



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 janvier 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. DEXAMETHASONE – Extension d’indication

M. le Président.- Nous faisons entrer nos experts.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je fais entrer Guillaume Martin-Blondel et Michel Rosenheim.

(M. le Professeur Guillaume Martin-Blondel et M. le Docteur Michel Rosenheim rejoignent la séance.)

M. le Président.- Bonjour, Monsieur Martin-Blondel. Nous avons bien compris que vous étiez en retard, donc nous allons faire au plus vite. Messieurs Rosenheim et Martin-Blondel, vous connaissez la CT donc je ne vous explique pas comment cela marche. Nous allons discuter de la dexaméthasone.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n’y a pas de lien. Tous les membres peuvent siéger pour cet examen. Nos experts, Monsieur Rosenheim et Monsieur Martin-Blondel, n’ont pas non plus de lien susceptible de les placer en situation de conflit d’intérêts.

Le Chef de Projet.- Bonjour à tous. Vous allez examiner ce jour deux demandes de prise en charge des spécialités génériques dexaméthasone Mylan dosée à 4 milligrammes pour 1 millilitre et 20 milligrammes pour 5 millilitres en solution injectable en ampoule, et dexaméthasone KRKA dosée à 4 milligrammes pour 1 millilitre en solution injectable pour perfusion, sur la liste des collectivités seulement.

Ces spécialités sont indiquées dans le traitement de l’infection à SARS-CoV-2 2019, ou Covid-19, chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et pesant plus de 40 kilos qui nécessitent une oxygénothérapie. La posologie de l’AMM est de 6 milligrammes par jour par voie intraveineuse pendant 10 jours maximum, et en fonction de l’état clinique du patient. Les spécialités Mylan et KRKA ont obtenu une AMM par procédure nationale le 8 décembre et le 16 décembre 2020 respectivement.

Ces dossiers reposent principalement sur une étude de phase 3 randomisée ouverte adaptative, l’essai recovery, dont les résultats seront détaillés par les experts. Pour rappel, le 2 septembre 2020, l’OMS a publié des recommandations concernant l’usage des corticoïdes suite à la réalisation d’une méta-analyse suggérant un bénéfice sur la mortalité. L’OMS recommande ainsi l’usage des corticoïdes par voie systémique pour le traitement des patients ayant une Covid-19 de forme sévère et critique.

Suite aux publications de ces avis, le 19 octobre et le 5 novembre 2020, le Haut Conseil de la Santé publique recommande l’utilisation de la dexaméthasone ou d’autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés et la possibilité de prescrire de la dexaméthasone en cas d’hospitalisation à domicile d’un patient oxygénorequérant stable et sans signe de gravité.

Sur la base de ces données, les laboratoires Mylan et KRKA revendiquent pour leur spécialité un SMR important, l’absence d’ISP et une ASMR V. Pour ce dossier, nous avons fait appel à

deux experts externes ayant réalisé chacun un rapport écrit, à savoir le Docteur Michel Rosenheim et le Professeur Guillaume Martin-Blondel.

Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue pour ce dossier. À présent, je cède la parole aux experts pour la présentation des données cliniques.

M. le Président.- Merci. Je propose de donner la parole à Guillaume Martin-Blondel.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Merci, Monsieur. Bonjour à tous. Merci une nouvelle fois de me permettre de contribuer aujourd'hui pour parler de la dexaméthasone. Je ne replace pas la problématique du Covid actuellement. Effectivement, l'étude pivot ici est l'étude Recovery publiée dans le New England en juillet. Je rappellerai seulement qu'il s'agit des résultats préliminaires de l'étude Recovery et que nous n'avons toujours pas vu sortir les résultats définitifs, ce qui est toujours un peu embêtant. Comme vous le disiez, c'est un essai randomisé en ouvert 2 pour 1 non stratifié, dexaméthasone 6 milligrammes par jour par voie orale ou intraveineuse versus standard of care chez les patients hospitalisés pour un Covid-19.

Le critère principal d'évaluation était la mortalité toutes causes à J28 et les critères secondaires étaient le délai de sortie de l'hôpital, l'initiation d'une ventilation mécanique pour ceux qui n'étaient pas ventilés à l'inclusion, la nécessité de mise en place d'une Ecmo ou la survenue du décès. Ce sont 2 104 patients traités par dexaméthasone versus 4 321 patients recevant le standard of care.

On reconnaît la population qui est dans nos lits actuellement, principalement des hommes, un âge moyen de 66 ans, 56 % avaient des comorbidités, et ils étaient symptomatiques depuis une médiane de 8 à 9 jours. Sous-entendu, on est en deuxième phase de l'évolution de la maladie, dans un paradigme actuel qui est une deuxième phase dans laquelle l'aggravation est associée à une réponse inflammatoire délétère de l'hôte après une première phase virale.

73 % des patients à l'inclusion étaient sous oxygénothérapie, 15 % sous ventilation mécanique, donc le delta n'avait pas d'oxygène.

Pour le critère principal, 22,9 % des patients traités par dexaméthasone versus 25,7 % des patients standard of care sont décédés à J28, avec un risque relatif de décès réduit de 17 % quand on prend l'intégralité des patients sous dexaméthasone versus standard of care.

Cette réduction de la mortalité toutes causes à J28 était surtout importante pour les patients ayant une ventilation mécanique invasive, avec 29 % de décès versus 41 % avec une réduction du risque relatif de 36 %.

Ce n'était encore significative pour les patients recevant de l'oxygène, 23,3 % versus 26,2 % de décès à J28, une réduction du risque relatif de 18 %, mais il n'y avait aucun bénéfice chez les patients ne recevant pas de support en oxygène, 17,8 % versus 14 % de décès, avec un risque relatif à 1,19 %, faisant éventuellement discuter l'absence d'effet bénéfique, et éventuellement un effet délétère si nous avions des effectifs plus importants.

Lorsque l'on regarde l'analyse en sous-groupe, l'effet était significatif chez les patients traités après J7 du début des symptômes, donc en deuxième semaine, sans bénéfice avant J7. L'effet était significatif chez les patients de moins de 70 ans, mais pas chez les plus de 70 ans, avec

un effectif qui bien sûr diminue dans cette analyse en sous-groupe. L'effet est significatif chez les hommes et pas chez les femmes et cela peut prêter à discussion de la relevance ou de la pertinence de cette absence de bénéfice chez les plus de 70 ans, alors qu'il y a d'autres travaux qui suggèrent un bénéfice.

Pour les critères secondaires, ils sont en faveur de la dexaméthasone aussi, avec une durée d'hospitalisation plus courte, une réduction du risque relatif d'être ventilé ou de décéder sur un score composite, et une réduction du risque de progression vers la ventilation invasive chez les patients non ventilés à l'inclusion dans le groupe dexaméthasone.

Cela a bien évidemment été un tremblement de terre dans le champ de la prise en charge des patients au Covid, avec une pratique qui s'est démocratisée à partir du moment où Recovery a été publiée, tant et si bien d'ailleurs que les autres études qui s'intéressaient à l'effet d'autres stéroïdes ont été interrompues précocement après les sorties de l'essai Recovery et de la méta-analyse de l'OMS, leur conférant un défaut de puissance qui, pour la majeure partie de ces études, n'a pas permis de conclure.

Voilà pour l'essai Recovery. Je ne sais pas si vous voulez que je continue ou si cela vous suffit.

M. le Président.- Si vous avez d'autres éléments, c'est mieux. Nous aurons une vision plus globale.

M. le P^r MARTIN-BONDEL.- Très bien. C'est l'essai qui était présenté et l'essai sur lequel se base le rationnel d'utilisation de la corticothérapie, dans une prise en charge habituelle qui est bien codifiée par le rapport du Haut Conseil de Santé publique du 23 juillet 2020. Le traitement repose sur l'oxygénothérapie adaptée, le traitement symptomatique, la prévention du risque embolique, les antibiotiques antibactériens. Aucun traitement spécifique antiviral ou immunomodulateur n'est pour l'instant recommandé et n'a fait preuve d'ailleurs de son bénéfice.

La corticothérapie s'est imposée comme la seule alternative thérapeutique associée à une réduction de la mortalité dans le cadre de la prise en charge du Covid dans une catégorie de patients, qui sont des patients oxygénodépendants, avec une absence de bénéfice chez les patients ne recevant pas d'oxygène.

Les alternatives thérapeutiques pour les autres stéroïdes font l'objet d'une discussion en cours, mais nous n'avons pas d'essai montrant leur bénéfice. Les immunothérapies anti-inflammatoires ciblant l'interleukine-6 ou les voies JAK-STAT, comme le baricitinib, sont en cours d'évaluation. Il n'y a donc pas d'alternative médicamenteuse ayant démontré un bénéfice et pas d'alternative non médicamenteuse, la dexaméthasone étant pour l'instant la seule thérapeutique ayant montré un bénéfice.

Si je continue donc sur les avantages et inconvénients, ici nous examinons les spécialités utilisées par voie intraveineuse, mais la dexaméthasone a l'avantage d'avoir une biodisponibilité satisfaisante et de pouvoir être utilisée par voie orale pour un traitement peu onéreux. Les inconvénients, pour globaliser un peu avec le point 5, c'est que 6 milligrammes de dexaméthasone jusqu'à 10 jours ont montré un bénéfice, mais on peut clairement se poser la question de l'absence d'individualisation des modalités d'utilisation de la dexaméthasone,

en termes de durée, en termes de doses, par rapport à la sévérité et par rapport au poids, avec une attitude monolithique qui ne correspond pas à la totalité de nos patients, et nous n'avons pas de données permettant d'adapter. Ce sont vraiment des questions en cours, donc des problématiques d'individualisation.

Dans les recommandations du HCSP, il s'agit du patient Covid oxygénodépendant, mais là encore, nous aurions probablement besoin de préciser un éventuel seuil d'oxygénorequérance ou d'avoir un marqueur biologique qui permettrait de préciser davantage la population bénéficiant de la corticothérapie, parce que probablement que pour les patients sous oxygène, il y a un niveau à partir duquel le bénéfice est plus significatif.

Des questions se posent aussi à J10 de la corticothérapie, quand les patients sont oxygénodépendants, quant à savoir ce que l'on fait de la corticothérapie. C'est une vraie question actuellement, depuis quelques mois, de réévaluer ces patients pour une éventuelle évolution vers une pathologie inflammatoire pulmonaire qui nécessite d'adapter la corticothérapie.

Nous n'avons pas de données sur les populations particulières, la femme enceinte, l'enfant, et se pose la question chez les patients de plus de 70 ans. Cela a été mis en exergue dans les recommandations du HCSP, même si dans notre pratique on va clairement utiliser la corticothérapie chez ces patients quand ils sont oxygénodépendants ou en cours de dégradation.

L'utilisation de la dexaméthasone chez les patients non hospitalisés est une possibilité, mais elle est délicate à manier à mon sens, cela pose question, et nous n'avons pas d'étude sur l'utilisation de la dexaméthasone en ville, bien qu'en tout cas la corticothérapie soit largement utilisée, et je pense à mauvais escient, en ville.

Est-ce que le traitement a un impact sur la morbidimortalité ? Oui. C'est démontré chez les patients requérant une oxygénothérapie, le bénéfice étant plus marqué chez les patients les plus sévères.

Est-ce que le médicament est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins ? Oui, parce qu'il réduit la durée d'hospitalisation et le recours à la réanimation, dans un contexte de tension de la réanimation notamment sur les lits de soins intensifs.

Est-ce qu'il a un impact sur la qualité de vie ? Oui, on le constate, même si c'est peu mis en exergue dans Recovery, mais les patients sont moins symptomatiques et ont un bénéfice en termes d'intensité des symptômes sous corticoïdes et un bénéfice en termes de durée d'hospitalisation.

La population cible est donc la population adulte hospitalisée présentant une infection SARS-CoV-2, oxygénorequérante, même si on pourrait être plus précis sur ce caractère d'oxygénorequérance, et l'apport thérapeutique est à mon sens indiscutable pour ces patients Covid-19 hospitalisés oxygénodépendants, le traitement ou la corticothérapie initiée par la dexaméthasone représentant une avancée significative pour l'instant unique dans la prise en charge du Covid-19.

J'ai terminé et je vous remercie.

M. le Président.- Merci beaucoup. Je donne la parole à Monsieur Rosenheim.

M. le D^r ROSENHEIM.- Merci. Bonjour à toutes et à tous. J'en profite pour vous souhaiter une bonne et joyeuse année 2021.

Je ne vais pas revenir sur tout ce qui a été dit. Je donne simplement, quelques éléments en ce qui concerne le critère de jugement, d'une part en ce qui concerne la construction de l'étude. C'est une étude ouverte puisque le bras placebo va servir de contrôle pour un certain nombre de médicaments, puisque plusieurs médicaments sont étudiés dans l'essai Recovery.

Ce caractère ouvert pose relativement peu de problèmes à mon avis, puisque le critère de jugement principal est assez peu sujet à la subjectivité, puisqu'il s'agit du taux de létalité à J28.

D'autre part, vous avez peut-être vu que de temps en temps le hasard est malicieux, puisque malgré un effectif très important, il y a une différence entre le bras placebo et le bras traité en ce qui concerne l'âge, avec une différence de 1,1 an, ce qui a contraint les auteurs à produire des résultats ajustés sur l'âge.

Je voulais revenir sur le critère de jugement principal, le taux de létalité, pour l'exprimer plutôt en différence absolue de risque. Nous voyons bien que ce sont essentiellement les patients qui sont ventilés qui en bénéficient, puisque la, de façon statistiquement significative, le bénéfice en termes de réduction absolue du risque est de - 4,2 % pour l'oxygénothérapie et cette différence absolue du risque est de -12,5 % pour les patients ventilés.

Ceci est également retrouvé lorsque l'on fait l'analyse des critères de jugement secondaires, lesquels étaient prévus dans le protocole, bien entendu. Les critères de jugement secondaires étaient le délai de sortie de l'hôpital et, chez les patients qui ne nécessitaient pas une ventilation invasive lors de la randomisation, la nécessité ultérieure d'une assistance ventilatoire, y compris l'oxygénothérapie.

Là encore, lorsque l'on regarde les résultats pour ces critères de jugement secondaires, on voit que ceux qui en bénéficient d'abord sont l'ensemble des patients, ce qui permet de faire l'analyse par sous-groupe, et que ce sont ceux pour lesquels il est nécessaire d'avoir une assistance respiratoire qui en bénéficient, aussi bien en termes de sortie de l'hôpital, que de ventilation mécanique ou que de décès.

En ce qui concerne la durée d'hospitalisation, elle est certes significative d'un point de vue statistique, mais je ne suis pas sûr qu'elle soit entièrement significative d'un point de vue clinique, puisqu'elle est de 12 jours en médiane versus 13 jours.

Il y a une donnée supplémentaire, ou plutôt une donnée confirmatoire, qui provient de la méta-analyse qui a été faite par le groupe REACT de l'OMS, où ils ont inclus tous les corticoïdes. Il y a trois études dans lesquelles le corticoïde est la dexaméthasone, et il n'y a qu'une seule de ces études, l'étude Recovery, pour laquelle la posologie utilisée est celle de l'AMM, c'est-à-dire 6 milligrammes par jour pendant un maximum de 10 jours.

Dans cette méta-analyse, les auteurs ont souhaité homogénéiser la population d'étude, et ils n'ont utilisé que les données des patients dont on savait qu'ils étaient ventilés au moment de la randomisation, puisque dans l'étude Recovery, il y a un petit doute à ce niveau-là. Ceux-ci représentaient 683 patients. Là encore, nous avons une différence statistiquement significative en ce qui concerne le taux de vitalité, qui est de 29,3 % versus 41,3 %.

En ce qui concerne les effets indésirables, on peut imaginer qu'à cette posologie et pendant uniquement 10 jours, il y ait peu à craindre d'effets indésirables, puisque cela doit correspondre à 40 milligrammes de prednisolone pendant 10 jours ou à 140 milligrammes d'hydrocortisone.

En conclusion, ce produit a un effet particulièrement important dans une maladie grave et dont le taux d'attaque est élevé. Je pense que dans l'indication de l'AMM, il sera difficile de discuter un SMR important.

Par ailleurs il s'agit à mon avis d'une ASMR importante, puisqu'on réduit de 4 % le taux de létalité chez les patients qui ont une forme grave ne nécessitant pas de ventilation. On diminue ce taux de létalité de 14 % chez les patients qui sont sous ventilation mécanique. Je suggérerais donc une amélioration du service médical rendu importante, c'est-à-dire de niveau II.

La seule chose que l'on puisse regretter, c'est que seule la voie injectable a été utilisée et pas la voie orale, cette dernière étant bien entendu plus facile à utiliser et nécessitant moins de personnels que la voie injectable. Il existe deux dexaméthasones sur le marché en forme orale. Le problème est que l'un est constitué de comprimés à 0,5 milligramme, ce qui veut dire 12 comprimés par jour, et que l'autre est constitué de comprimés à 40 milligrammes. Ceci dit, on pourrait imaginer que la pharmacie hospitalière puisse transformer tout cela en comprimés à 6 milligrammes.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL. - C'est ce qui est fait à Toulouse, par exemple.

M. le D^r ROSENHEIM. - Voilà. Je vous remercie de votre attention.

M. le Président. - Merci beaucoup, Messieurs. Nous avons pas mal de questions, d'abord Françoise Degos.

M^{me} le D^r DEGOS. - Merci à tous les deux. Je vais plutôt parler avec Michel Rosenheim. Je suis tout à fait d'accord sur le fait que c'est une avancée spectaculaire et que c'est le premier médicament qui démontre un avantage sur la survie. Je te trouve assez peu exigeant, toi qui nous avais habitués à plus d'exigence, sur le reste des critères.

C'est une partie d'une étude ouverte. Les résultats sont préliminaires et nous n'avons pas la publication. Il y a un certain nombre de questions qui restent non résolues, l'adaptation au poids du malade, la durée du traitement, la mise à disposition d'ampoules de 4 milligrammes alors que c'est 6 milligrammes pour tout le monde que l'on pèse 40 ou 120 kilogrammes.

Je pense que ces résultats sont préliminaires et que l'ASMR de niveau II me semble un peu préliminaire elle aussi. Je serais plutôt pour valoriser un petit peu moins le médicament.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je comprends bien. Ce que je vois, c'est que ce produit, à cette posologie et pour cette durée, a un effet de -14 % de décès chez les patients ventilés. Je veux bien qu'il n'y ait pas d'amélioration du service médical rendu.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne t'ai pas dit qu'il n'y avait pas d'amélioration. Je t'ai dit qu'elle n'était pas importante.

M. le D^r ROSENHEIM.- Attends, laisse-moi finir. Je veux bien qu'il n'y ait pas d'amélioration du service médical rendu, je veux bien qu'elle soit faible, je veux bien qu'elle soit modérée, mais finalement, dans des maladies graves, je connais assez peu de médicaments qui permettent de réduire le taux de létalité de 14 % à court terme, à J28.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je trouve que méthodologiquement, ce n'est pas suffisamment précis pour mettre une ASMR II. Voilà.

M. le D^r ROSENHEIM.- D'un point de vue méthodologique, c'est un essai randomisé en simple insu, avec plus de 4 000 patients dans le bras placebo et plus de 2 000 dans le bras traité. Il est certes en simple insu, mais comme je l'ai dit, on ne peut pas suspecter de subjectivité quant à l'appréciation du critère de jugement principal, qui est le décès.

Après, c'est une situation dans laquelle à mon avis on ne peut pas faire dans la dentelle pour faire une étude qui aurait comparé diverses posologies de la dexaméthasone. Dans la situation actuelle, j'ai un peu de mal à imaginer que l'on puisse faire dans la dentelle.

D'un point de vue méthodologique, cette étude est correcte. Il y a une différence qui semble faible, de 1,1 an, entre les bras traités et le bras placebo. Malgré tout, les auteurs ont ajusté sur l'âge. Je trouve que d'un point de vue méthodologique, cette étude est bien.

Après, nous aurions aimé avoir plus d'éléments. Ensuite, on dit qu'elle n'est pas publiée et qu'elle est préliminaire, mais je ne sais pas ce qu'on attend de plus de cette étude. Elle a été publiée sur le New England Journal of Medicine, certes sur le site et pas encore dans le journal, en tout cas je n'ai pas l'impression, je n'ai pas regardé, mais elle est ouverte à la discussion et à la critique puisqu'elle figure sur le site d'un journal de référence.

M. le Président.- Merci. Serge KOUZAN ?

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. J'avais deux questions. Je voudrais demander à nos deux experts si pour eux, c'était un effet de classe ou si c'était spécifique à la dexaméthasone. Quelles sont les données actuelles sur les effets des autres corticoïdes sur ces end points ?

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Il y a eu plusieurs études publiées, dont malheureusement la puissance n'a pas été atteinte en termes d'effectifs, comme je le mentionnais, après la sortie de Recovery, utilisant soit la méthylprednisolone soit l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Ces études ne montraient pas de bénéfice en termes de mortalité à J28 ou J30, en fonction des études. C'était leur critère de jugement principal.

Je pense que la tendance était vers un bénéfice, mais l'effectif ciblé n'ayant pas été atteint, la puissance était insuffisante pour répondre à la question. Est-ce un effet de classe ou pas ? Il y a des différences entre la dexaméthasone, la prednisolone, la méthylprednisolone et

l'hémisuccinate d'hydrocortisone en termes de demi-vie, mais surtout en termes d'effet minéralocorticoïde, et c'est ce qui pourrait être associé à un bénéfice documenté de la dexaméthasone et pas des autres.

Je ne crois pas que ce soit cela la différence, parce que cet effet minéralocorticoïde, associé éventuellement à une rétention hydrosodée plus importante chez les patients recevant des corticoïdes autres que la dexaméthasone, ne semble pas au premier plan chez les patients graves. Je ne pense pas que ce soit cela qui l'explique. Je crains que ce soient simplement des études qui n'ont pas eu l'effectif suffisant pour répondre à la question.

M. le D^r KOUZAN.- Ma deuxième question est juste une question théorique. Il y a eu des discussions sur le rôle de l'interleukine-6 dans le cytokine storm. C'est très discuté. Quelle est votre opinion ?

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Que les publications immunologiques sur le sujet sont discordantes. Certaines mettent en évidence des taux sériques d'interleukine-6 plus élevés chez les patients qui s'aggravent, ce qui a été contredit par d'autres études. Les quatre ou cinq études randomisées utilisant des antagonistes du récepteur de l'interleukine-6, publiées notamment dans le New England et dans le JAMA Internal Medicine en octobre, novembre et décembre, sont discordantes.

Il y a un potentiel bénéfice, dans l'étude CORIMUNO pour citer la française, en termes de réduction de la nécessité d'être ventilé ou de décès à J14, mais pas de bénéfice en termes de mortalité dans aucune étude, en dehors d'Empacta, la plus récente. Le bénéfice paraît donc assez modéré et en tout cas pas adaptable à la population globale des patients Covid-19 hospitalisés oxygénorequérants, et personnellement j'ai du mal à accepter la conclusion de CORIMUNO sur un réel bénéfice mis sur le compte notamment d'une réduction du nombre de patients passant en réanimation, dans une situation où les places de soins intensifs sont tendues. Je trouve que c'est un risque trop important pour le bénéfice escompté, donc je ne suis pas très enthousiaste sur les antagonistes du récepteur de l'interleukine-6, personnellement.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord avec vous.

M. le Président.- Il y a une question de Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour. Je souhaitais juste souligner le fait qu'actuellement, nous disposons effectivement d'un seul médicament qui a montré une efficacité, en tout cas une réduction de la mortalité. Vu la pandémie, tout le monde est anxieux pour avoir un médicament.

D'un autre côté, il faut peut-être replacer cela dans l'histoire de cinquante ans de corticothérapie, notamment dans le choc septique ou dans le SDRA, puisque quelque part, la forme d'atteinte pulmonaire de la Covid n'est pas très éloignée d'un SDRA, avec des résultats qui ont été positifs, puis négatifs, puis infirmés et ainsi de suite. Il y a un commentaire dans le Lancet de Jean Carlet, Didier Payen et Steven Opal, sur le fait que cette controverse risque de rester un certain temps avec Covid-19. Actuellement, tout repose sur un seul essai, puisque les autres essais se sont arrêtés.

La deuxième question que je voulais poser est la suivante. Par quel mystère Mylan, qui est une compagnie basée plutôt en Israël, si mes souvenirs sont exacts, a-t-il récupéré les données de Recovery alors que la dexaméthasone avait été fournie par le NHS, et que tocilizumab avait été donné par le laboratoire dans cette comparaison historique Recovery ?

On a l'impression qu'il y a une espèce d'OPA sur ce médicament, puisque Mylan est le seul qui le distribue, en tout cas d'après le Vidal, en France. J'avais quand même une certaine interrogation sur cette substitution, alors que c'est le NHS qui l'avait utilisé, comme vous avez insisté pour le dire, sur un médicament qui était relativement peu onéreux.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je ne peux pas répondre à cette question. En ce qui concerne Mylan, je pense que tu confonds avec Teva puisque le siège de Mylan est aux États-Unis, en Pennsylvanie, dans la banlieue de Pittsburgh.

M. le P^r MERCIER.- Ok, d'accord, mais enfin si j'ai bien compris, Mylan n'a pas donné le médicament. Ont-ils acheté les données ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Je ne suis pas capable de répondre à cette question. J'en profite pour faire une remarque cosmétique, mais je pense que Mathilde a dû en apercevoir, la firme dit que ce n'est pas un médicament hybride, or c'est un médicament hybride, puisqu'à ma connaissance SOLUDECADRON n'a pas d'indication dans le Covid.

M. le Président.- A priori non. Il y a un bref commentaire de Diane sur le conditionnement.

M. le P^r MERCIER.- Pardonnez-moi. Il y a le fait que tout repose sur un seul essai. C'est cela, le problème, alors que depuis cinquante ans il y a eu un certain nombre de controverses, avec des essais positifs et des essais négatifs dans le SDRA, ce qui fait que les corticoïdes ne sont pas actuellement reconnus comme une thérapie majeure du SDRA.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL. Si je peux me permettre, je ne suis pas réanimateur et probablement pas compétent là, mais je crois qu'il y a SDRA et SDRA et que c'est un ensemble finalement assez hétérogène. Il semble que le SDRA en rapport avec l'infection à SARS-CoV-2 ne soit pas le même type de SDRA sur un plan multiparamétrique que les SDRA en rapport avec la grippe ou je ne sais quoi.

Je pense que la controverse est plus spécifique ici au SDRA Covid, et effectivement on sait qu'il y a une controverse sur le sujet du SDRA en général, maintenant je ne crois pas que le SDRA Covid puisse être assimilé au SDRA en général, qui est probablement un ensemble assez hétérogène. Le bénéfice dans le SDRA du Covid est clair. Il n'y a qu'une seule étude, je l'entends bien, maintenant il y a quand même de gros effectifs et elle est de qualité.

Ses résultats sont préliminaires, et je l'avais dit initialement, j'aimerais bien avoir des résultats définitifs. J'ai oublié de parler de la question de l'impact sur l'excrétion virale et ce genre de choses, et nous aimerions bien savoir, mais en tout cas elle m'a convaincu quand je l'ai lue et elle a changé mes pratiques, clairement.

M. le P^r MERCIER.- C'est clair que les pratiques ont changé, c'est vrai, donc il y a un impact, mais le seul problème est que cela repose sur un seul essai pivot.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il y a tellement de médicaments qui sont sur le marché et dont l'efficacité n'a été prouvée que dans un seul essai. Certes, à une époque, lorsque nous étions au XX^e siècle, pour obtenir une AMM il fallait avoir deux essais pivots. Ceci maintenant n'existe plus. On pourrait citer un grand nombre de médicaments, dans diverses spécialités, qui n'ont qu'un seul essai.

Je pense que l'on cherche des poux dans la tête à un produit qui a prouvé son efficacité avec une méthodologie importante. Je ne sais pas bien ce qu'on attend d'une étude définitive parce que finalement les critères de jugement secondaires ont été définis et analysés, et je ne vais pas revenir sur le critère de jugement principal. Je ne vois pas bien. On va faire des analyses en sous-groupe qui n'étaient pas prévues initialement dans le protocole et on n'en tiendra pas compte. Je ne vois pas bien ce qu'on attend d'une étude définitive, à part qu'elle soit définitive.

M. le Président.- Ok, merci pour ce commentaire. Diane a un bref commentaire sur les 6 milligrammes, mais c'est vrai que cela n'a échappé à personne. Un des éléments de réponse est que la dexaméthasone ne sert pas qu'à cela et que les conditionnements avaient été adaptés sur ce qui était fait auparavant avec la dexaméthasone. Peut-être que cela changera avec le temps. Je ne sais pas si quelqu'un veut commenter là-dessus, mais je ne suis pas sûr que nous ayons des éléments de réponse.

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est un peu dommage, quand même. Pour un laboratoire qui fait des génériques, il n'est pas très compliqué de passer à un volume un peu plus grand. Il n'y a pas de conditionnement spécifique. Cela simplifierait quand même les manœuvres en réanimation.

M. le Président.- En réanimation, ils sont quand même très habitués à reconditionner.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Bien sûr.

M. le Président.- Jean-Claude ?

M. le P^r DAUBERT.- Je n'ai aucun état d'âme concernant le SMR, qui ne peut être qu'important. Par contre, je m'interroge sur la valorisation de l'ASMR. Aujourd'hui, nous n'évaluons pas la dexaméthasone princeps, nous évaluons deux produits commerciaux qui utilisent avec opportunisme les résultats d'une étude institutionnelle et qui semblent finalement n'avoir absolument pas investi dans la recherche que nous jugeons aujourd'hui. Est-il raisonnable d'accorder une ASMR élevée à des produits commerciaux opportunistes ? C'est la question que je voulais poser.

M. le D^r ROSENHEIM.- À ma connaissance, cela ne fait pas partie des critères d'évaluation de l'amélioration du service médical rendu.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, mais la demande est déposée par des industriels pour des produits particuliers.

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, mais si on se réfère à la doctrine de la commission de la transparence, il me semble que le caractère opportuniste ou non d'un produit ne fait pas partie des critères d'appréciation de l'ASMR.

M. le D^r BLONDON.- Ce qu'on juge, c'est l'apport dans la pathologie. En plus, il n'y a pas d'arrière-pensée, le produit est déjà commercialisé et le prix est fixé donc cela ne joue pas.

M. le Président.- Je ne pense pas. As-tu un commentaire, Françoise ?

M^{me} le D^r DEGOS.- On a parlé du traitement du SDRA par les corticoïdes. Est-ce qu'en réanimation cela a toujours été la dexaméthasone ou est-ce qu'ils prenaient indifféremment les autres produits qui ont été testés ou utilisés sans être testés dans la Covid ?

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Là encore je ne suis vraiment pas réanimateur, mais je crois que le protocole Meduri était avec du solumedrol.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'était donc l'effet corticoïde plutôt que l'effet dexaméthasone pur.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Oui, je pense que c'est plutôt la méthylprednisolone qui était utilisée, pardon. Je crois qu'il y a eu de la dexaméthasone aussi et que les deux molécules ont été utilisées, mais dans le protocole Meduri, que j'ai vu avant l'ère du Covid en réanimation, c'était du solumedrol.

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, il y a eu des protocoles aussi avec de l'hydrocortisone à faibles doses dans les chocs septiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord, donc ce n'est pas le seul.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est vrai que dans cette indication du syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte le rôle des corticoïdes est discuté et controversé, il n'empêche que je pense que dans la plupart des réanimations, devant un choc septique on donne des corticoïdes.

M^{me} le D^r DEGOS.- En particulier en France, oui.

M. le Président.- Oui, mais je pense que l'assimilation du SDRA bien connu n'est pas celle de la détresse respiratoire du Covid, comme l'a dit Monsieur Martin-Blondel.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis entièrement d'accord avec cela. On ne peut pas faire de déductions de la pathologie actuelle à partir des pathologies précédentes.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'était pour expliquer l'hétérogénéité des produits qui ont été utilisés dans la diapositive.

M. le Président.- Michel ?

M. le P^r CLANET.- J'ai d'abord un commentaire et ensuite une question. Je vous rappelle simplement que les laboratoires ont demandé une ASMR V et que si nous donnons plus, c'est parce que nous pensons que cela peut justifier un petit peu plus, donc c'est nous qui déciderons.

Ensuite, je reviens sur la posologie et je voulais poser une question à Guillaume. On est à 6 milligrammes, et il nous a montré également que lorsque l'on augmentait la dose de corticoïdes, il était possible qu'il y ait un effet délétère. Je considère donc quand même qu'il

Il y a une certaine différence, quand on donne 6 milligrammes, entre 40 kilogrammes et 120 kilogrammes.

Je voudrais donc savoir comment il fait en pratique au quotidien. Donne-t-il 6 milligrammes à tout le monde ? Comment adapte-t-il ce problème de posologie, qui me paraît quand même pour le moment représenter un certain degré d'incertitude ?

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Merci de cette question, Monsieur Clanet. Vraiment, je vous remercie beaucoup. La prochaine fois que vous m'envoyez un mail pour m'inviter, je ne répondrai pas. Je ne sais pas répondre à votre question.

C'est vraiment ce autour de quoi nous tournons depuis juillet. La mamie de 40 kilogrammes et l'homme de 45 ans qui en pèse 120 reçoivent la même dose. Nous en avons beaucoup discuté avec les réanimateurs. Ils sont restés à une position de 6 milligrammes pour tout le monde en désespoir de pouvoir être plus précis, mais nous en sommes restés à 6 milligrammes pour tout le monde même si cela nous chatouille clairement, notamment quand l'évolution n'est pas favorable rapidement et chez des patients de poids important, de faire 6 milligrammes 2 fois par jour ou 12 milligrammes 1 fois par jour de dexaméthasone, mais cela ne repose sur rien.

Il y a un essai avec la dexaméthasone à 20 milligrammes par jour pendant 5 jours puis 10 milligrammes par jour ensuite. Je crois que c'est un essai brésilien, de patients graves, tardifs en réanimation, publié je crois dans CID, et qui ne montrait pas de bénéfice. C'était chez des patients de recours d'un centre expert en troisième ligne, et je crois que la population était particulièrement grave. Il ne montrait pas de bénéfice avec des doses de 20 milligrammes pendant 5 jours. On ne sait donc pas ce qu'en fait, et on en est resté à faire 6 milligrammes pour tout le monde.

M. le D^r ROSENHEIM.- J'ai un petit mal avec cette histoire de posologie. Pourquoi serait-ce par rapport au poids ? Il y a plus de lymphocytes chez les patients obèses ? Je ne suis pas sûr.

M. le Président.- Non, c'est le volume de distribution du produit. C'est parce que le volume de distribution du produit n'est pas le même, du coup la pharmacodynamie est modifiée aussi.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il y a plus de plasma, plus de poumon chez les patients obèses ? Je ne suis pas sûr.

M. le Président.- Non, mais il y a plus de tissu interstitiel, plus de graisse, et on ne sait pas trop où ça va se stocker.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- J'entends qu'on manque de données sur la pharmacologie des corticoïdes en général chez les patients de gros poids.

M. le Président.- Déjà, le dosage des corticoïdes, c'est l'enfer. Je crains que l'on attende longtemps pour les études pharmacologiques des corticoïdes, et que l'on attende longtemps aussi pour trouver le design d'étude de doses.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Après on traite une maladie de Horton en milligrammes/kilogramme. On fait 0,7 milligramme par kilogramme pour un Horton. La posologie est adaptée au poids pour traiter les maladies inflammatoires usuellement.

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, mais je ne suis pas sûr que ce soit autre chose qu'une habitude.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Je ne sais pas répondre.

M. le Président.- C'est possible. Bref, je propose que nous arrêtons là la discussion avec les experts. Je vous remercie beaucoup de votre temps, de vos présentations et de vos réponses à nos questions. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Merci à vous, bonne journée.

(M. le Professeur Martin-Blondel et M. le Docteur Rosenheim quittent la séance.)

M. le Président.- Je propose que nous terminions la discussion et le vote sur la dexaméthasone puis que nous revenions sur l'hémophilie. Il y a un commentaire de large sur l'ASMR.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, parce que le laboratoire a demandé une ASMR V. C'est vrai que pour un produit qui modifie la mortalité, l'ASMR V semble ridicule. Néanmoins, même si nous ne devons en théorie pas discuter de cela, je suis extrêmement sensible au fait que ce sont des demandes opportunistes. Si nous leur mettons une ASMR autre que V, il y aura deux produits qui auront été opportunistes et qui pourront justifier de négociations de prix alors que si nous restons à l'ASMR V, cela supprimera cette problématique. Nous sommes quand même une commission qui est à l'amont d'un processus donc nous ne pouvons pas non plus fermer les yeux sur cette problématique.

M. le P^r NIAUDET.- Le CEPS ne va pas être dupe.

M. le Président.- Oui, et puis je ne sais pas, je trouve que si nous reprenons nos critères habituels d'évaluation de l'ASMR, nous devons le valoriser. Je ne sais pas jusqu'à quel niveau, mais Michel Rosenheim a quand même bien expliqué et je rejoins son argumentaire. Un niveau II ou III je ne sais pas, mais un niveau V, non, je ne rejoins pas cet avis. Nous verrons, les avis seront partagés.

M. le D^r KOUZAN.- À ce moment-là, il faudrait mentionner que c'est indépendamment de la formulation de la dexaméthasone, que ce n'est pas limité à la formulation du laboratoire.

M. le Président.- Oui, et puis c'est dans la stratégie. Françoise ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Je reviens pour dire la même chose que tout à l'heure. C'est un médicament qui apporte manifestement un avantage en survie, donc nous ne pouvons pas nous asseoir là-dessus et mettre un V.

Il y a quand même un certain nombre de biais ou d'incertitudes méthodologiques qui ont été discutés avec tous les experts et qui font que si nous mettions un niveau II, cela voudrait dire que des médicaments ultérieurs qui arriveraient avec des biais méthodologiques et des

résultats identiques auraient aussi un niveau II, et je trouve que ce n'est pas bien. C'est pour cela que je mettrais un niveau III en attendant mieux.

M. le Président.- Notre chef de projet nous rappelle que c'est l'EMA qui a demandé aux laboratoires de déposer un dossier d'AMM, et c'est vrai qu'au niveau de la HAS, quand nous avons commencé à parler de la dexaméthasone, nous nous sommes aperçus que nous n'avions absolument rien, pas de dossier, qu'elle n'était jamais passée depuis des années, sur des indications que nous avons d'ailleurs revues et qui étaient un peu étranges, donc il fallait de toute façon que ce soit réévalué, c'est sûr.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'EMA a joué son rôle, c'est très bien.

M. le Président.- Oui, il fallait.

M. le P^r CLANET.- Françoise, sur le biais méthodologique, nous avons quand même Michel Rosenheim qui a repris un peu.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je me suis reprise après, j'ai dit « incertitude ».

M. le P^r CLANET.- Laisse-moi finir. La mortalité est quand même un critère important, majeur. L'un des problèmes que nous avons là est celui que nous avons soulevé, qui est le problème de la posologie, mais manifestement ce sont 6 milligrammes, et cela permet quand même de sauver des vies.

Je pense que nous n'aurons certainement pas plus parce qu'il n'y aura pas d'autres études qui seront faites dans ce domaine-là, par conséquent, je crois que nous n'avons pas beaucoup de médicaments qui sauvent des vies comme cela donc je reste à une ASMR II. Je comprends très bien le fait que lorsque d'autres médicaments arriveront et qu'ils pourront avoir une efficacité nous devons les évaluer en fonction de cela, mais nous n'avons pas souvent des médicaments qui sauvent des vies comme cela.

M. le Président.- Je suis assez d'accord. À propos de ce que nous disions juste avant, Mathilde nous dit que nous avons même envisagé une autosaisine lorsque nous nous sommes aperçus que nous n'avions absolument rien au niveau de la dexaméthasone. Je propose que nous passions au vote. Nous avons suffisamment d'éléments. Veux-tu ajouter un commentaire ?

Le Chef de Projet.- Je voudrais juste ajouter qu'au-delà de l'étude Recovery, l'OMS a aussi fait une méta-analyse en réunissant un groupe d'experts international, y compris des Français, pour analyser les données Recovery, mais aussi les données des autres études avec dexaméthasone, ce qui renforce un peu la robustesse d'analyse de ces études.

M. le Président.- Ok. Rapidement, François a un petit mot. Vas-y, ensuite nous passons au vote.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je partage l'avis de Françoise sur le fait que l'étude n'est pas parfaite et qu'il y a quand même pas mal d'interrogations sur l'estimation, la réduction, les sous-groupes, la posologie, et c'est vrai que nous ne mettrons pas une ASMR I ou même II, par contre le niveau V paraîtrait délirant, et c'est vraiment de la politique. Je pense que si c'est l'EMA qui a demandé, si le laboratoire l'a fait parce qu'on lui a demandé et qu'a priori il n'y aura pas

d'impact sur le prix derrière, je pense qu'il est raisonnable d'aller jusqu'à un III. Ce que je discute c'est entre le II ou le III, mais c'est vrai qu'il serait très bizarre et contradictoire de mettre un V.

M. le Président.- Nous prenons une dernière question.

M. le D^r BLONDON.- Je me posais la question, au regard de l'évolution des Covid graves et la durée de leur séjour hospitalier, de savoir si l'évaluation de la mortalité à 28 jours était le critère le plus pertinent ou s'il ne nous manquait pas des données un peu plus tardives, par exemple à trois mois.

M. le Président.- Ça c'est clair, bien sûr. C'est sûr. C'est d'ailleurs ce qu'a dit Guillaume Martin-Blondel en commençant son topo. Il a parlé du caractère provisoire et incomplet de l'étude Recovery.

M. le P^r CLANET.- Il y a aussi l'ISP à discuter.

M. le P^r MERCIER.- Oui, parce que c'est quand même une grande population.

M. le Président.- Je pense que nous rentrons dans les clous de l'ISP, d'ailleurs.

M. le P^r MERCIER.- À mon avis, oui.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai juste une remarque, si je peux intervenir. Sur le plan de l'efficacité, je pense qu'il n'y a pas tellement de discussion. Le problème qui nous a posé des difficultés, c'est le côté un peu moral, c'est-à-dire qu'un laboratoire nous demande une valorisation dans laquelle il n'a rien fait. Effectivement, il est complètement illogique de mettre un niveau V, je suis tout à fait d'accord. Pourrions-nous mettre dans le texte quelque part que ces études ont été faites à partir d'institutions et via des financements publics ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce que l'on peut faire, c'est expliquer que sur la base d'études académiques, en l'occurrence l'étude anglaise Recovery, il a été démontré l'intérêt de la dexaméthasone, ce sera rédigé en ce sens. Sur la base de ces données, vous indiquez que vous mettez une ASMR et vous soulignez qu'il n'y a pas eu de développement industriel et que c'est vraiment la recherche académique qui s'est mobilisée et qui a démontré l'intérêt de ces médicaments.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien, bravo, Mathilde.

M. le D^r KOUZAN.- Il faut ajouter que ce bénéfice s'étend à toutes les formes de dexaméthasone intraveineuse.

M. le Président.- Oui, a priori, il n'y a pas de raison.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un point que nous pourrions marquer dans la stratégie thérapeutique, mais l'ASMR concerne un médicament réglementairement parlant. Il y a aussi une notion de cadre réglementaire. Nous pourrions marquer, dans la stratégie thérapeutique, que bien sûr c'est la dexaméthasone qui a démontré son intérêt, que ce soit celle de Mylan, de Pierre, Paul ou Jacques.

M. le P^r NIAUDET.- Il y a une seule forme de dexaméthasone. Il y a différents laboratoires, mais il y a une seule forme.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a deux laboratoires qui demandent, KRKA et Mylan. Il y en aura peut-être d'autres. Nous allons être amenés à en voir d'autres, et possiblement nous les passerons en PIS pour les aligner sur cette évaluation, mais c'est vrai que réglementairement parlant, aujourd'hui, seules ces deux dexaméthasones ont l'AMM.

M. le D^r BLONDON.- Pour être parfaitement justes, dans ce cas il faudra aussi préciser que c'est à la demande de l'EMA que les dossiers d'AMM ont été déposés.

M. le Président.- Oui, pourquoi pas ? Nous pouvons le mettre au début, en chapeau.

Le Chef de Projet.- Nous l'avons précisé dans le contexte. Dans le contexte, il est bien précisé que c'est à la demande de l'EMA que les laboratoires ont déposé les dossiers AMM.

M. le Président.- Nous sommes bien dans l'ISP. Je revois le tableau, il n'y a pas de problème.

M^{me} KONÉ, pour la HAS.- Oui, il y a un ISP. Il y a un impact sur la morbidité et il n'y a pas de dégradation du parcours. On est dans une situation de besoin non couvert.

M. le Président.- Je propose que l'on vote oui ou non sur l'ISP, sur le SMR et l'ASMR. Le SMR a priori est important. Je vous rappelle que le Bureau s'est plutôt sur une ASMR II. Maintenant, j'ai bien compris l'enjeu de chacun des points de vue, qui se respecte parfaitement.

Le risque de pénurie est discuté par Jean-Pierre. Oui, c'est sûr, mais nous ne pouvons pas en tenir compte dans notre analyse.

M. le P^r GUILLOT.- Je fais juste un commentaire sur le côté éthique. Les deux laboratoires demandent un niveau V par rapport aux autres spécialités identiques, donc ils ne demandent pas une valorisation de leur produit par rapport aux autres. C'est pour cela que dans l'avis, il est très important de mettre que c'est la dexaméthasone qui a cette ASMR et non pas ce produit-là, parce que le laboratoire est correct dans sa démarche. Il demande V par rapport aux autres produits. On ne peut rien dire là-dessus. C'est nous qui compliquons un peu la chose en voulant valoriser la molécule.

M. le Président.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Le Chef de Projet.- Dans le libellé, est-ce que l'ASMR porte sur la dexaméthasone globalement, ou est-ce qu'il reste pour les spécialités ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour la stratégie, je pense qu'il faut expliquer que c'est la dexaméthasone, peu importe sa marque. Par contre, pour l'ASMR, la réglementation fait que l'on vous demande de vous prononcer sur le médicament X du laboratoire Y, donc nous pourrions faire un libellé qui explique que compte tenu de la démonstration de l'impact de la dexaméthasone en général, avec tous les points que vous avez vus, la dexaméthasone KRKA apporte telle ASMR.

Le Chef de Projet.- C'est donc par spécialité. D'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. Nous allons ajouter que dans votre recommandation, suite à ce que vous avez discuté, vous soulignez que le développement de la dexaméthasone est issu d'une recherche académique, et non de l'investissement d'un ou deux laboratoires.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est important, et vous marquez aussi que c'est à la demande de l'EMA.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela y est déjà.

Le Chef de Projet.- Nous allons aussi ajouter dans le chapitre recommandations que la commission souhaite la mise à disposition de conditionnements plus adaptés, notamment en 6 milligrammes, mais aussi par voie orale.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons envisagé l'adoption sur table sur la base des éléments, Pierre.

Résultats du vote :

ISP: 18 voix.

SMR important : 18 voix.

ASMR de niveau III : 13 voix.

ASMR de niveau II : 5 voix.

(La commission s'exprime en faveur d'un ISP, d'un SMR important et d'une ASMR de niveau III.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc dans la stratégie de prise en charge des patients hospitalisés oxygénorequérants.

M. le D^r KOUZAN.- Excusez-moi, avant de quitter la dexaméthasone, ne faut-il pas mettre en miroir que cela n'a aucun intérêt chez les non-requérants ? Je crois que c'est important.

M. le Président.- Tout à fait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons le souligner, mais ce n'est pas l'AMM du coup il n'y a pas besoin de faire de miroir. Nous pouvons le mettre dans la stratégie thérapeutique, où nous rappelons que cela n'a pas l'AMM et que cela n'a pas d'intérêt.

M. le Président.- Nous adoptons sur table.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Y a-t-il une opposition à l'adoption sur table ?

(La commission n'exprime pas d'objection.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous partons donc sur une adoption sur table.