



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 JANVIER 2021

dexaméthasone

DEXAMETHASONE MYLAN 20 mg/5 ml, solution injectable en ampoule
DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'infection à coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et pesant plus de 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de COVID-19 est précisée dans le rapport du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) du 25 novembre 2020 et repose sur les traitements de support et préventifs :

- Oxygénothérapie adaptée,
- Antalgiques et antipyrétiques,
- Prévention du risque thrombotique,
- Antibiotiques antibactériens en cas d'arguments pour une co-infection.

La corticothérapie fait partie intégrante de la panoplie du standard de soins selon les recommandations nationales (HCSP) et internationales (OMS).

Aucun autre traitement spécifique immunomodulateur ou antiviral n'est pour l'instant recommandé en dehors d'essais cliniques.

Place du médicament

DEXAMETHASONE MYLAN et KRKA injectables sont les premières spécialités à base de dexaméthasone à avoir obtenu une AMM spécifique dans le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes et adolescents qui nécessitent une oxygénothérapie. Le schéma posologique recommandé, selon le RCP, est de 6 mg par jour par voie intraveineuse pendant 10 jours au maximum et en fonction de l'état clinique du patient.

La dexaméthasone, par voie orale ou IV, est le traitement de première intention des patients hospitalisés et atteints de COVID-19 sous oxygénothérapie. Elle représente à l'heure actuelle, le seul médicament curatif ayant démontré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et oxygéo-requérants.

La Commission rappelle que la corticothérapie systémique, y compris par dexaméthasone, n'est pas recommandée chez les patients non oxygéo-requérants et atteints de COVID-19, les données disponibles n'ayant pas démontré de bénéfice dans cette situation clinique. A noter que, la corticothérapie pourrait être délétère au stade précoce non oxygéo-requérant de la maladie.

Par ailleurs, la Commission souligne que les données chez les patients de plus 70 ans sont limitées ; le manque de données cliniques dans des populations particulières (femmes enceintes, enfants) et de données quant à l'optimisation du schéma thérapeutique en termes de dose et de durée selon les caractéristiques des patients (âge, poids, ...).

► Recommandations particulières

La Commission souhaite la mise à disposition de nouvelles présentations plus adaptées aux schémas posologiques, notamment un conditionnement dosé à 6 mg/ml et une forme orale.

La Commission rappelle que la démonstration de l'intérêt de la dexaméthasone dans la COVID-19 est le fruit de travaux menés par la recherche clinique académique.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	Infection à coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et pesant plus de 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de la dexaméthasone (6 mg une fois par jour per os ou IV pendant 10 jours) aux soins standards par rapport aux soins standards seuls sur la réduction de la mortalité toute cause à J28 (critère de jugement principal) chez des patients hospitalisés ayant besoin d'une oxygénothérapie, dans une étude académique anglaise (RECOVERY) : <ul style="list-style-type: none"> o avec une quantité d'effet cliniquement pertinente sur la réduction relative du risque de décès de 17 % (HR = 0,83 [0,75 ; 0,93] ; p < 0,001), o avec un impact sur la sortie d'hospitalisation dans les 28 jours (critère de jugement secondaire) : 67,2 % <i>versus</i> 63,5 % (HR = 1,10 [1,03 ; 1,17]) ; - des données issues de la méta-analyse de l'OMS qui confortent l'intérêt de la corticothérapie systématique en particulier la dexaméthasone chez les patients atteints de forme critique de COVID-19 en termes de réduction de la mortalité (OR = 0,66 [0,53 ; 0,82] ; p < 0,001) ; - de l'usage déjà établi de la corticothérapie systémique dans le traitement des formes sévères de COVID-19, seul et unique traitement à avoir démontré son impact sur la réduction de la mortalité dans la COVID-19 ; <p>la Commission considère que la spécialité DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie.</p>
ISP	DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>DEXAMETHASONE MYLAN et KRKA injectables sont les premières spécialités à base de dexaméthasone à avoir obtenu une AMM spécifique dans le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes et adolescents qui nécessitent une oxygénothérapie. Le schéma posologique recommandé, selon le RCP, est de 6 mg par jour par voie intraveineuse pendant 10 jours au maximum et en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p>La dexaméthasone, par voie orale ou IV, est le traitement de première intention des patients hospitalisés et atteints de COVID-19 sous oxygénothérapie. La dexaméthasone représente à l'heure actuelle, le seul médicament curatif ayant démontré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et oxygéo-requérants.</p> <p>La Commission rappelle que la corticothérapie systémique, y compris par dexaméthasone, n'est pas recommandée chez les patients non oxygéo-requérants et atteints de COVID-19, les données disponibles n'ayant pas démontré de bénéfice dans cette situation clinique. A noter que, la corticothérapie pourrait être délétère au stade précoce non oxygéo-requérant de la maladie.</p> <p>Par ailleurs, la Commission souligne que les données chez les patients de plus 70 ans sont limitées ; le manque de données cliniques dans des populations particulières (femmes enceintes, enfants) et de données quant à l'optimisation du schéma thérapeutique en termes de dose et de durée selon les caractéristiques des patients (âge, poids, ...).</p>
Population cible	La population cible de DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) peut être estimée au maximum à 60 % des nouveaux cas de patients hospitalisés atteints de la COVID-19. Cette population a été estimée par extrapolation à partir de données épidémiologiques récoltées avant l'émergence des

	nouveaux variants. La taille de la population cible pourrait être amenée à évoluer en fonction de la situation épidémiologique.
Recommandations	<p>► Conditionnements La Commission souhaite la mise à disposition de nouvelles présentations plus adaptées aux schémas posologiques, notamment un conditionnement dosé à 6 mg/ml et une forme orale.</p> <p>► Autres demandes La Commission rappelle que la démonstration de l'intérêt de la dexaméthasone dans la COVID-19 est le fruit de travaux menés par la recherche clinique académique.</p>

01 CONTEXTE

La dexaméthasone est un glucocorticoïde à action prolongée qui est principalement utilisée comme agent anti-inflammatoire ou immunosuppresseur. Sa longue demi-vie biologique de 36 à 54 heures permet une prise une fois par jour¹. Une prise quotidienne de 6 mg de dexaméthasone une fois par jour équivaut à la prise quotidienne de 160 mg d'hydrocortisone, de 40 mg de prednisone ou de 32 mg de méthylprednisolone.

La dexaméthasone dispose, depuis de nombreuses années, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans des indications larges notamment dans des affections rhumatologiques, les maladies de la peau, les allergies graves, l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique.

Le mécanisme proposé des glucocorticoïdes dans le SARS-CoV-2 implique l'atténuation d'une réponse immunitaire excessive qui peut conduire au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et à une défaillance multi-organique. Le SDRA se développe chez environ 20 % des patients atteints de COVID-19 et est lié à une défaillance multi-organes par syndrome de libération de cytokines.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations² concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse³ ayant montré un bénéfice sur la mortalité. Elle recommande l'utilisation des corticoïdes (dexaméthasone, hydrocortisone, prednisone, méthylprednisolone) par voie systémique pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique.

Le 18 septembre 2020, l'EMA a annoncé que le comité des médicaments à usage humain (CHMP) avait terminé son examen des résultats intermédiaires du groupe de l'étude RECOVERY qui impliquait l'utilisation de la dexaméthasone dans le traitement des patients atteints de COVID-19 hospitalisés, et a conclu que la dexaméthasone peut être considérée comme une option de traitement pour les patients atteints de COVID-19 sous oxygène ou ventilation mécanique.

Sur la base de l'examen des données disponibles l'EMA a approuvé l'utilisation de la dexaméthasone chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie supplémentaire. La dexaméthasone peut être prise par voie orale ou administrée par injection ou perfusion intraveineuse. Dans tous les cas, la posologie recommandée chez l'adulte et l'adolescent est de 6 milligrammes une fois par jour pendant 10 jours maximum.

L'EMA invite les industriels qui commercialisent des médicaments à base de dexaméthasone à déposer une demande d'AMM dans cette nouvelle indication pour leur spécialité auprès des autorités sanitaires nationales ou à l'EMA.

Aussi, le présent dossier concerne la demande d'inscription sur la liste aux collectivités, des spécialités DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) 20 mg/5 ml et 4 mg/ml, en solution injectable en ampoule dans une extension d'indication nationale (obtenue le 8 décembre 2020) dans l'infection à coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et pesant plus de 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie.

¹ EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Rapid Collaborative Review. DEXAMETHASONE FOR THE TREATMENT OF HOSPITALISED PATIENTS WITH COVID-19. Project ID: PTRCR18. Version 1.0, November 19, 2020. Disponible sur : <https://eunetha.eu/ptrcr18/> [Consulté le 08/12/2020].

² Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

³ WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020.

02 INDICATIONS

« USAGE SYSTEMIQUE

Les indications sont :

- 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) ;
- les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide :

Allergiques :

- œdème de Quincke sévère en complément des anti-histaminiques,
- choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.

Infectieuses :

- fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma,
- laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.
- **Infection à coronavirus SARS-COV-2 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et pesant plus de 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie (indication concernée par l'extension d'indication)**

Neurologiques :

- œdème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...)

ORL :

- dyspnée laryngée.

USAGE LOCAL

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.

Ce produit est indiqué dans les affections :

Dermatologiques :

- cicatrices chéloïdes,

Rhumatologiques :

- injections péri-articulaires : tendinites, bursites,
- injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren. »

03 POSOLOGIE

« Traitement de la COVID-19 :

Adultes : 6 mg intraveineux par jour pendant 10 jours.

Adolescents (âgés de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg) : 6 mg intraveineux par jour pendant 10 jours.

La durée du traitement sera déterminée au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient.

Patients âgés, insuffisance rénale, insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. »

(cf. RCP en vigueur pour les autres indications).

04.1 La maladie

En décembre 2019 est constaté l'émergence d'une nouvelle maladie (COVID-19) due à un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) avec pour point de départ Wuhan en Chine et, qui est devenue en quelques semaines une pandémie (OMS – 11 mars 2020)⁸.

Au niveau mondial, 7 759 691 cas confirmés ont été rapportés au 14 juin 2020 (dont 1 472 636 en Europe) avec 430 127 décès (dont 171 358 en Europe) depuis le 31 décembre 2019⁹.

La France est confrontée à la vague pandémique depuis février 2020. Au 7 juillet 2020, 168 810 cas confirmés (38 cas le 27 février 2020) et 29 933 décès étaient rapportés par Santé Publique France⁹.

Au 31 octobre 2020, dans l'Union européenne (UE), aux États-Unis et au Royaume-Uni, il y a eu une nouvelle augmentation considérable des infections au SARS-CoV-2. Depuis le 31 décembre 2019 à fin décembre 2020 (semaine 52), 80 316 555 cas confirmés ont été rapportés dans le monde (dont 17 348 389 en Europe) avec 1 770 695 décès (dont 427 798 en Europe)¹⁰.

La France est confrontée à la deuxième vague pandémique depuis octobre 2020. Au 4 janvier 2021, 2 659 750 cas confirmés (38 cas le 27 février 2020) et 65 415 décès ont été rapportés par Santé Publique France⁹.

En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche syndromique n'ont pas été déclarés. Il en va de même pour le taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), estimé entre 0,3 et 0,6% pour l'ensemble de la population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %). Sur la base d'un nombre de décès cumulés début juin 2020 de 28 940 pour 151 325 cas confirmés par RT-PCR, le taux de létalité serait de 19% pour un taux de mortalité de 432 par million d'habitants¹¹.

04.2 Aspects virologiques

Les coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nidovirales* et à la famille des *Coronaviridae*. Ce sont de grands virus enveloppés à ARN simple brin, subdivisés en 4 genres *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*- et *Deltacoronavirus* responsables de diverses infections chez de nombreux animaux. Dans l'espèce humaine, seuls sont pathogènes certains alpha- et bêta-coronavirus ; ils sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses pouvant être bénignes ou sévères. Leur ARN simple brin code une volumineuse ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) et plusieurs protéines structurales dont une glycoprotéine de surface (S pour *Spike protein*) responsable de l'aspect en couronne du virus en microscopie électronique et permettant la liaison à un récepteur de l'hôte.

⁴ <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur?clef=2> [Consulté le 22/06/2020].

⁵ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde> [Consulté le 15/07/2020].

⁶ <http://www.academie-medecine.fr/communiquede-lacademie-nationale-de-medecine-covid-19-tracage-epidemiologique-et-ethique-medecale/> [Consulté le 22/06/2020].

⁷ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165982/fr/coronavirus-covid-19 [Consulté le 22/06/2020].

⁸ <https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19> [Consulté le 22/06/2020].

⁹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-COVID-19-france-et-monde#block-242818> [Consulté le 21/06/2020].

¹⁰ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 situation update worldwide, as of week 52 2020. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> [Consulté le 05/01/2020].

¹¹ <http://www.academie-medecine.fr/COVID-19-interpretation-des-donnees-de-morbidite-et-mortalite/> [Consulté le 21/06/2020].

Avant le présent épisode, deux coronavirus humains ont été à l'origine d'épidémies majeures au début du XXI^{ème} siècle : le SARS-CoV (pour Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) et le MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus).

Le SARS-CoV-2 (initialement nommé 2019-nCoV) a émergé dans l'espèce humaine au cours du dernier trimestre de 2019 à Wuhan en Chine. Sur le plan virologique, ce virus est très proche du SARS-CoV, ce qui a conduit les taxonomistes à le placer dans la même espèce (suivi du chiffre 2 pour le différencier du précédent)¹², malgré une homologie de séquences de seulement 79% entre les deux virus¹³.

Le SARS-CoV-2 partage deux éléments majeurs de similarité avec le SARS-CoV :

- la polymérase RdRp,
- et la glycoprotéine S, ce qui explique que les deux virus utilisent le même récepteur cellulaire, à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) de type 2.

Le SARS-CoV-2 a une très forte homologie (96%) de séquences avec certains virus de chauves-souris mais la source de la contamination humaine reste encore inconnue.

04.3 Modes de transmission

Bien que les premiers cas d'infection par SARS-CoV-2 aient été identifiés comme liés à des contacts avec des animaux vivants du marché aux poissons de Wuhan, la transmission interhumaine a été depuis documentée avec l'identification de clusters et d'une augmentation rapide du nombre de cas¹⁴.

Les différentes estimations de l'indice de reproduction de base (R_0) compatibles avec la dynamique initiale à Wuhan publiées à ce jour se situent globalement entre 2 et 3^{15,16}, indiquant une transmissibilité du SARS-CoV-2 supérieure à celle de la grippe saisonnière et du MERS-CoV, et comparable avec celle du SARS-CoV.

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. Le virus est retrouvé dans les voies aériennes supérieures et potentiellement dans les voies aériennes profondes.

La transmission des coronavirus des surfaces contaminées vers les mains n'a pas été prouvée. Cependant, elle ne peut être exclue, à partir de surfaces fraîchement contaminées par les sécrétions. Par ailleurs, les coronavirus survivent jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide. Ainsi la transmission manuportée à partir de l'environnement est possible. Le SARS-CoV-2 peut être retrouvé dans les liquides biologiques dont les selles. La présence de virus dans les organes tels que le foie, le cœur et les reins n'est pas documentée. Seule une étude décrit la présence de virus dans les conjonctives¹⁷. En outre, la transmission de SARS-CoV-2 à partir de personnes asymptomatiques a été décrite dans le cadre de clusters intrafamiliaux.

La transmission interhumaine étant très répandue, la mise en œuvre des mesures barrières ou la réduction des interactions sociales jouent un rôle majeur dans la lutte contre la propagation du virus.

¹² Gorbalenya AE et al., Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRx* 2020.

¹³ Lu et al, *Lancet*, 2020 : Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)30251-8.

¹⁴ <https://jcidc.org/index.php/journal/article/view/12425/2181>, Diseases, P.I.S.f.I. 20200110.6881082 Undiagnosed Pneumonia China (Hubei)(08): Novel Coronavirus, WHO. 2020.

¹⁵ Imai N, Cori A, Dorigatti I, Baguelin M, Donnelly C, Riley S, et al. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. London: Imperial College London; 2020.

¹⁶ Abbott S, Hellewell J, Munday J, Funk S. The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan: Exploring initial point-source exposure sizes and durations using scenario analysis [version 1; peer review: awaiting peer review]. *Wellcome Open Research* 2020;5.

¹⁷ Zhang X, Chen X, Chen L., Deng C, Zou X, Liu W et al. The infection evidence of SARS-COV- 2 in ocular surface : a single-center cross-sectional study. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938>.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants du SARS-CoV-2 ont émergé dans certaines régions du monde, notamment en Afrique du Sud, au Brésil et au Royaume-Uni. La propagation de ces variants plus transmissibles est préoccupante et pourrait avoir un impact sur l'évolution de l'épidémiologie^{18,19}.

04.4 Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2

Selon les données disponibles à ce jour la période d'incubation serait de 4,9 jours [4,4-5,5]²⁰ à 6,4 jours²¹ ; sa médiane est de 4 jours (2-7) dans l'étude de Guan W et al.²².

Le délai d'admission en hospitalisation après le début des signes est de 6,5 jours à 8 jours.

Plus de 80 % des cas sont des formes modérées, 14 % sont des formes graves.

Le délai de survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) après le début des signes est de 9 jours. Les signes cliniques les plus fréquents sont : la fièvre, la toux, des myalgies et une asthénie. Des agueusies et des anosmies ont été récemment décrites. La diarrhée semble être retrouvée plus souvent chez les personnes âgées²³.

Bien que la plupart des infections soient spontanément résolutive, environ 15% des adultes infectés développent une pneumonie sévère qui nécessite une oxygénation supplémentaire et environ 5% progressent vers une forme grave avec insuffisance respiratoire hypoxémique, syndrome de détresse respiratoire aiguë et défaillance multi-organique qui nécessite une assistance ventilatoire, souvent pendant plusieurs semaines. Au moins la moitié des patients atteints de COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique invasive sont décédés à l'hôpital et la charge associée sur les systèmes de santé, en particulier les unités de soins intensifs, a été écrasante dans la plupart des pays touchés^{24,25,26,27}.

L'âge médian des patients hospitalisés est de 73 ans et un peu plus de la moitié (53 %) sont des hommes²⁸.

La tomodensitométrie (TDM) thoracique identifie dans la quasi-totalité des cas des images bilatérales en verre dépoli ; de plus, des infiltrats parenchymateux ont été observés dans les formes intermédiaires et des syndromes de consolidations pulmonaires lobulaires et sous-segmentaires dans les formes réanimatoires en dehors de toute infection bactérienne ou fongique.

Sur le plan clinique, il existe différentes présentations :

- une présentation simple au cours de laquelle le virus reste indétectable dans le sang (données actuelles) : formes asymptomatiques (pouvant être contagieuses), formes paucisymptomatiques et pneumonies.
- des formes graves, d'emblée ou vers le 7^{ème} jour d'évolution, qui se traduisent par une atteinte parenchymateuse, un sepsis, des surinfections bactériennes ou fongiques. Dans ces formes

¹⁸ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

¹⁹ Chiara E. et al. Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios Report #26 Rapport INSERM disponible sur : https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf

²⁰ Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? J Med Virol. 2020 Feb 13.

²¹ Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020 Feb 17:105924.

²² Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28;NEJMoa2002032.

²³ HCSP. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). 23 mars 2020.

²⁴ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020.

²⁵ Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507–13.

²⁶ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054–62.

²⁷ Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. N Engl J Med 2020.

²⁸ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 19 novembre 2020. Saint-Maurice: SPF; 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/297060/2825705>

graves, une virémie peut être mise en évidence, et on observe également une thrombopénie, une lymphopénie marquée et polynucléose à neutrophiles.

Les facteurs de risque d'évolution défavorable sont :

- Caractéristiques démographiques

L'âge est un facteur majeur d'évolution défavorable surtout à partir de 70 ans (même si les personnes âgées de 50 ans à 70 ans doivent être surveillées de façon plus rapprochée). La mortalité augmente avec l'âge des patients. A partir des données de Santé Publique France, parmi les patients hospitalisés pour la COVID-19 depuis le 1er mars, la majorité des décès a été observée dans la classe d'âge 75 ans et plus (74 %), suivi de la classe d'âge 65 à 74 ans (17 %) et la classe d'âge 45 à 64 ans (9 %).

- Comorbidités

o Selon les données de la littérature

- Antécédents (ATCD) cardiovasculaires : hypertension artérielle* compliquée, ATCD d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- Diabète* non équilibré ou avec complications ;
- Pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ;
- Insuffisance rénale chronique dialysée ;
- Cancer évolutif sous traitement.

o Malgré l'absence de données dans la littérature, en raison d'un risque présumé de COVID-19 grave compte-tenu des données connues pour les autres infections respiratoires, sont également considérées à risque de COVID-19 sévère :

- Immunodépression congénitale ou acquise :
 - médicamenteuse : chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive,
 - infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 < 200/mm³,
 - consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
- liée à une hémopathie maligne en cours de traitement ;
- Cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
- Obésité morbide (indice de masse corporelle (IMC) > 40kg/m²) : par analogie avec la grippe A(H1N1) pdm09 mais aussi, en cas d'obésité avec IMC > 30 kg/m² ²⁹,
- Antécédent de splénectomie ou une drépanocytose homozygote en raison d'un risque accru de surinfection bactérienne ;
- S'agissant des femmes enceintes, compte tenu des données disponibles et considérant qu'elles sont très limitées, il est recommandé d'appliquer les mesures détaillées dans le document du HCSP qu'au troisième trimestre de la grossesse.

Les différents stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS sont présentés dans le tableau 1³⁰.

Tableau 1. Classification des stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS

Stades de gravité de la COVID-19	Symptômes cliniques
Critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), septicémie, choc septique, ou d'autres situations qui nécessitent une ventilation assistée (invasive ou non invasive) ou thérapies vasopressives.
Sévère	Défini par l'un des éléments suivants : - Saturation en oxygène <90% sur l'air ambiant ^a - Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute chez l'adulte et enfants > 5 ans, ≥ 60 respirations / min chez les enfants <2 mois, ≥ 50 chez les enfants de 2 à 11 mois, et ≥40 chez les enfants de 1 à 5 ans

²⁹ Compte tenu de l'expérience de terrain des réanimateurs auditionnés (non publiées).

³⁰ Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020.

	- Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles respiratoires accessoires, incapacité à terminer des phrases complètes, et, chez les enfants, tirage sous-costal très sévère de la paroi thoracique, grognements, cyanose centrale ou présence de tout autre signes généraux de danger).
Non sévère	Défini comme l'absence de tout signes de forme sévère ou critique.

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë; SARS-CoV-2 = syndrome respiratoire aigu sévère à Coronavirus 2; SpO2 = saturation en oxygène; PaO2 / FiO2 = rapport de la pression partielle artérielle d'oxygène à la fraction d'inspiration oxygène.

^a Le panel a noté que le seuil de saturation en oxygène de 90% pour définir un COVID-19 sévère était arbitraire et devrait être interprété avec prudence lorsqu'il est utilisé pour déterminer à quels patients des corticostéroïdes systémiques doivent être proposés. Par exemple, les cliniciens doivent utiliser leur jugement pour déterminer si une faible saturation en oxygène est un signe de gravité ou est normale pour un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation > 90-94% de l'air ambiant peut être anormale si le clinicien soupçonne que ce nombre est sur une tendance à la baisse. En règle générale, en cas de doute, le groupe spécial a suggéré de se tromper en considérant la maladie aussi grave.

04.5 Traitements³¹

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire³².

4.5.1 Médicaments

Depuis le début de la pandémie, la recherche française et internationale s'est mobilisée avec une rapidité inédite, et plusieurs médicaments sont étudiés, dont certains déjà utilisés dans d'autres maladies. Il s'agit notamment de traitements antiviraux de repositionnement à ce stade, antirétroviraux, immunomodulateurs et des vaccins.

A ce jour, parmi les antiviraux, seul VEKLURY (remdesivir) a obtenu une AMM conditionnelle, le 3 juillet 2020, dans le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie, sur la base d'une étude de phase III montrant un bénéfice sur le délai de rétablissement clinique à J28. Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS en date du 16 septembre 2020³³.

Les données de l'étude clinique RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY, NCT04381936) sur l'utilisation de la dexaméthasone ont montré un effet bénéfique sur la mortalité chez des patients ayant besoin d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénothérapie³⁴.

Dans son avis actualisé du 23 juillet 2020, le HCSP a actualisé ses recommandations sur la prise en charge des patients atteints de COVID-19. Il conclut que les données actuelles disponibles issues de la littérature n'apportent pas la preuve d'un bénéfice sur l'évolution du COVID-19 des traitements à effet antiviral supposé, des immunomodulateurs, du plasma de convalescents ; le HCSP ne recommande pas leur usage en dehors des études cliniques. Le HCSP préconise l'usage de la corticothérapie (dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours), après

³¹ HAS. Veille sur les médicaments de la COVID-19. 23 novembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186049/fr/veille-des-etudes-cliniques-publiees-pour-certains-medicaments-de-la-covid-19. [Consulté le 07/12/2020].

³² HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

³³ Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury.

³⁴ The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. published on July 17, 2020, at NEJM.org.

évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude RECOVERY voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygéno-requérants de médecine et de réanimation³⁵.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations^{Erreur ! Signet non défini.} concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse^{Erreur ! Signet non défini.} suggérant un bénéfice sur la mortalité. Elle recommande l'usage des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone, prednisone, méthylprednisolone) pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique³⁰. Ainsi, la corticothérapie fait partie intégrante de la panoplie du standard de soins (cf. 05.2 comparateurs non médicamenteux).

Le 18 septembre 2020, le CHMP de l'EMA a rendu un avis favorable à l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie par voie orale ou IV à la posologie de 6 mg par jour pour une durée de traitement maximale de 10 jours³⁶.

En date du 19 octobre 2020, le HCSP a publié un avis sur les conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés³⁷. Le HCSP recommande l'application du protocole RECOVERY, soit 6 mg/jour de dexaméthasone pendant 10 jours, et à défaut (en cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone), l'utilisation de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j ou enfin en dernière intention d'hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours, en prévoyant une décroissance progressive en trois ou quatre jours. Bien que la bétaméthasone ait le profil pharmacologique le plus proche de la dexaméthasone, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule par manque de données cliniques sur son utilisation dans le traitement de la COVID-19.

En date du 20 novembre 2020, l'OMS recommande de ne plus administrer le remdesivir en plus des soins standards chez les patients hospitalisés et atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie³⁸. Sur la base des résultats des quatre études cliniques (ACTT-1, SIMPLE modérée, SOLIDARITY, étude chinoise) regroupant 7 333 patients hospitalisés et atteints de la COVID-19, l'OMS conclut sur le manque de preuves du remdesivir en termes de réduction de la mortalité, du besoin de la ventilation mécanique et de la réduction du délai d'amélioration clinique. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence un risque de survenue d'effets indésirables graves plus élevé chez les patients traités par remdesivir, cependant davantage de données de pharmacovigilance sont nécessaires pour le confirmer.

En France, la mise à disposition de VEKLURY (remdesivir) au titre du post ATU a été arrêtée le 24 octobre 2020³⁹.

Dans son avis du 25 novembre 2020, le HCSP a actualisé ses recommandations sur la prise en charge des patients atteints de COVID-19³². Après une revue et une analyse de la littérature et des recommandations internationales, le HCSP recommande :

- la mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient dans tous les cas, ce traitement constituant la référence ;
- S'agissant de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine seule ou associée à l'azythromycine, de ne pas prescrire ce médicament quelle que soit la situation (ni en ambulatoire, ni en hospitalisation, ni en prophylaxie pré exposition, ni en curatif, ni en prophylaxie post exposition) ;

³⁵ HCSP. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. 23 juillet 2020.

³⁶ EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. 18/09/2020.

Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.

³⁷ HCSP. Avis Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 19 octobre 2020.

³⁸ Rochweg B. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 370 :m3379.

³⁹ ANSM. ATU remdesivir. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATUarretees/Liste-des-ATU-arretees/REMDESIVIR-100-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 16/11/2020].

- S'agissant du remdésivir : de ne pas prescrire ce médicament, quelles que soient la situation clinique et les modalités de prise en charge des patients, en dehors des études cliniques randomisés ;
- S'agissant du tocilizumab : de ne pas prescrire ce médicament en dehors d'études cliniques. Toutefois dans certaines situations de sauvetage, son utilisation peut être envisagée après discussion collégiale et avis d'experts.

En date du 3 décembre 2020, le HCSP a publié un avis relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés (cf. 08 Place dans la stratégie thérapeutique)⁴⁰.

De nombreux vaccins contre l'infection par le SARS-CoV-2 sont en cours de développement⁴¹. Depuis la fin décembre 2020, deux vaccins ont obtenu une AMM conditionnelle dans la prévention de la COVID-19 : le vaccin COMIRNATY (BNT162b2) des laboratoires Pfizer et BioNTech et le vaccin mRNA-1273 du laboratoire Moderna.

4.5.2 Autres thérapies

Le HCSP a également recommandé, le 27 avril 2020⁴², l'utilisation du plasma de convalescents lorsque l'inclusion d'un patient dans un étude thérapeutique n'est pas possible, en particulier pour des raisons d'éloignement géographique, en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les études thérapeutiques en cours en France c'est-à-dire les formes modérées ou sévères de COVID-19, sur décision médicale collégiale au niveau de l'unité de soins où le patient est pris en charge.

Compte tenu du caractère parfois grave de la COVID-19, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, ainsi que de l'absence de traitement curatif disponible, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) sont les médicaments utilisés pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie.

05.1 Médicaments

A ce jour, parmi les antiviraux, seul le VEKLURY (remdesivir) dispose d'une AMM conditionnelle pour le traitement de la COVID-19. Cependant, sa mise à disposition au titre du post ATU a été arrêtée le 24 octobre 2020³⁹ et son utilisation n'est plus recommandée par l'OMS³⁸ et le HCSP²³.

D'autres thérapeutiques ont été évaluées ou sont en cours d'évaluation, notamment des antiviraux, des anti-cytokines et le plasma de convalescents ; mais à ce jour la preuve de leur efficacité dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie de manière robuste dans des études cliniques de phase III. Aucune recommandation nationale ou internationale ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans une étude clinique.

⁴⁰ HCSP. Avis relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 5 novembre 2020.

⁴¹ DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines, consultable sur : <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

⁴² HCSP. Avis relatif à l'utilisation de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19. 27 avril 2020.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations ^{Erreur ! Signet non défini.} concernant l'utilisation des corticoïdes par voie systémique pour le traitement des patients ayant une **COVID-19 sévère et critique**. Par ailleurs l'OMS souligne que : « *Au fur et à mesure que des thérapies supplémentaires émergent pour la COVID-19, notamment de nouveaux immunomodulateurs, il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ceux-ci interagissent avec les corticostéroïdes systémiques. Toutes les thérapies expérimentales pour la COVID-19 sévère et critique (y compris le remdesivir) doivent être comparées aux corticostéroïdes systémiques ou évaluées en association avec des corticostéroïdes systémiques par rapport aux corticostéroïdes systémiques seuls.* »

En date du 19 octobre et du 5 novembre 2020, le HCSP a publié ses recommandations sur l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés et la prescription de la dexaméthasone à domicile, respectivement^{37,40}.

Ainsi, la corticothérapie (spécialités concernées mentionnées ci-après) fait partie intégrante de la panoplie du standard de soins.

Tableau : Autres glucocorticoïdes actuellement recommandés et disponibles en France

NOM (DCI) Laboratoire	Dosage et Forme pharmaceutique	CPT* identique Oui / Non	Indication
Spécialités à base de dexaméthasone			
DEXAMETHASONE KRKA (dexaméthasone) <i>KRKA France</i>	4 mg/ml solution injectable/pour perfusion	Oui	Idem DEXAMETHASONE MYLAN
DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) <i>Panpharma</i>	4 mg/ml et 20 mg/5 ml, solution injectable	Oui	NA
DEXAMETHASONE MEDISOL (dexaméthasone) <i>Medisol</i>	4mg/1 ml, et 20 mg/ml, solution injectable	Oui	NA
DECTANCYL (dexaméthasone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	0,5 mg comprimé	Oui	NA
DEXLIQ (dexaméthasone) <i>Laboratoires CTRS SAS</i>	4 mg/ml, solution buvable	Oui	NA
Spécialités à base de méthylprednisolone			
METHYLPREDNISOLONE HIKMA (méthylprednisolone) <i>Hikma</i>	40 mg, 500 mg et 1 g poudre pour solution injectable	Oui	-
METHYLPREDNISOLONE MYLAN (méthylprednisolone) <i>Mylan</i>	20 mg,40 mg, 120 mg, 500 m et 1 g poudre pour solution injectable	Oui	-
MEDROL (méthylprednisolone) <i>Pfizer Holding France</i>	4 mg, 16 mg et 100 mg, comprimé sécable	Oui	-
SOLUMEDROL (méthylprednisolone) <i>Pfizer Holding France</i>	20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml et 120 mg/2 ml lyophilisat et solution pour usage parentéral, 1 g, poudre et solvant pour solution injectable	Oui	-
Spécialités à base de prednisone			

PREDNISONNE ARROW (prednisone) <i>Arrow</i>	5 mg et 20 mg, comprimé sécable	Oui	-
PREDNISONNE BIOGARAN (prednisone) <i>Biogaran</i>	5 mg et 20 mg, comprimé sécable	Oui	-
PREDNISONNE CRISTERS (prednisone) <i>Cristers</i>	5 mg et 20 mg, comprimé sécable	Oui	-
PREDNISONNE EG (prednisone) <i>EG Labo</i>	5 mg et 20 mg, comprimé sécable	Oui	-
PREDNISONNE MYLAN (prednisone) <i>Mylan</i>	1 mg, comprimé, 5 mg et 20 mg, comprimé sécable	Oui	-
PREDNISONNE SANDOZ (prednisone) <i>Sandoz</i>	5 mg et 20 mg, comprimé sécable	Oui	-
PREDNISONNE ZENTIVA (prednisone) <i>Zentiva</i>	1 mg, comprimé, 5 mg et 20 mg, comprimé sécable	Oui	-
CORTANCYL (prednisone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	1 mg, 5 mg et 20 mg, comprimé sécable	Oui	-
Spécialités à base d'hydrocortisone			
HYDROCORTISONE BIOCODEX (hydrocortisone) <i>Biocodex</i>	100 mg, lyophilisat (flacon) et solution pour usage parentéral	Oui	-
HYDROCORTISONE PANPHARMA (hydrocortisone) <i>Panpharma</i>	100 mg, poudre pour solution injectable	Oui	-
HYDROCORTISONE ROUSSEL (hydrocortisone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	10 mg, comprimé sécable	Oui	-
HYDROCORTISONE UPJOHN (hydrocortisone) <i>Serb</i>	100 mg et 500 mg, préparation injectable	Oui	-

*classe pharmaco-thérapeutique

NA : L'EMA a invité les industriels qui commercialisent des médicaments à base de dexaméthasone à soumettre un dossier aux autorités sanitaires nationales ou à l'EMA afin que cette nouvelle indication soit ajoutée à l'AMM de leur spécialité. Les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) et DEXAMETHASONE KRKA (dexaméthasone) sont donc les premiers médicaments ayant obtenu une AMM nationale dans cette indication.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes sévères de la COVID-19, comportant un traitement de soutien («supportive care»),

principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), des stratégies de ventilation protectrice du poumon, l'utilisation de drogues inotropes, d'un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et l'hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes sévères et critiques de la COVID-19.

Le HCSP a précisé que le traitement de soutien constituant le standard de soins actuel, dit *standard of care* (SOC), demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19²³.

► Conclusion

La corticothérapie fait partie intégrante de la panoplie du standard de soins.

Les comparateurs cliniquement pertinents de DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) sont la spécialité DEXAMETHASONE KRKA (dexaméthasone) disposant également d'une AMM nationale dans le traitement de la COVID-19, ainsi que les autres glucocorticoïdes recommandés par l'OMS et le HCSP (cf. tableau).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) ne dispose pas d'une AMM aux États-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, une seule demande de remboursement a été déposée à Chypre.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance de la dexaméthasone dans l'indication de la COVID-19 et à la posologie de l'AMM reposent principalement sur l'étude (RECOVERY)^{34,43} dont les résultats ont été intégrés dans le RCP (cf. Annexe).

Pour cette évaluation, seule la publication de l'étude est disponible mais pas le rapport d'étude.

Par ailleurs, l'OMS a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'administration de corticostéroïdes systémiques par rapport aux soins standards ou placebo sur la mortalité toute cause à 28 jours chez des patients atteints de COVID-19 sévère^{Erreur ! Signet non défini.}.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude RECOVERY

L'étude clinique RECOVERY^{34,43} est une étude institutionnelle, randomisée, contrôlée, conduit en ouvert à partir d'une plateforme adaptative destinée à évaluer les traitements potentiels de la COVID-19 chez les patients hospitalisés.

Seuls les résultats du groupe dexaméthasone sont présentés dans le cadre de cette évaluation.

⁴³ Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). Disponible sur : www.recoverytrial.net [Consulté le 04/01/2021].

Référence	Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04381936
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de 10 traitements (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, corticostéroïdes, azithromycine, colchicine, immunoglobulines, plasma de convalescents, anticorps neutralisants (REGN-COV2), tocilizumab, aspirine) en association aux soins standards par rapport aux soins standards seuls , en termes de mortalité toutes causes confondues chez des patients atteints de la COVID-19.
Type de l'étude	Étude de phase II/III, supériorité, multicentrique, randomisée, ouverte, adaptative, non stratifiée, conduite dans 176 organisations hospitalières du National Health Service (Royaume-Uni).
Date et durée de l'étude	Date de début de l'étude : 19/03/2020 Date d'arrêt de recrutement (groupe dexaméthasone) : 08/06/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06/07/2020
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient hospitalisé, - Infection par le SARS-CoV-2 (suspectée cliniquement ou confirmée en laboratoire), - Aucun antécédent médical qui pourrait, selon l'avis du clinicien traitant, exposer le patient à un risque significatif s'il participait à l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication spécifique à l'un des groupes de traitement médicamenteux actif.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir pendant 10 jours : <ul style="list-style-type: none"> - dexaméthasone, 6 mg, voie orale ou intraveineuse, une fois par jour, en association aux soins standards, - soins standards seuls.
Critère de jugement principal	<u>Mortalité toutes causes confondues à J28, évaluée par les investigateurs</u> (analyse ITT)
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Délai de sortie de l'hôpital, - Chez les patients ne nécessitant pas une ventilation mécanique invasive lors de la randomisation, la nécessité ultérieure d'une telle ventilation (y compris l'oxygénation par membrane extra-corporelle [ECMO]) ou le décès.
Taille de l'échantillon	Conformément au protocole, le nombre de patients à inclure ne pouvait être estimé lorsque l'étude a été mise en place au début de la pandémie de COVID-19. Le comité scientifique a ensuite estimé que, pour un taux de mortalité à 28 jours de 20 %, une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral de 0,01, l'inclusion de 2000 patients dans le groupe expérimental et de 4000 dans le groupe contrôle, permettrait de mettre en évidence une différence absolue de 4 %. Le volet de l'étude concernant la dexaméthasone a été clos le 8 juin 2020, lorsque le nombre d'inclusions a dépassé 2000.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> Le hazard ratio du modèle de régression de Cox a été utilisé pour estimer le ratio du taux de mortalité. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été construites pour montrer la mortalité sur la période de 28 jours. Une régression de Cox a été utilisée pour analyser les résultats sur le critère secondaire de la sortie de l'hôpital dans les 28 jours, avec censure des données au jour 29 pour les patients décédés pendant l'hospitalisation.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement secondaire</u> Pour le critère secondaire composite pré-spécifié de la ventilation mécanique invasive ou décès dans les 28 jours (parmi les patients qui ne recevaient pas de ventilation mécanique invasive lors de la randomisation), la date précise de ventilation mécanique invasive n'était pas disponible, un modèle de régression log-binomiale a donc été utilisé pour estimer le ratio de risque.</p> <p>Du fait d'un déséquilibre concernant l'âge, facteur pronostic important, l'âge moyen étant plus élevé de 1,1 ans dans le groupe dexaméthasone, les hazard ratios (HR) ont été ajustés sur la tranche d'âge (<70 ans, 70-79 ans et 80 ans ou plus) à l'aide d'un modèle de Cox.</p>

Cinq analyses en sous-groupes du critère de jugement principal ont été définies a priori : âge, sexe, niveau d'assistance respiratoire, jours depuis le début des symptômes et risque de décès à 28 jours.

Toutes les analyses ont été effectuées en intention de traiter.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 6425 patients ont été randomisés dans l'étude : 2104 patients dans le groupe dexaméthasone et 4321 dans le groupe soins standards.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen a été de 66,1 ans (\pm 15,7) et 36 % des patients étaient de sexe féminin. Les comorbidités les plus fréquentes ont été : les antécédents de diabète (24 %), une cardiopathie chronique (27 %) et une pneumopathie chronique (21 %) et 56 % des patients avaient au moins une comorbidité majeure (tableau 2).

L'infection à SARS-CoV-2 était confirmée par un test de laboratoire pour 89 % des patients.

A l'inclusion, 60 % des patients étaient sous oxygénothérapie (avec ou sans ventilation non invasive), 24 % recevaient uniquement des soins standards et 16 % des patients étaient sous ventilation mécanique invasive ou sous ECMO.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Dexaméthasone (N = 2104)	Soins standards (N = 4321)	Sans O ₂ (N = 1535)	Avec O ₂ (N = 3883)	VMI (N = 1007)
Age, ans†					
Moyenne (ET)	66,9 (15,4)	65,8 (15,8)	69,4 (17,5)	66,7 (15,3)	59,1 (11,4)
< 70 ans, n (%)	1141 (54)	2504 (58)	659 (43)	2148 (55)	838 (83)
70 à 79 ans, n (%)	469 (22)	859 (20)	338 (22)	837 (22)	153 (15)
> 80 ans, n (%)	494 (23)	958 (22)	538 (35)	898 (23)	16 (2)
Sexe, n (%)					
Homme, n (%)	1338 (64)	2749 (64)	891 (58)	2462 (63)	734 (73)
Femme, n (%)	766 (36)	1572 (36)	644 (42)	1421 (37)	273 (27)
Jours depuis symptômes, médiane (IQR) §	8 (5-13)	9 (5-13)	6 (3-10)	9 (5-12)	13 (8-18)
Jours depuis l'hospitalisation, médiane (IQR)	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-6)	2 (1-4)	5 (3-9)
Assistance respiratoire reçue, n (%)					
Sans O ₂	501 (24)	1034 (24)	1535 (100)	NA	NA
Avec O ₂ seulement	1279 (61)	2604 (60)	NA	3883 (100)	NA
VMI	324 (15)	683 (16)	NA	NA	1007 (100)
Antécédents médicales, n (%)					
Au moins une comorbidité	1174 (56)	2417 (56)	911 (59)	2175 (56)	505 (50)
Diabète	521 (25)	1025 (24)	342 (22)	950 (24)	254 (25)
Cardiopathie	586 (28)	1171 (27)	519 (34)	1074 (28)	164 (16)
Pneumopathie chronique	415 (20)	931 (22)	351 (23)	883 (23)	112 (11)
Tuberculose	6 (<1)	19 (<1)	8 (1)	11 (<1)	6 (1)
Infection au VIH	12 (1)	20 (<1)	5 (<1)	21 (1)	6 (1)
Hépatopathie sévère¶	37 (2)	82 (2)	32 (2)	72 (2)	15 (1)
Insuffisance rénale sévère¶	166 (8)	358 (8)	119 (8)	253 (7)	152 (15)
Résultat du test diagnostique SARS-CoV-2, n (%)					
Positif	1850 (88)	3848 (89)	1333 (87)	3416 (88)	949 (94)
Négatif	247 (12)	453 (10)	193 (13)	452 (12)	55 (5)
Résultat non encore connu	7 (<1)	20 (<1)	9 (1)	15 (<1)	3 (<1)

ET = écart-type ; IQR = intervalle interquartile ; NA= non applicable ; O₂ = oxygénothérapie ; SARS-CoV-2 = syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus 2 ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; VMI = ventilation mécanique invasive.

† Il y avait une différence significative ($p = 0,01$) sur l'âge moyen entre les patients du groupe dexaméthasone et ceux du groupe de soins standards. Pour les autres caractéristiques, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes.

§ Les données concernant le nombre de jours depuis l'apparition des symptômes étaient manquantes pour 4 patients du groupe dexaméthasone et 13 patients du groupe soins standards; ces patients ont été exclus des estimations du nombre médian de jours depuis le début.

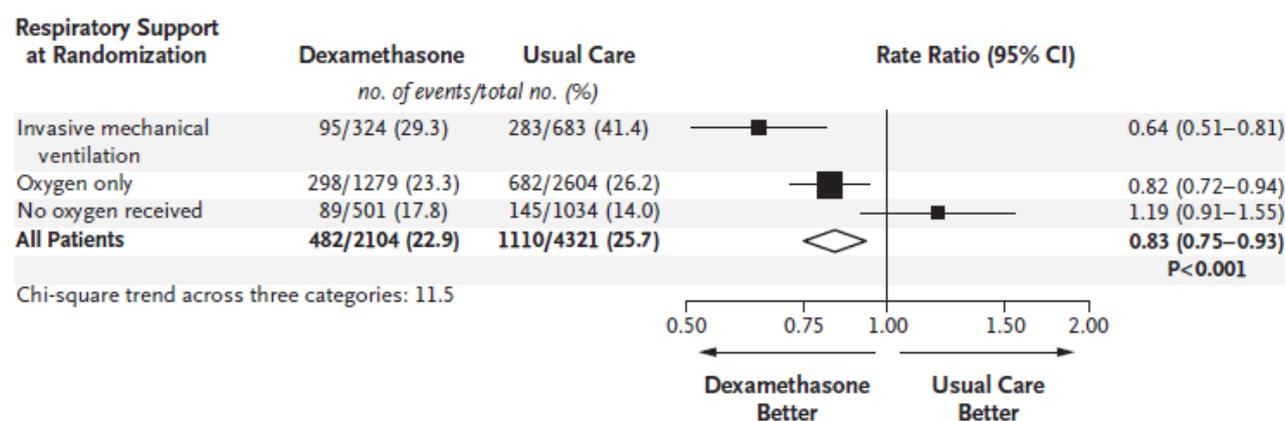
† Une hépatopathie sévère a été définie comme nécessitant des soins spécialisés continus.
 ‡ L'insuffisance rénale sévère a été définie par un taux de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min/1,73 m².

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population ITT)

Le taux de mortalité à 28 jours a été inférieur de façon statistiquement significative dans le groupe dexaméthasone **en association aux soins standards par rapport aux soins standards seuls** : 482 décès (22,9 %) *versus* 1110 (25,7 %), HR ajusté 0,83 (IC_{95%} = [0,75 ; 0,93]), p < 0,001.

Dans une analyse pré-spécifiée selon le niveau d'assistance respiratoire que les patients recevaient lors de la randomisation, le bénéfice est apparu plus prononcé chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive et dans une moindre mesure chez les patients recevant de l'oxygène seulement. Aucun bénéfice n'a été observé chez les patients sans oxygénothérapie (Figure 1).

Figure 1. Effet de la dexaméthasone sur la mortalité à 28 jours, selon l'assistance respiratoire lors de la randomisation



Les rapports de taux spécifiques aux sous-groupes sont indiqués pour tous les patients et pour ceux qui ne recevaient pas d'oxygène, oxygène uniquement, ou subissant une ventilation mécanique invasive au moment de l'inclusion. Les rapports de taux sont représentés sous la forme carrés, la taille de chaque carré étant proportionnelle à la quantité d'informations statistiques disponibles ; les lignes horizontales représentent des intervalles de confiance à 95%.

► Critères de jugement secondaires évalués par les investigateurs (population ITT)

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires évalués sans ajustement du risque alpha :

- la durée d'hospitalisation a été plus courte dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe contrôle (médiane de 12 jours *versus* 13 jours) ;
- la sortie d'hospitalisation dans les 28 jours a été plus fréquente dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe contrôle (1413 [67,2 %] *versus* 2745 [63,5 %], HR = 1,10, IC_{95%} = [1,03 ; 1,17]) ;
- parmi les patients n'étant pas sous ventilation mécanique invasive à l'inclusion, le nombre de patients progressant vers la ventilation mécanique invasive ou le décès (critère composite) a été de 456 (25,6 %) *versus* 994 (27,3 %), HR = 0,92, IC_{95%} = [0,84 ; 1,01], NS (tableau 3).

Globalement les effets sur la durée et la sortie d'hospitalisation sont été plus prononcés dans le sous-groupe des patients recevant une ventilation mécanique invasive.

Tableau 3. Critères de jugement principal et secondaires (population ITT)

	Dexaméthasone (N = 2104)	Soins standards (N = 4321)	Risque relatif [IC _{95%}]*
Critère de jugement principal, n/N (%)			
Mortalité à 28 jours	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 [0,75 ; 0,93]
Critères de jugement secondaires, n/N (%)			
Sortie d'hospitalisation dans les 28 jours	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 [1,03 ; 1,17]
Ventilation mécanique invasive ou décès†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 [0,84 ; 1,01]
<i>Ventilation mécanique invasive</i>	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 [0,62 ; 0,95]
<i>Décès</i>	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 [0,84 ; 1,03]

* Les risques relatifs ont été ajustés en fonction de l'âge et des résultats de la mortalité à 28 jours et de la sortie de l'hôpital. Les risques relatifs ont été ajustés en fonction de l'âge et du résultat de la réception d'une ventilation mécanique invasive ou du décès et de ses sous-composants.

† Sont exclus de cette catégorie les patients qui recevaient une ventilation mécanique invasive lors de l'inclusion.

7.1.2 Méta-analyse de l'OMS Erreur ! Signet non défini.

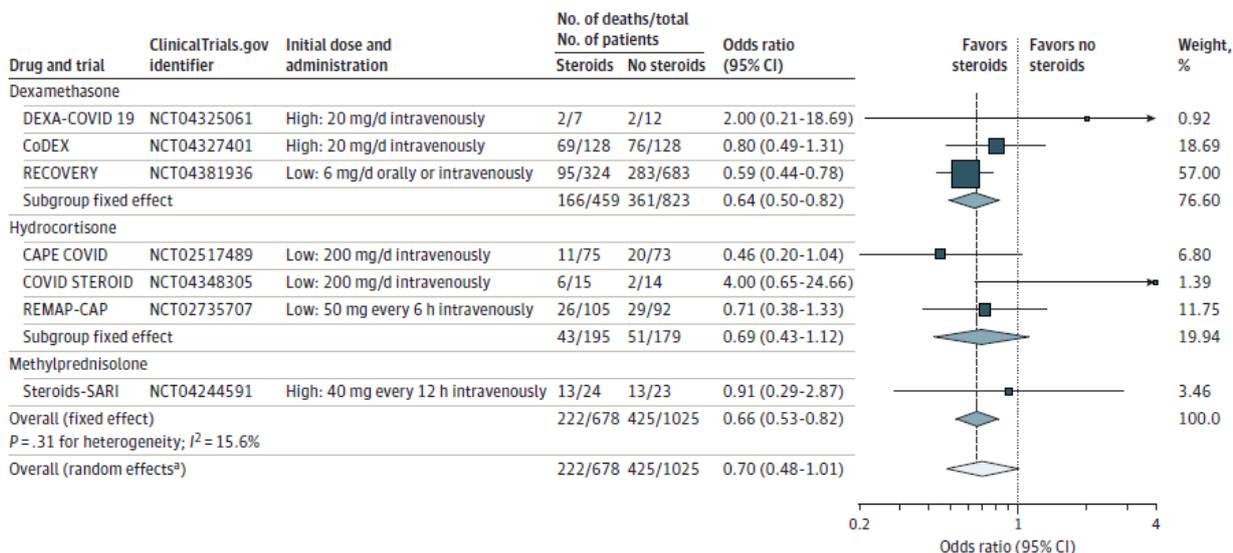
L'OMS a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'administration de corticostéroïdes systémiques par rapport aux soins standards ou placebo sur la mortalité toute cause à 28 jours. Cette méta-analyse a porté sur les données groupées de 7 études cliniques randomisées ayant évalué l'efficacité des corticostéroïdes chez 1 703 patients atteints d'une forme critique de la COVID-19⁴⁴. Le risque de biais a été évalué comme faible pour 6 des 7 résultats de mortalité et comme comportant "quelques incertitudes" dans une étude en raison de la méthode de randomisation. Cinq études ont fait état d'une mortalité à 28 jours, une étude à 21 jours et une étude à 30 jours. Il y a eu 222 décès parmi les 678 patients ayant reçu les corticostéroïdes et 425 décès parmi les 1 025 patients ayant reçu les soins standards ou le placebo (OR = 0,66 ; IC_{95%} = [0,53 ; 0,82] ; p < 0,001 basé sur une méta-analyse à effet fixe ; OR = 0,70 ; IC_{95%} = [0,48 ; 1,01] ; p = 0,053 basé sur une méta-analyse à effets aléatoires).

Les analyses selon le type de corticoïdes (méta-analyse à effet fixe), l'OR a été de :

- 0,64 ; IC_{95%} = [0,50 ; 0,82] ; p < 0,001) pour la dexaméthasone par rapport aux soins standards ou au placebo (3 études, 1 282 patients et 527 décès) ;
- 0,69 ; IC_{95%} = [0,43 ; 1,12] ; NS pour l'hydrocortisone (3 études, 374 patients et 94 décès)
- et 0,91 ; IC_{95%} = [0,29 ; 2,87] ; NS pour la méthylprednisolone (une seule étude, 47 patients et 26 décès).

Les résultats en fonction des corticostéroïdes et de la posologie sont présentés dans la figure 2.

Figure 2. Association entre les corticostéroïdes et la mortalité toutes causes confondues à 28 jours dans chaque étude, dans l'ensemble et selon les corticostéroïdes



A noter que le schéma posologique de la dexaméthasone retenu par l'AMM (6 mg par jour) n'a été évalué que par l'étude RECOVERY.

Les auteurs concluent que : « Dans cette méta-analyse des études cliniques sur des patients atteints d'une forme critique de la COVID-19, l'administration de corticostéroïdes systémiques, par rapport aux soins standards ou au placebo, a été associée à une mortalité toutes causes confondues à 28 jours plus faible. » Le niveau de preuve a été considéré comme modéré selon les auteurs.

⁴⁴ Forme critique de la COVID-19 selon l'OMS : Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), septicémie, choc septique, ou d'autres situations qui nécessitent une ventilation assistée (invasive ou non invasive) ou thérapies vasopressives.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude RECOVERY

Les données de tolérance issues de l'étude RECOVERY n'ont pas été présentées dans l'article publié³⁴. Le rapport d'étude n'est pas présenté.

Selon le RCP en vigueur, quatre effets indésirables (EI) graves ont été observés en lien avec le traitement à l'étude : deux cas graves d'hyperglycémie, un cas grave de psychose induite par la corticothérapie et un cas d'hémorragie digestive haute. Les événements ont tous été résolus.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Sans objet.

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP en vigueur, toutes indications confondues :

« En raison de la présence de sulfites et de parahydroxybenzoates : risques de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, urticaire, bronchospasmes, eczéma de contact.

USAGE SYSTEMIQUE

De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (voir rubrique 4.4 du RCP). Des troubles du rythme cardiaque ont également été décrits, liés à l'administration intraveineuse.

Autres effets :

- Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.
- Troubles digestifs : hoquets, ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
 - o Fréquemment : euphorie, insomnie, excitation.
 - o Rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions.
 - o état dépressif à l'arrêt du traitement.

- Troubles oculaires :
 - o certaines formes de glaucome et de cataracte.
 - o avec une fréquence indéterminée : chorioretinopathie, vision floue (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Cardiomyopathie hypertrophique chez les enfants de faible poids de naissance.

USAGE LOCAL

Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte-tenu des faibles taux sanguins, mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) augmente avec la dose et la fréquence des injections.

- risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites,...
- atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés. Risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons,
- arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce,
- calcifications locales,
- réactions allergiques locales et générales,
- flush : céphalées et bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.
- hoquets,
- cardiomyopathie hypertrophique chez les enfants de faible poids de naissance. »

7.3.5 Autres informations

Sans objet.

07.4 Données d'utilisation

Sans objet.

07.5 Résumé & discussion

La dexaméthasone est un glucocorticoïde à action prolongée qui est principalement utilisée comme agent anti-inflammatoire ou immunosuppresseur⁴⁵. Le mécanisme proposé des glucocorticoïdes dans l'infection au SARS-CoV-2 implique l'atténuation d'une réponse immunitaire excessive qui peut conduire au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et à une défaillance multi-organique. Le SDRA se développe chez environ 20 % des patients atteints de COVID-19 et est lié à une défaillance multi-organes par syndrome de libération des cytokines.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations^{Erreur ! Signet non défini.} concernant l'utilisation des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse^{Erreur ! Signet non défini.} suggérant un bénéfice sur la mortalité. Elle recommande l'utilisation des corticoïdes (dexaméthasone, hydrocortisone, prednisone, méthylprednisolone) par voie systémique pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique.

Le 18 septembre 2020, l'EMA a annoncé que le CHMP avait terminé son examen des résultats du groupe de l'étude RECOVERY qui impliquait l'utilisation de la dexaméthasone dans le traitement des patients atteints de COVID-19 hospitalisés, et a conclu que la dexaméthasone peut être considérée comme une option de traitement pour les patients atteints de COVID-19 sous oxygène ou ventilation mécanique. Sur la base de l'examen des données disponibles et à la suite de la procédure de saisine, l'EMA a approuvé l'utilisation de la dexaméthasone chez les adultes et les

⁴⁵ EUnetha Joint Action 3 WP4. Rapid Collaborative Review. DEXAMETHASONE FOR THE TREATMENT OF HOSPITALISED PATIENTS WITH COVID-19. Project ID: PTRCR18. Version 1.0, November 19, 2020. Disponible sur : <https://eunetha.eu/ptrcr18/> [Consulté le 08/12/2020].

adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie supplémentaire. La dexaméthasone peut être prise par voie orale ou administrée par injection ou perfusion intraveineuse. Dans tous les cas, la dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent est de 6 milligrammes une fois par jour pendant 10 jours maximum. Les industriels qui commercialisent des médicaments à base de dexaméthasone peuvent demander que cette nouvelle utilisation soit ajoutée à l'AMM de leur spécialité en soumettant une demande aux autorités sanitaires nationales ou à l'EMA.

Aussi, le présent dossier concerne la demande d'inscription sur la liste aux collectivités, des spécialités DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) 20 mg/5 ml et 4 mg/ml, en solution injectable en ampoule suite à l'obtention d'une extension d'indication nationale (le 8 décembre 2020) dans l'infection à coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et pesant plus de 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie.

► Efficacité

Etude RECOVERY

L'étude RECOVERY a comparé la dexaméthasone (6 mg une fois par jour per os ou IV pendant 10 jours) en association aux soins standards par rapport aux soins standards seuls chez 6 425 patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 cliniquement suspectée ou confirmée (2 104 dans le groupe dexaméthasone et 4 321 dans le groupe contrôle). L'âge moyen des patients inclus a été de 66,1 ans (\pm 15,7) et 36 % des patients étaient de sexe féminin. Les comorbidités les plus fréquentes ont été : les antécédents de diabète (24 %), une cardiopathie chronique (27 %) et une pneumopathie chronique (21 %) et 56 % des patients avaient au moins une comorbidité majeure. L'infection à SARS-CoV-2 était confirmée par un test de laboratoire pour 89 % des patients.

A l'inclusion, 60 % des patients étaient sous oxygénothérapie (avec ou sans ventilation non invasive), 24 % recevaient uniquement des soins standards et 16 % des patients étaient sous ventilation mécanique invasive ou sous ECMO.

Le taux de mortalité à 28 jours (critère de jugement principal) a été statistiquement réduit dans le groupe dexaméthasone par rapport au groupe contrôle : 482 décès (22,9 %) *versus* 1110 (25,7 %) (HR ajusté 0,83 ; IC_{95%} = [0,75 ; 0,93] ; $p < 0.001$), soit une réduction relative du risque de décès de 17 %.

Dans une analyse pré-spécifiée selon le niveau d'assistance respiratoire que les patients recevaient lors de la randomisation, le bénéfice est apparu plus prononcé chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive et dans une moindre mesure chez les patients recevant de l'oxygène seulement. Aucun bénéfice n'a été observé chez les patients sans oxygénothérapie.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires évalués sans ajustement du risque alpha :

- la durée d'hospitalisation a été plus courte dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe contrôle (médiane de 12 jours *versus* 13 jours) ;
- la sortie d'hospitalisation dans les 28 jours a été plus fréquente dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe contrôle (1413 [67,2 %] *versus* 2745 [63,5 %], HR = 1,10, IC_{95%} = [1,03 ; 1,17]) ;
- parmi les patients n'étant pas sous ventilation mécanique invasive à l'inclusion, le nombre de patients progressant vers la ventilation mécanique invasive ou le décès (critère composite) a été de 456 (25,6 %) *versus* 994 (27,3 %), HR = 0,92, IC_{95%} = [0,84 ; 1,01], NS.

Globalement les effets sur la durée et la sortie d'hospitalisation ont été plus prononcés dans le sous-groupe des patients recevant une ventilation mécanique invasive.

Méta-analyse de l'OMS

L'OMS a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'administration de corticostéroïdes systémiques par rapport aux soins standards ou placebo sur la mortalité toute cause à 28 jours. Cette méta-analyse a porté sur les données groupées de 7 études cliniques randomisées ayant évalué l'efficacité des corticostéroïdes chez 1 703 patients atteints d'une forme critique de la COVID-19. Il y a eu 222 décès parmi les 678 patients ayant reçu les corticostéroïdes et 425 décès parmi les 1 025 patients ayant reçu les soins standards ou le placebo (OR = 0,66 ;

IC_{95%} = [0,53 ; 0,82] ; p < 0,001 basé sur une méta-analyse à effet fixe ; OR = 0,70 ; IC_{95%} = [0,48 ; 1,01] ; p = 0,053 basé sur une méta-analyse à effets aléatoires).

Dans les analyses de la mortalité selon le type de corticoïdes, l'OR a été de 0,64 ; IC_{95%} = [0,50 ; 0,82] ; p < 0,001) pour la dexaméthasone par rapport aux soins standards ou au placebo.

Les auteurs ont conclu que : « Dans cette méta-analyse des études cliniques sur des patients atteints d'une forme critique de la COVID-19, l'administration de corticostéroïdes systémiques, par rapport aux soins standards ou au placebo, a été associée à une mortalité toutes causes confondues à 28 jours plus faible. » Le niveau de preuve a été considéré comme modéré selon les auteurs.

► Tolérance

Les données de tolérance issues de l'étude RECOVERY n'ont pas été présentées dans l'article publié.

Selon le RCP en vigueur, quatre effets indésirables (EI) graves ont été observés en lien avec le traitement à l'étude : deux cas graves d'hyperglycémie, un cas grave de psychose induite par la corticothérapie et un cas d'hémorragie digestive haute. Les événements ont tous été résolus.

Lors d'un traitement de courte durée, conformément aux recommandations posologiques et une surveillance étroite des patients, le risque d'effets indésirables est faible. Les effets indésirables habituels du traitement à court terme (de quelques jours/semaines) avec la dexaméthasone comprennent une prise de poids, des troubles psychologiques, une intolérance au glucose et une insuffisance corticosurrénalienne transitoire¹.

► Discussion

Au total, les données disponibles issues de l'étude RECOVERY sur l'utilisation de la dexaméthasone ont montré un effet bénéfique sur la mortalité à 28 jours des patients ayant besoin d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénothérapie, avec une réduction relative du risque de décès de 17 %. Un effet bénéfique sur la réduction de la durée médiane d'hospitalisation (12 jours *versus* 13 jours) et sur sortie d'hospitalisation dans les 28 jours a également été observé (67,2 % *versus* 63,5 %). Ces effets bénéfiques ont été observés uniquement chez les patients hospitalisés nécessitant une ventilation mécanique et dans une moindre mesure ceux nécessitant une oxygénothérapie. Aucun bénéfice n'a été observé chez les patients hospitalisés ne nécessitant pas d'oxygénothérapie.

A noter que dans le sous-groupe des patients nécessitant une oxygénothérapie seulement, l'absence de distinction dans l'étude entre l'oxygénothérapie à faible ou à fort débit limite l'interprétation des résultats.

Ces résultats sont cohérents avec les données issues de la méta-analyse de l'OMS.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de la dexaméthasone sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie des patients hospitalisés pour la COVID-19 et oxygéo-requérants.

En conséquence, la dexaméthasone apporte une réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

07.6 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)

► Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la COVID-19³²

Le HCSP rappelle que la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire.

Après une revue et une analyse de la littérature et des recommandations internationales, le HCSP recommande :

- la mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient dans tous les cas, ce traitement constituant la référence ;
- S'agissant de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine seule ou associée à l'azithromycine, de ne pas prescrire ce médicament quelle que soit la situation (ni en ambulatoire, ni en hospitalisation, ni en prophylaxie pré exposition, ni en curatif, ni en prophylaxie post exposition) ;
- S'agissant du remdésivir : de ne pas prescrire ce médicament, quelles que soient la situation clinique et les modalités de prise en charge des patients, en dehors des études cliniques randomisés ;
- S'agissant du tocilizumab : de ne pas prescrire ce médicament en dehors d'études cliniques. Toutefois dans certaines situations de sauvetage, son utilisation peut être envisagée après discussion collégiale et avis d'experts.

► Avis relatif à la prescription de la dexaméthasone et autres corticoïdes⁴⁰

Le HCSP a émis des recommandations sur l'utilisation de la dexaméthasone et des corticoïdes dans le traitement de la COVID-19 en prenant en compte les récentes publications dont les résultats de l'étude RECOVERY et la méta-analyse de l'OMS. Il souligne que les résultats préliminaires démontrent l'utilité et l'efficacité de la dexaméthasone dans le traitement de certains patients atteints de la COVID-19. Par ailleurs, le HCSP prévoit des médicaments de substitution en cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone.

Le HCSP a analysé les conditions d'utilisation des corticoïdes chez différentes catégories de patients hospitalisés pour COVID-19, en particulier s'agissant :

- des corticoïdes réellement utilisés en pratique clinique ;
- des posologies et voies d'administration (injectables ou orales) ;
- du moment d'initiation du traitement en fonction des données cliniques et biologiques ;
- des molécules à utiliser en substitution.

Au total le HCSP recommande

1. La prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour COVID-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine :

- En service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
- Avec oxygène-requérance définie par une $SpaO_2 \leq 94$ % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
- Agé de moins de 70 ans
- Après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
 - chez les patients âgés de plus de 70 ans ;
 - chez les femmes enceintes.

2. La prescription de dexaméthasone, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum :

- À défaut, en cas de tension d'approvisionnement, de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ;
- ou d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours) ;
- À défaut de données cliniques disponibles sur l'utilisation de la bétaméthasone dans le traitement du COVID-19, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule.

3. Une administration de la corticothérapie par voie orale, chaque fois que cela est possible (absence de troubles digestifs, de troubles de la conscience, de troubles de déglutition), d'emblée ou en relais d'une administration intraveineuse.

4. De ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients hospitalisés non oxygéo-requérants.

5. En cette période et/ou zone de circulation très active du virus SARS-CoV-2, de ne pas prescrire de corticoïdes en routine chez les patients non hospitalisés ; cependant, en cas de maintien à domicile de patients oxygéo-requérants, stables et sans signe de gravité, une prescription de dexaméthasone pourrait être discutée.

Cette prescription doit toutefois respecter les conditions définies par la HAS précisant à minima :

- les patients cibles,
- les objectifs,
- les indications, et contre-indications,
- les modalités de traitement et de surveillance.

6. La réalisation d'études académiques évaluant l'utilisation des corticoïdes chez des patients en ambulatoire atteints de COVID-19.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

08.2 Autres recommandations

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations^{Erreur ! Signet non défini.} concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse^{Erreur ! Signet non défini.} ayant montré un bénéfice sur la mortalité. Elle recommande l'usage des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone, prednisone, méthylprednisolone) pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique³⁰.

08.3 Place de DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique

DEXAMETHASONE MYLAN et KRKA injectables sont les premières spécialités à base de dexaméthasone à avoir obtenu une AMM spécifique dans le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes et adolescents qui nécessitent une oxygénothérapie. Le schéma posologique recommandé, selon le RCP, est de 6 mg par jour par voie intraveineuse pendant 10 jours au maximum et en fonction de l'état clinique du patient.

La dexaméthasone, par voie orale ou IV, est le traitement de première intention des patients hospitalisés et atteints de COVID-19 sous oxygénothérapie. Elle représente à l'heure actuelle, le seul médicament curatif ayant démontré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et oxygéo-requérants.

La Commission rappelle que la corticothérapie systémique, y compris par dexaméthasone, n'est pas recommandée chez les patients non oxygéo-requérants et atteints de COVID-19, les données disponibles n'ayant pas démontré de bénéfice dans cette situation clinique. A noter que, la corticothérapie pourrait être délétère au stade précoce non oxygéo-requérant de la maladie.

Par ailleurs, la Commission souligne que les données chez les patients de plus 70 ans sont limitées ; le manque de données cliniques dans des populations particulières (femmes enceintes, enfants) et de données quant à l'optimisation du schéma thérapeutique en termes de dose et de durée selon les caractéristiques des patients (âge, poids, ...).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

► DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) est important chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant plus de 40 kg) atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie.

► Il existe d'autres alternatives thérapeutiques telles que les spécialités à base de dexaméthasone et autres glucocorticoïdes.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention qui fait partie intégrante de la panoplie des soins standards.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier les unités de soins intensifs et de l'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI),
- du besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2, en raison de l'absence de traitement curatif disponible,
- du fait que la DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié en raison d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, et sur le parcours de soins et de vie des patients traités (réduction de la durée d'hospitalisation et sortie d'hospitalisation plus fréquente),
- d'un impact attendu sur l'organisation des soins (transferts en unités de soins intensifs et sortie d'hospitalisation),

Au vu des données actuellement disponibles, DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) est important dans l'extension d'indication au traitement : « Infection à coronavirus SARS-COV-2 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et pesant plus de 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de la dexaméthasone (6 mg une fois par jour per os ou IV pendant 10 jours) aux soins standards par rapport aux soins standards seuls sur la réduction de la mortalité toute cause à J28 (critère de jugement principal) chez des patients hospitalisés ayant besoin d'une oxygénothérapie, dans une étude académique anglaise (RECOVERY) :
 - o avec une quantité d'effet cliniquement pertinente sur la réduction relative du risque de décès de 17 % (HR = 0,83 [0,75 ; 0,93] ; $p < 0,001$),
 - o avec un impact sur la sortie d'hospitalisation dans les 28 jours (critère de jugement secondaire) : 67,2 % versus 63,5 % (HR = 1,10 [1,03 ; 1,17]) ;
- des données issues de la méta-analyse de l'OMS qui confortent l'intérêt de la corticothérapie systématique en particulier la dexaméthasone chez les patients atteints de forme critique de COVID-19 en termes de réduction de la mortalité (OR = 0,66 [0,53 ; 0,82] ; $p < 0,001$) ;
- de l'usage déjà établi de la corticothérapie systémique dans le traitement des formes sévères de COVID-19, seul et unique traitement à avoir démontré son impact sur la réduction de la mortalité dans la COVID-19 ;

la Commission considère que la spécialité DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie.

09.3 Population cible

La population cible de DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) est constituée, dans la stratégie de prise en charge hospitalière, des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie.

La population de patients atteints de COVID-19 est par définition très difficilement estimable par anticipation. En effet, des études de modélisation sont disponibles mais comportent des incertitudes compte tenu de l'évolution des connaissances, de la dynamique de l'épidémie et des stratégies de contrôle de l'épidémie mises en place.

Il est donc particulièrement hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie en France et de définir, même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone).

A noter que l'épidémiologie pourrait évoluer dans les prochains mois avec l'émergence et la propagation de nouveaux variants du SARS-CoV-2 plus contagieux pouvant engendrer une possible aggravation des tensions hospitalières^{18,19}.

Dans une publication⁴⁶ concernant 5700 patients atteints de COVID-19 et hospitalisés à New York, la proportion de patients nécessitant une assistance respiratoire était de 27,8 % (IC_{95%} = [26,6 ; 29,0]).

Selon le rapport de l'EUnetHTA¹, il a été rapporté 10 727 551 cas et 267 394 décès dans l'UE/EEE et le Royaume-Uni, au 16 novembre 2020. Environ 15 % (2 à 78 %) des cas de COVID-19 rapportés ont été hospitalisés. Les données de 16 pays montrent qu'au total 8 % (0 à 60 %) des patients hospitalisés nécessitaient des soins intensifs et/ou une assistance respiratoire. Ces proportions varient considérablement selon l'âge et le sexe et peuvent être influencés par les politiques et pratiques nationales.

⁴⁶ Richardson S et al, and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with covid-19 in the New York City area. JAMA 2020.

La population cible de DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) peut être estimée au maximum à 60 % des nouveaux cas de patients hospitalisés atteints de la COVID-19. Cette population a été estimée par extrapolation à partir de données épidémiologiques récoltées avant l'émergence des nouveaux variants. La taille de la population cible pourrait être amenée à évoluer en fonction de la situation épidémiologique.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission souhaite la mise à disposition de nouvelles présentations plus adaptées aux schémas posologiques, notamment un conditionnement dosé à 6 mg/ml et une forme orale.

► Autres demandes

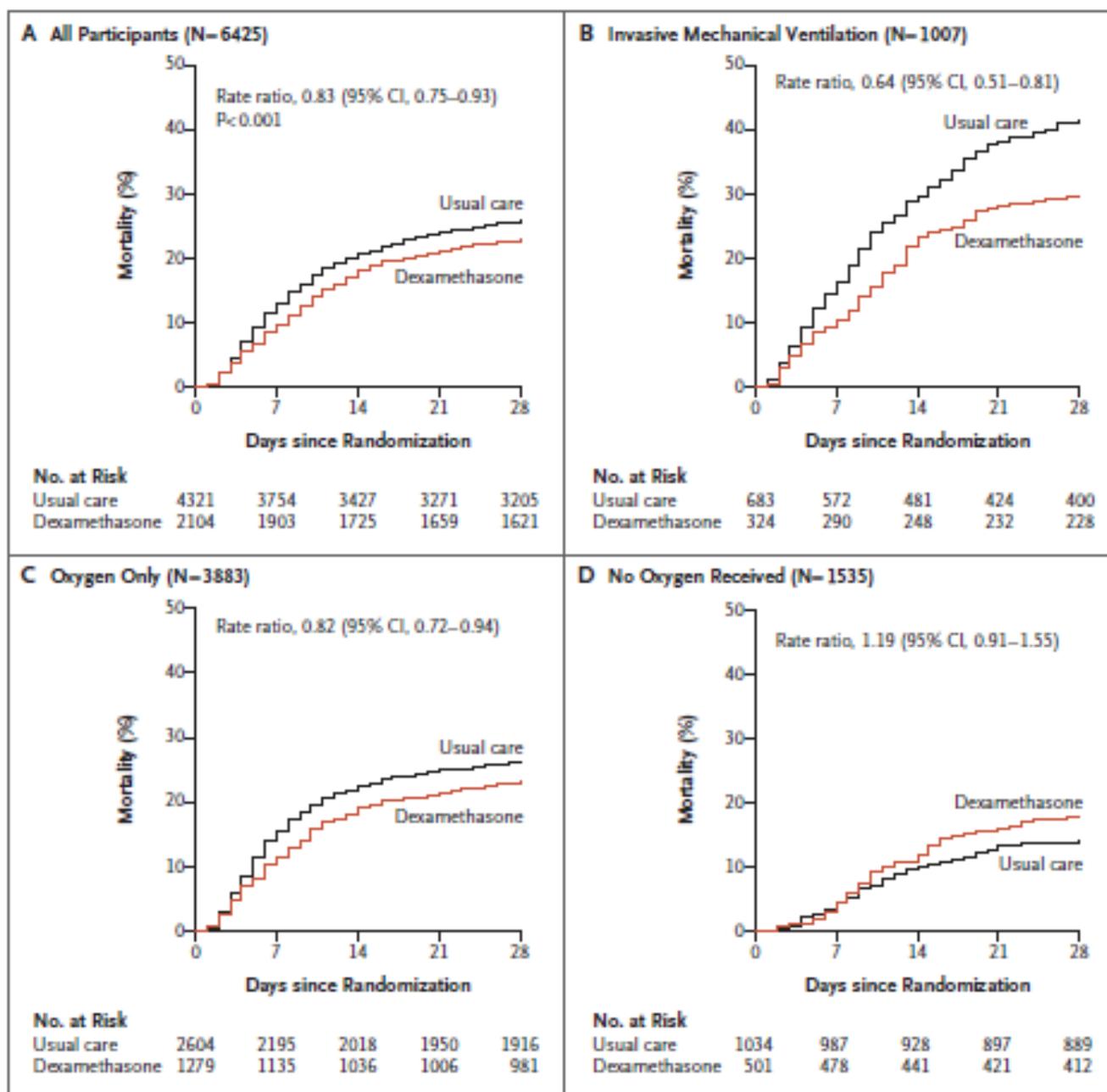
La Commission rappelle que la démonstration de l'intérêt de la dexaméthasone dans la COVID-19 est le fruit de travaux menés par la recherche clinique académique.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 16 décembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 20 janvier 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>DEXAMETHASONE MYLAN 20 mg/5 ml, solution injectable en ampoule</u> 10 ampoules en verre de 5 ml (CIP : 34009 563 075 7 9) <u>DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule</u> 20 ampoules en verre de 1 ml (CIP : 34009 563 076 3 0)
Demandeur	MYLAN SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 12/11/1993 Date des rectificatifs et teneur : une variation d'AMM de type II pour une extension d'indication (COVID-19) a été obtenu le 08/12/2020.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H02 Corticoïdes à usage systémique H02A Corticoïdes à usage systémique non associés H02AB Glucocorticoïdes H02AB02 Dexaméthasone

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

► Annexe 1. Mortalité à 28 jours chez tous les patients et selon l'assistance respiratoire lors de la randomisation (étude RECOVERY)



Les courbes de survie de Kaplan-Meier pour la mortalité à 28 jours parmi tous les patients de l'étude (critère de jugement principal) (panneau A) et dans trois sous-groupes d'assistance respiratoire selon que les patients étaient sous ventilation mécanique invasive (panneau B), recevant oxygène uniquement sans ventilation mécanique (panneau C), ou ne recevant pas d'oxygène supplémentaire (panneau D) au moment de la randomisation. Les courbes de Kaplan – Meier n'ont pas été ajustées pour âge. Les ratios de taux ont été ajustés en fonction de l'âge des patients dans trois catégories (<70 ans, 70 à 79 ans et ≥80 ans). Les estimations des rapports de taux et des intervalles de confiance à 95% dans les panneaux B, C et D ont été calculées à partir d'un seul modèle de régression ajusté selon l'âge impliquant un terme d'interaction entre l'attribution du traitement et le niveau d'assistance respiratoire lors de la randomisation.