



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 NOVEMBRE 2020

dexaméthasone
DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable/pour perfusion

Mise à disposition d'un eurogénérique

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM (pour plus de précisions, cf. AMM), à l'exception du choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux spécialités à base de dexaméthasone, solution injectable/pour perfusion.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de la spécialité DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable/pour perfusion, eurogénérique¹ de la spécialité FORTECORTIN 4 mg (dexaméthasone), solution injectable, autorisée en Allemagne.

A ce jour, la spécialité DEXAMETHASONE MYLAN (4 mg/1 ml et 20 mg/5 ml) en solution injectable en ampoule (anciennement DEXAMETHASONE QUALIMED puis DEXAMETHASONE MERCK) est la seule spécialité à base de dexaméthasone par voie injectable disponible et remboursable en France (JO du 2009/08/06).

Dans son avis d'inscription datant de 1994², la Commission de la Transparence a donné un avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM qui étaient les suivantes :

- d'une part, celles de la corticothérapie générale par voie parentérale, notamment : lorsque la voie orale est impossible : vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience ou en cas de nécessité d'effet thérapeutique rapide ;
- d'autre part, celles de la corticothérapie locale, en particulier en injections intra-articulaires, intra-lésionnelles, et d'infiltrations au niveau des parties molles.

Depuis le dernier avis de la Commission, le libellé des indications de la spécialité DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg/ml en solution injectable ont été actualisées avec plus de précisions (cf. Annexe).

Pour rappel, la voie d'administration la plus usuelle est la voie orale. La voie parentérale (intra-musculaire ou intra-veineuse) est réservée à l'urgence, aux fortes posologies, ou aux échecs de la voie orale.

D'une manière générale, la posologie doit être adaptée en fonction de la gravité de l'atteinte, de la réponse du patient au traitement et de la tolérance au traitement. Afin de réduire les effets indésirables, les glucocorticoïdes seront prescrits à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, avec une réduction progressive.

Les indications de DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable sont globalement couvertes par le libellé des indications de DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg /1 ml en solution injectable et par les spécialités à base de dexaméthasone par voie orale, hormis les indications suivantes :

- choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique ;
- ophtalmologie : administration sous-conjonctivale dans les kérato-conjonctivites non infectieuses, sclérites (sauf sclérites nécrosantes), uvéites antérieures et intermédiées.

Dans l'indication « choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique », à l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a précisé qu'aucune publication ni recommandation n'est disponible.

Selon l'avis d'expert, l'utilisation de la dexaméthasone en injectable dans le « choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique » n'est pas indiquée, que ce soit en prophylaxie et/ou en curatif, en l'absence de donnée robuste issue de la littérature scientifique médicale justifiant cette indication. A noter que l'appellation « syndrome pulmonaire de choc post traumatique » est vague et ne correspond pas à une appellation médicale classique ou à du vocabulaire utilisé en pratique clinique quotidienne. Cette indication peut être apparentée notamment au syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA) post traumatique. **La Commission souligne la difficulté de compréhension médicale de cette indication « choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique ».**

¹ Un eurogénérique est une spécialité dont le princeps est commercialisé dans un autre pays européen que celui dans lequel l'eurogénérique dépose une demande d'AMM. Ce dernier n'a donc pas le statut de générique dans le pays où le princeps n'est pas disponible et n'est donc pas substituable.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence sur PHOSPHATE SODIQUE de DEXMATHESONE QUALIMED 4 mg/1 ml, solution injectable datant du 19/01/1994.

L'indication en ophtalmologie est couverte par une autre spécialité à base de dexaméthasone mais ayant une forme galénique différente : la spécialité DEXAMETHASONE CHAUVIN 0,1%, sous forme de collyre en solution. Elle est indiquée dans les uvéites, sclérites, épisclérites, conjonctivites allergiques, kératites interstitielles. Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 18 octobre 2006³, la Commission avait maintenu un SMR important dans l'ensemble de ses indications. A titre indicatif, dans son avis datant du 19/09/2012 sur la spécialité OZURDEX (dexaméthasone) 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur à base de dexaméthasone, la Commission a voté un SMR important notamment dans le traitement des adultes ayant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

L'utilisation d'injections par voie latérobulbaire ou sous-conjonctivales de dexaméthasone est citée dans la littérature lorsqu'une uvéite aiguë strictement antérieure n'est pas améliorée par des instillations horaires de collyres de dexaméthasone^{4,5}.

02 INDICATIONS

Administration systémique

- œdème cérébral associé à une tumeur cérébrale, procédures neurochirurgicales, abcès cérébral, méningite bactérienne (par exemple tuberculose, typhoïde, brucellose) ;
- choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post traumatique ;
- crise d'asthme sévère et aiguë ;
- traitement parentéral initial de maladies cutanées étendues, aiguës et sévères comme l'érythrodermie, le pemphigus vulgaris, l'eczéma aigu ;
- traitement parentéral initial des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (en particulier les formes viscérales) ;
- polyarthrite rhumatoïde active avec une évolution sévère et progressive, par exemple des formes destructrices à évolution rapide et/ou des manifestations extra-articulaires ;
- traitement palliatif des tumeurs malignes ;
- prophylaxie et traitement des vomissements postopératoires ou induits par un traitement cytostatique dans le cadre de traitements antiémétiques.

Administration locale

- injection intra-articulaire : inflammation persistante d'une ou de quelques articulations après prise en charge générale de maladies articulaires inflammatoires chroniques, arthrose activée, formes aiguës de péri arthropathie huméroscapulaire ;
- thérapie d'infiltration (lorsqu'elle est strictement indiquée) : tend vaginites et bursites non bactériennes, poly arthropathie, tendinopathie insertionnelle ;
- ophtalmologie : administration sous-conjonctivale dans les kérato-conjonctivites non infectieuses, sclérites (sauf sclérites nécrosantes), uvéites antérieures et intermédiées.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à DEXAMETHASONE CHAUVIN 0,1%, collyre en solution. 18/10/2006.

⁴ Leroux les Jardins G. et al. Injections péri- et intraoculaires de corticoïdes dans les uvéites. Les Cahiers d'Ophtalmologie 2011;n°155:44-7.

⁵ Société Française d'Ophtalmologie. Brézin A et al. Les uvéites. 2010 ; <https://www.sfo.asso.fr/files/files//Rapports/UVEITES.pdf>

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Comparateurs médicamenteux

La seule spécialité à base de dexaméthasone injectable disponible à ce jour est la spécialité DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule.

Les comparateurs cliniquement pertinents de DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable sont tous corticoïdes utilisés dans l'ensemble de ses indications.

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable sont l'ensemble des corticoïdes utilisés dans l'ensemble de ses indications.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

► En raison de leurs effets anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs, les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses pathologies. Le champ des indications est large et non exclusif. Les corticoïdes sont indiqués dans le traitement de certaines maladies inflammatoires, dys-immunitaires et allergiques.

Ces spécialités sont utilisées dans des états inflammatoires aigus ou chroniques dont la gravité dépend de la pathologie sous-jacente, selon deux modalités de prescription :

- en cure courte, de moins de 10 jours, dans le traitement des affections aiguës et des urgences comme la crise d'asthme.
- en traitement au long cours, seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif, symptomatique ou curatif.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'ensemble de leurs indications, sauf dans le « choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique » dans lequel le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi faute de données disponibles.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

► Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention.

Intérêt de santé publique :

DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable est important dans les indications de

l'AMM, à l'exception de l'indication dans le choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique où il est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en l'absence de données cliniques.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM, à l'exception de l'indication dans le choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable/pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de dexaméthasone déjà inscrites.

04.3 Population cible

La population cible de la spécialité DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable/pour perfusion correspond à l'ensemble des indications pour lesquels le SMR a été jugé suffisant.

Le champ de ces indications étant large et non exclusif, il n'est pas possible de détailler la population cible de chacune d'entre elles.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption par la Commission : 18 novembre 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable/pour perfusion</u> 20 ampoule(s) en verre jaune(brun) suremballée(s)/surpochée(s) PVC-Aluminium de 1 mL (CIP : 34009 302 043 6 8)
Demandeur	KRKA FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 30 avril 2020
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I.
Classification ATC	H02AB02 (Glucocorticoïdes - Usage Systémique)

06 ANNEXE

Tableau 1 : Tableau comparatif entre les indications des différentes spécialités à base de dexaméthasone

Indications couvertes par DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule

Indications communes au corticothérapie générale per os

Indications nouvelles couvertes par d'autres spécialités à base de dexaméthasone

Indications nouvelles non couvertes par d'autres spécialités à base de dexaméthasone

<p>DEXAMETHASONE PHOSPHATE LEURQUIN MEDIOLANUM 4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule</p> <p>Avis CT du 18 avril 2001</p> <p>Statut de l'autorisation : Archivée le 07/05/2011</p>	<p>DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule</p> <p>MYLAN JO du 06/08/2009 MERCK JO du 05/04/2001 Anciennement QUALIMED Avis CT de 1994</p>	<p>DEXAMETHASONE KRKA 4 mg/ml, solution injectable/pour perfusion</p> <p>En cours d'instruction</p>
<p>Usage Systémique</p> <p>- celles de la corticothérapie générale per os, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience).</p> <p>- les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide :</p> <p>Infectieuses :</p> <p>- fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma,</p> <p>- laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.</p> <p>Neurologiques :</p>	<p>Usage Systémique</p> <p>- celles de la corticothérapie générale per os, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience) ;</p> <p>- les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide :</p> <p>Allergiques :</p> <p>- œdème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques,</p> <p>- choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.</p> <p>Infectieuses :</p> <p>- fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma,</p> <p>- laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.</p> <p>Neurologiques :</p> <p>- œdème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...)</p>	<p>Administration systémique</p> <p>- œdème cérébral associé à une tumeur cérébrale, procédures neurochirurgicales, abcès cérébral, méningite bactérienne (par exemple tuberculose, typhoïde, brucellose) ;</p> <p>- choc polytraumatique/prophylaxie du syndrome pulmonaire de choc post-traumatique</p> <p>- crise d'asthme sévère et aiguë ;</p> <p>- traitement parentéral initial de maladies cutanées étendues, aiguës et sévères comme l'érythrodermie, le pemphigus vulgaris, l'eczéma aigu ;</p> <p>- traitement parentéral initial des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (en particulier les formes viscérales) ;</p> <p>- polyarthrite rhumatoïde active avec une évolution sévère et progressive, par exemple des formes destructrices à évolution rapide et/ou des manifestations extra-articulaires ;</p> <p>- traitement palliatif des tumeurs malignes ;</p> <p>- prophylaxie et traitement des vomissements postopératoires ou induits par un traitement cytotatique dans le cadre de traitements antiémétiques.</p>

<p>- œdème cérébral des tumeurs, de l'hématome sous-dural et œdème cérébral lié à un abcès à toxoplasme.</p> <p>ORL</p> <p>- dyspnée laryngée, - Prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines : induction de la maturation fœtale.</p>	<p>ORL : dyspnée laryngée.</p>	
<p>Usage Local</p> <p>Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.</p> <p>Ce produit est indiqué dans les affections :</p> <p>Dermatologiques : - cicatrices chéloïdes,</p> <p>Rhumatologiques : - injections intra-articulaires*** : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée, - injections périarticulaires : tendinites, bursites, - injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.</p>	<p>Usage Local</p> <p>Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.</p> <p>Ce produit est indiqué dans les affections :</p> <p>Dermatologiques : - cicatrices chéloïdes,</p> <p>Rhumatologiques : - injections périarticulaires : tendinites, bursites - injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren.</p>	<p>Administration locale</p> <p>- injection intra-articulaire*** : inflammation persistante d'une ou de quelques articulations après prise en charge générale de maladies articulaires inflammatoires chroniques, arthrose activée, formes aiguës de péri arthropathie huméroscapulaire ; - thérapie d'infiltration (lorsqu'elle est strictement indiquée) : tendovaginites et bursites non bactérienne, poly arthropathie, tendinopathie insertionnelle ; - ophtalmologie : administration sous-conjonctivale dans les kérato-conjonctivites non infectieuses, sclérites (sauf sclérites nécrosantes), uvéites antérieures et intermédiaires*.</p>