bernard Guillot rejoint la séance.)*

**Pierre Cochat, Président.**- Nous allons voir avec toi DUPIXENT, qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, nous te passerons la parole.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Vous examinez la spécialité DUPIXENT, dupilumab, pour une inscription ville et hôpital dans une extension d'indication dans le traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Le laboratoire a obtenu une AMM pour ce médicament dans cette indication en décembre 2022. Je vous rappelle que DUPIXENT avait eu un avis favorable pour une demande d'accès précoce en septembre 2022.

Pour la demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Pour ce dossier, le laboratoire a fourni deux études, LIBERTY PRIME2 et LIBERTY PRIME, qui sont des études de phase 3 de supériorité versus placebo randomisées, en double aveugle, multicentriques, réalisées chez des patients ayant au moins 20 nodules, un score de prurit supérieur ou égal à 7 sur une échelle de 0 à 10, en échec au traitement par dermocorticoïdes et traités par émoullissants.

Le critère de jugement principal pour ces deux études était le pourcentage de répondeurs avec une réduction du score de prurit d'au moins 4 points. Dans l'étude PRIME2, le critère était évalué à S12. On a obtenu des pourcentages de 37,2 % pour DUPIXENT versus 22 % pour le placebo. Dans l'étude PRIME, le critère de jugement a été évalué à la semaine 24 compte tenu des résultats obtenus dans l'étude PRIME2, avec un pourcentage de 60 % versus 18,4 %.

Les critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés dans ces études. Cela a permis de mettre en évidence une supériorité sur le score de prurit d'au moins 4 points à S24 dans

l'étude PRIME2, puisqu'on avait en critère principal l'évaluation à S12. Il y avait également une supériorité démontrée sur le score IGA 0 ou 1 à S24, avec des scores de 45 % versus 16 % environ et de 48 % versus 18 % pour le placebo.

Il y a également une supériorité démontrée sur le score de qualité de vie DLQI à la semaine 24 avec des différences cliniquement pertinentes d'environ -6 points dans les deux études. Par contre, il n'y avait pas d'efficacité démontrée versus placebo sur le sommeil évalué à la semaine 24, critère qui a été évalué dans l'étude PRIME2. L'efficacité est démontrée sur le score HADS à la semaine 24, évaluant l'anxiété et la dépression, uniquement dans l'étude PRIME.

La tolérance a été comparable à celle observée dans les autres indications avec principalement des rhinopharyngites, des infections des voies aériennes supérieures, des troubles oculaires, des réactions au site d'injection. Pour ce qui concerne le plan de gestion des risques, seules les réactions d'hypersensibilité systémiques ont été identifiées comme risque important.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Bernard Guillot et il y a une contribution de l'association France Psoriasis.

**Pierre Cochat, Président.**- Je suis désolé, j'avais oublié l'association, que nous écouterons après Bernard à qui nous laissons la parole.

**Bernard Guillot.**- Merci beaucoup. Vous connaissez le dossier puisque vous l'avez eu à examiner pour l'accès précoce. Je fais un petit rappel sur la pathologie. C'est une pathologie qui n'est pas très connue et dont les contours nosologiques sont relativement flous. Je dirais qu'il y a trois types de prurigo nodulaire. Il y a le prurigo nodulaire qu'on peut voir au décours d'une maladie dermatologique qui grâce beaucoup, la dermatite atopique, la pemphigoïde bulleuse ou la gale. Cela donne une symptomatologie nodulaire mais le problème de fond est la dermatose de départ, donc ce n'est pas ce dont il s'agit aujourd'hui.

Il y a également des prurigos nodulaires qui sont liés à des pathologies internes, systémiques. C'est le cas avec la maladie VIH, c'est le cas avec beaucoup d'hémopathies, c'est le cas avec les syndromes de rétention biliaire, c'est le cas avec l'insuffisance rénale terminale, etc. Là non plus, le problème n'est pas la peau, la peau n'est qu'un symptôme, le problème est à la maladie causale et c'est cela qu'il faudra prendre en charge.

Par ailleurs, il y a des formes sur lesquelles on ne retrouve pas de cause, qu'on appelle idiopathiques ou psychogéniques, même si je n'aime pas trop cela. En tout cas, pour dire qu'il est idiopathique, il faut bien sûr avoir éliminé tout le reste.

C'est une maladie qui est assez rare et assez difficile à prendre en charge et qui perturbe beaucoup les patients. Cela les perturbe dans leur qualité de vie, dans leur sommeil, dans leur relation à autrui et tout le tégument peut être touché, y compris le visage. La seule zone qui n'est pas touchée, c'est la zone qu'on ne peut pas atteindre avec les mains pour se gratter, et encore, il y a certains patients qui arrivent à prendre des substituts de main, notamment des brosses, pour se gratter y compris les zones qui ne sont pas accessibles à la main. C'est donc très gênant.

Le problème sur la stratégie thérapeutique, c'est que le traitement n'est absolument pas codifié. Il y a des recommandations françaises et européennes dans le traitement du prurit mais on ne peut pas extrapoler. Prurit n'est pas égal à prurigo. Il y a du prurit dans le prurigo mais ce n'est pas la même chose. Les patients sont traités de façon très empirique.

Bien sûr, on a les dermocorticoïdes ou les inhibiteurs topiques de calcineurine. En général, cela marche quelques jours et c'est tout, cela ne règle absolument pas le problème.

Ensuite, il y a des médicaments qui sont tous hors AMM. Il y a d'abord les antihistaminiques, notamment les sédatifs, mais cela marche mal. Cela peut éventuellement améliorer un peu le sommeil mais c'est tout. Il y a la photothérapie, qui n'est pas consensuelle du tout. Il y a la méthotrexate, les dérivés de la gabapentine et les antidépresseurs. Pour ces deux derniers médicaments, c'est complètement hors AMM. Il n'y a pas du tout d'études qui montrent leur efficacité et je ne sais pas si l'effet bénéfique/risque est positif parce qu'il y a beaucoup d'effets secondaires dans la mesure où c'est une pathologie qui touche plutôt des sujets âgés.

En tout cas, il n'y a aucun consensus contrairement à d'autres pathologies où il n'y a pas de médicament AMM mais où il y a des consensus et des recommandations pour prendre en charge. Là, nous n'avons strictement rien. Nous n'avons vraiment pas de comparateur cliniquement pertinent et c'est pour cela que l'étude versus placebo a du sens parce qu'on ne voit pas ce qu'ils auraient pris et sous quel argument ils auraient pris un médicament plutôt qu'un autre dans la liste que je vous ai citée.

Il y a donc un besoin médical qui n'est pas couvert et nous sommes assez heureux de voir DUPIXENT arriver sur le marché.

Les données disponibles ont parfaitement bien été résumées par le chef de projet, donc les deux études PRIME et PRIME2, qui ont un design tout à fait comparable. Simplement, dans PRIME2 on évalue d'abord à 12 semaines avant la semaine 24 alors qu'on évalue à 24 semaines d'emblée sous PRIME. Sinon, c'est vraiment le même design.

La population étudiée, ce sont les gens qui ont un prurigo nodulaire sévère. Les données démographiques sont comparables dans le groupe placebo et dans le groupe traité. Le placebo est adapté à la situation, comme je viens de le dire, parce qu'il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent et pas de consensus sur la prise en charge de cette pathologie sur le plan médicamenteux.

Le critère de jugement principal est une diminution d'au moins 4 points de l'échelle WI-NRS qui est une échelle d'évaluation de prurit. C'est une échelle parfaitement validée. Les 4 points, c'est pour obtenir de la pertinence clinique donc là, on est parfaitement dans les clous et je n'ai pas de critique à faire là-dessus.

La quantité d'effet observée est importante sur le critère de jugement principal des deux études pivot. Vous remarquerez qu'elle est plus importante dans l'étude PRIME2 parce que manifestement, il y a un délai pour que cela marche. Cela peut marcher assez vite mais cela ne marche pas au plein niveau de son efficacité à 12 semaines, très clairement, parce que dans PRIME2 vous avez des chiffres qui sont inférieurs à PRIME mais qui, par contre, rejoignent quasiment ceux de PRIME lorsqu'on se met à la semaine 24.

Les critères secondaires hiérarchisés vont jusqu'à la qualité de vie, qui est impactée positivement par le traitement. Par contre on est un peu déçu pour le sommeil mais c'est comme cela, ce sont les résultats de l'étude.

La tolérance est celle du dupilumab, qui est connu depuis bien longtemps maintenant. Ce sont effectivement des infections, des réactions au site d'injection, des céphalées et des conjonctivites assez fréquentes, encore pas très bien expliquées à l'heure actuelle, mais qui sont assez bien prises en charge actuellement en pratique chez les atopiques ou chez les patients qui ont cette molécule anticorps monoclonal anti-IL14 pour une autre pathologie.

Concernant l'apport thérapeutique, oui, il y a un impact sur la morbimortalité, pas sur la mortalité puisque cette pathologie n'a pas de mortalité. C'est efficace versus placebo sur la symptomatologie du prurigo nodulaire, c'est ce qu'on recherchait. Concernant la place dans la stratégie, cela vient combler un besoin non couvert donc je pense que c'est un traitement qu'il faut démarrer très vite une fois qu'on a épuisé les traitements topiques et on les épuise en général très vite.

La population cible est très difficile à apprécier, parce que comme je vous le disais, le cadre nosologique n'est pas absolument stabilisé. Il y a peu d'études épidémiologiques de qualité. Au niveau international, tout le monde ne s'entend pas exactement sur la bonne définition. Le laboratoire propose 13 000 malades. Cela me semble être un chiffre relativement pertinent par rapport à l'expérience clinique que je peux avoir de cette pathologie avec le biais de recrutement que représente bien sûr le recrutement hospitalier.

Je n'ai pas de recommandation particulière. Le médicament est connu, l'efficacité est prouvée, la tolérance est stabilisée maintenant depuis des années. En tout cas, les signaux de tolérance sont stabilisés, sauf bien sûr la tolérance à très, très long terme mais nous n'avons pas les données.

Les revendications du laboratoire, dans la mesure où on comble un besoin non couvert avec un traitement qui a une quantité d'effet nettement significative, ne me paraissent pas abusives.

Juste, pour le coup, j'ai un peu de mal à voir l'intérêt de santé publique. Je ne sais pas si vous avez retravaillé la définition de l'intérêt de santé publique depuis que je suis parti de la commission mais même si nous nous mettons dans les clous de ce que nous avons dit, je ne vois pas trop, et même si c'est une maladie rare et que le besoin n'est pas couvert, je ne suis pas certain que nous puissions dire que DUPIXENT va apporter un intérêt de santé publique pour les patients. Vous en jugerez à votre convenance, bien entendu. Ce n'est pas un point vraiment bloquant.

Voilà ce que j'avais un peu à dire sur ce produit. Je suis à votre disposition si vous avez des commentaires, des questions ou des points qui ne seraient pas clairs dans ce que j'ai pu vous raconter.

**Pierre Cochat, Président.**- Merci beaucoup. Avant la discussion, nous allons laisser la parole pour les usagers.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Ce n'est pas France Psoriasis mais l'Association France prurigo nodulaire. C'est une petite association de 30 adhérents et de 6 permanents. Elle a coché la case « association agréée au niveau national » mais je n'ai pas eu le temps de vérifier.

Je passe assez vite sur l'impact de la maladie, parce que Bernard en a parlé. Les handicaps sont importants dans toutes les dimensions. C'est une contribution assez brève dont je vais me contenter de lire la synthèse.

Ils soulignent l'absence de traitement spécifique et ils sont en faveur de ce médicament. Le traitement proposé diminue de façon significative les démangeaisons et les nodules pour eux.

**Pierre Cochat, Président.-** Très bien. Merci. Serge Kouzan ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Bonjour, Bernard. J'avais deux ou trois petites questions pour toi. Quel est le mécanisme physiopathologique d'amélioration ? Y a-t-il une infiltration éosinophilique dans cette maladie ?

Deuxièmement, y a-t-il un effet sur les lésions elles-mêmes ou est-ce un effet diffus avec le prurit qui déborde les lésions ?

Troisièmement, est-ce que par extension on peut imaginer que les prurits, hors prurigo nodulaire, puissent être aussi une cible ?

**Bernard Guillot.-** Concernant la physiopathologie, je n'ai pas trop de réponse. Il n'y a pas spécialement d'éosinophiles. On est plus sur des neuromédiateurs que sur des médiateurs de l'inflammation à libération d'éosinophiles ou de mastocytes. Je dois dire que je n'ai pas creusé cette partie-là de la question et que je n'ai pas de réponse à t'apporter.

Je vais directement basculer sur ta troisième question avant de revenir sur la deuxième. Pour la troisième question, oui, de toute façon, dans toutes les situations dans lesquelles le prurit est important, le DUPIXENT a une efficacité tout à fait remarquable. Cela marche très bien sur le prurit de la dermatite atopique. Effectivement, c'est un risque que je n'ai pas évoqué, dont je n'ai pas parlé, mais le risque de mésusage ou d'utilisation pour des prurits rebelles qui ne tiendraient pas des prurigos nodulaires n'est pas exclu.

Peut-être que le chef de projet le sait, mais je n'ai pas vu s'il y avait un développement qui était prévu dans d'autres pathologies prurigineuses. Je ne le sais pas de mémoire mais oui, le prurit répond bien à cette molécule.

Concernant l'effet sur les lésions, il faut bien comprendre que la peau n'a pas de lésion en dehors de ce que tu vas réaliser en te grattant. Le nodule qui apparaît est un nodule qui est vraiment lié au grattage, qui va créer plusieurs choses dont une hyperkératose, une papillomatose de la peau à l'endroit où tu grattes, et cela va faire ces fameux nodules.

À partir du moment où tu ne grattes plus les lésions disparaissent, et l'un des traitements que nous pouvions faire, quand c'est très localisé, était de mettre des pansements occlusifs puisque du coup le patient ne peut plus se gratter sur cette zone-là. Ce sont vraiment des lésions strictement liées au grattage.

Le deuxième élément est que le grattage va également entraîner une hypertrophie des terminaisons nerveuses sensitives et va donc augmenter, par une sorte de feedback positif, les sensations prurigineuses. C'est donc un cercle vicieux qu'il faut vraiment arriver à bloquer et manifestement le produit le bloque.

Je n'ai pas répondu complètement ni de manière absolument académique et parfaite à tes questions, mais j'espère que cela te suffit quand même.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Oui, cela va très bien, merci.

**Pierre Cochat, Président.**- Très bien, merci. Albert Trinh Duc ?

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.**- Merci pour la présentation. Je ne sais pas si cela doit être limité dans le périmètre de l'indication qui correspond aux patients de l'étude, c'est-à-dire uniquement à des patients qui ont un prurigo nodulaire d'origine idiopathique et pas tous les autres, puisqu'on traite la cause, a priori, même si dans l'insuffisance rénale terminale on ne traitera jamais la cause donc le prurigo va rester. La question n'est pas directement posée à Bernard Guillot mais au SEM. C'est de savoir si on va limiter l'indication aux patients de l'étude, c'est-à-dire au prurigo idiopathique. C'est ma première question.

Deuxièmement, je voulais revenir sur la taille de l'effet. Il y a un effet placebo qui est quand même loin d'être négligeable, c'est un cinquième des patients. Le critère de jugement était une baisse de 4 points du critère de démangeaison. Or, à l'inclusion, les patients avaient en moyenne 8,5 donc il devait probablement y en avoir qui avaient 10. Si on baisse de 4 points, le prurit reste encore très présent, et c'est peut-être pour cela que la qualité du sommeil n'a pas été modifiée.

Quatrièmement, si c'est idiopathique c'est un traitement à vie. Or, tout à l'heure, vous avez bien dit que vous ne saviez pas du tout ce qu'allait donner DUPIXENT à vie. En sait-on plus sur la dermatite atopique ou pas ?

C'était quelques remarques.

**Bernard Guillot.** Quand il y a une maladie causale comme l'insuffisance rénale, effectivement, il y a la dialyse, les gens se grattent à cause de la dialyse, mais vous avez vu passer il n'y a pas très longtemps un médicament spécifique sur le prurit des dialysés, qui était assez intéressant si mes souvenirs sont bons. J'ai oublié son nom.

Après sur le mécanisme d'action, parfois on a des mécanismes d'action et des rationnels absolument parfaits et des efficacités qui ne sont pas démontrées. Là, c'est un peu le contraire. Vous avez raison, la quantité d'effet n'est pas colossale. C'est sûr que les gens qui sont à 10 et qui ont -4 vont être à 6 et quand on est à 6 sur 10 sur une échelle de prurit, franchement, on se gratte encore. Nous sommes d'accord.

Ceci dit, ils ont pris des prurigos sévères. L'indication, ce sont les prurigos sévères. Je crois qu'on améliore. Dans toutes ces pathologies « subjectives », il y a un effet placebo qui est lourd, de l'ordre de 20 %. C'est exactement ce que l'on observe et ce qu'on observe dans d'autres études avec des pathologies comparables.

Bien entendu, je parlais de prurigo psychogène en commençant, et il y a une composante psychique dedans qui est certaine. Au début je n'en sais rien mais plus on se gratte plus on a envie de se gratter et quand on est autour de gens qui se grattent, on a tendance à se gratter donc il y a un manifestement des connexions cortico-cutanées.

Je suis d'accord que si nous étions à plus de 60 % des gens qui diminuent de plus de 4 points ce serait encore mieux, mais je pense néanmoins que c'est un traitement qui est à retenir d'autant que nous n'avons rien, encore une fois. Nous n'avons rien. Donner des dérivés de la gabapentine, des benzodiazépines, etc., à des gens d'autant plus qu'ils sont âgés, ce n'est franchement pas dénué d'effets secondaires, et surtout il n'y a eu jamais de preuve que cela permettait de diminuer le prurit. Cela peut avoir un effet sédatif, mais ce n'est pas suffisant.

Je suis d'accord avec vos réserves sur la quantité d'effet et sur l'interprétation mais je pense quand même qu'elle est significative dans cette étude, d'autant qu'en plus nous n'avons pas beaucoup d'autres possibilités.

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.-** Je partage la signification, mais le laboratoire revendique une ASMR III, ce qui me paraît important, d'autant plus que nous ne savons pas s'il y a des patients qui ont guéri complètement, qui ont blanchi toutes les lésions et qui ne se grattent plus.

**Bernard Guillot.-** Oui, je suis d'accord avec vous. Concernant le niveau d'ASMR, n'étant plus membre de la commission, je ne vais pas me prononcer. J'avais l'impression globalement que les demandes du laboratoire, compte tenu de la nouveauté du produit, du besoin non couvert, etc., n'étaient pas extravagantes. Cela fait un certain nombre de dossiers que je suis amené à voir avec vous et quand cela me paraît extravagant en général je le dis sans trop de complexes. Après, si la commission change le niveau d'ASMR par rapport au laboratoire, comme d'habitude, c'est la commission qui a raison. Je n'ai pas vraiment d'état d'âme là-dessus. Par contre, ce qui est certain, c'est qu'il faut que ce traitement soit à disposition des patients. C'est évident.

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.-** Nous sommes bien d'accord que cela ne guérit pas les patients ? Il n'y a pas eu de guérison.

**Bernard Guillot.-** Je n'ai pas d'élément de démonstration que les patients sont guéris de leur maladie. Le recul est pour l'instant relativement faible, on est à 24 semaines.

**Pierre Cochat, Président.-** C'est par manque de recul, probablement.

**Bernard Guillot.-** Oui, c'est vraisemblable. De même, on ne sait pas très bien, comme on ne sait pas très bien dans la dermatite atopique et c'est actuellement en train d'être testé par des études académiques, si quand cela va mieux il faut espacer les injections, diminuer la dose, s'arrêter quand cela va bien et reprendre quand cela ne va pas bien.

Toutes ces questions ne sont jamais abordées dans des études pivot, bien entendu, mais c'est aux sociétés savantes et aux groupes coopératifs de travailler pour résoudre ces questions avec le temps.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci. Hugues Blondon ?

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Bonjour, Bernard. J'aurais une question pour toi, mais avant, je voudrais revenir sur ce qui vient d'être dit précédemment sur la quantité d'effet. J'ai dû mal comprendre mais il me semblait qu'il y avait presque la moitié des patients qui avaient un score qui était tombé à 0 ou 1 donc qui étaient « guéris » du prurit. Est-ce que j'ai mal vu ?

**Bernard Guillot.-** Non, tu n'as pas mal vu, simplement ils sont encore sous traitement donc on ne sait pas ce qu'il se passe quand on enlève le traitement.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** D'accord, mais en tout cas, il y en avait.

**Bernard Guillot.-** C'est un traitement symptomatique efficace mais je ne sais pas s'ils sont guéris.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** D'accord, mais c'est quand même une quantité d'effet super importante chez ces patients graves. La moitié des patients se retrouvent avec plus de prurit du tout. Cela me paraît majeur, comme effet.

**Bernard Guillot.-** Oui, mais c'est vrai que si tu te positionnes comme l'a fait Monsieur Trinh Duc sur le côté pourcentage de patients qui ont au moins 4, c'est le verre à moitié vide ou à moitié plein.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Ma question était la suivante. Le cadre nosologique est un peu un diagnostic d'élimination avec, comme toujours, le risque d'un diagnostic par excès et de passer à côté d'une cause spécifique méconnue. Dans ce cadre-là, je voulais savoir si, au moins sur le plan théorique, l'inhibition de ces interleukines avait le risque d'aggraver certaines pathologies dermatologiques qui auraient été méconnues. Je pense à une gale ou des trucs comme cela.

**Bernard Guillot.-** Si ce sont des pathologies dermatologiques, je te rassure. Les grands pourvoyeurs de prurit sont la dermatite atopique, qui a l'indication donc il n'y a pas de soucis, ainsi que la pemphigoïde bulleuse, pour laquelle il y a des études en cours qui montrent que manifestement, cela peut marcher.

À mon avis, cela ne va pas aggraver la gale si on leur balance du DUPIXENT. Je pense que ce n'est pas très grave. La symptomatologie de la gale est quand même bien différente de celle du prurigo nodulaire a priori. Je pense qu'on peut être tranquille de ce côté-là.

Sur les pathologies internes, franchement, c'est quand même le b.a.-ba de la médecine générale et de la dermatologie que devant un prurit on recherche une hémopathie, une infection VIH, une insuffisance rénale majeure, une rétention biliaire, etc.

Si tu veux, je ne suis pas trop gêné par un excès de prescriptions inadaptées parce que ce serait des prurigos symptomatiques de quelque chose. Il y a peut-être un risque que, dans des prurits qui ne sont pas vraiment des prurigos nodulaires mais des prurits plus légers, le produit soit utilisé, avec une population cible qui soit un peu débordée par rapport à celle qui est proposée par le laboratoire sur des données qui sont tout à fait faiblardes.

Je ne sais pas si j'ai répondu à ta question.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Si, c'est bien clair. Merci.

**Pierre Cochat, Président.-** Je voudrais revenir un peu sur l'ISP parce que nous n'avons pas changé les critères d'ISP, mais là nous sommes dans une situation où le besoin n'est pas couvert. Est-ce une pathologie que tu classerais de gravité importante malgré tout ? Il me semble que le prurit est épouvantable, et nous avons eu récemment l'occasion d'évaluer encore une maladie extrêmement prurigineuse, encore plus que celle-ci puisqu'il s'agissait du syndrome d'Alagille.

Cela me paraît être une pathologie de gravité importante, et dans ce cas il faut qu'il y ait un impact supplémentaire sur la morbidité, ce qui est le cas sur la morbidité, et une absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie, ce qui est le cas aussi. À mon avis, il me semble que cela peut être justifié.

Nous avons Thierno, qui est notre expert ISP. Je ne sais pas ce qu'il en pense, mais nous étions plutôt favorables à un ISP.

**Bernard Guillot.-** Oui. Je suis parfois un peu sévère avec les laboratoires mais effectivement, si on prend stricto sensu on coche les cases. Le besoin n'est pas couvert. Ce qui sauve le produit, c'est peut-être le fait que le besoin n'est pas couvert et qu'on a un impact sur la morbidité dans une maladie plutôt rare. Si vous accordez un ISP, cela ne me paraît pas du tout aberrant par rapport à la doctrine de la commission.

**Pierre Cochat, Président.-** Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, nous te remercions, Bernard. Bonne fin de journée.

**Bernard Guillot.-** Merci à vous. Je crois que nous nous revoyons la semaine prochaine. Bonne journée et bon courage à vous tous.

*(Bernard Guillot quitte la séance.)*

**Pierre Cochat, Président.-** Je ne sais pas si vous aviez d'autres questions ou commentaires. En tout cas, nous proposons la même chose que Bernard. Nous étions plutôt partants pour un SMR important, une ASMR III et un ISP. Je laisse la décision ouverte à votre vote. Nous pouvons démarrer.

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

**Stéphanie Luzio, pour la HAS.-** Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix pour un ISP. Il y a 20 voix pour un SMR important. Il y a 13 voix pour une ASMR de niveau III et 7 voix pour une ASMR de niveau IV. C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR III.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci à tous.