



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 MAI 2021

dexaméthasone
DEXAMETHASONE PANPHARMA 20 mg/ 5 mL, solution injectable
DEXAMETHASONE PANPHARMA 4 mg/ 1 mL, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge, au même titre que les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN et KRKA déjà inscrites.

► 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 PANPHARMA, solution injectable est une spécialité à base de dexaméthasone ayant 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. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise à disposition de ces spécialités en ville pour faciliter l'accès du traitement aux patients ambulatoires atteints d'une forme sévère de COVID-19 oxygéo-réquérants et nécessitant une prise en charge à domicile, conformément aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

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	DEXAMETHASONE PANPHARMA est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) qui ont besoin d'une oxygénothérapie complémentaire.
SMR	IMPORTANT
ASMR	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 % <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 ; la Commission considère que les spécialités DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN et DEXAMETHASONE KRKA dans la prise en charge de patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie complémentaire.
ISP	DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone), au même titre que les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN et DEXAMETHASONE KRKA, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique .
Place dans la stratégie thérapeutique	DEXAMETHASONE PANPHARMA, solution injectable est une spécialité à base de dexaméthasone ayant 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, ...).
Population cible	La population cible de DEXAMETHASONE PANPHARMA (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	► 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. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise à disposition de ces spécialités en ville pour faciliter l'accès du traitement aux patients ambulatoires atteints d'une forme sévère de COVID-19 oxygéo-réquerants et nécessitant une prise en charge à domicile, conformément aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). ► 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.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) 4 mg/mL et 20 mg/5 mL, en solution injectable dans l'extension d'indication suivante : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) qui ont besoin d'une oxygénothérapie complémentaire ».

A noter que les spécialités :

- DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) 4 mg/mL solution injectable est un médicament euro-générique de la spécialité de référence Fortecortin Inject 4 mg, solution injectable en ampoule (autorisé en Allemagne) ;
- DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) 20 mg/5 mL solution injectable est un médicament hybride de la spécialité de référence Fortecortin Inject 4 mg, solution injectable en ampoule (autorisé en Allemagne).

Pour rappel, dans ses avis du 20 janvier 2021 relatifs à la demande d'inscription aux collectivités dans l'extension d'indication dans la COVID-19, la Commission a octroyé aux spécialités DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone)¹ et DEXAMETHASONE KRKA (dexaméthasone)² un service médical rendu important et une amélioration du service médicale rendu modérée.

02 INDICATIONS

« ADMINISTRATION SYSTEMIQUE

- œdème cérébral associé à une tumeur cérébrale, procédures neurochirurgicales, abcès cérébral, méningite bactérienne (par exemple tuberculose, typhoïde, brucellose) ;
- choc chez les polytraumatisés/prévention du syndrome respiratoire aigu post traumatique ;
- crise d'asthme sévère et aiguë ;
- traitement parentéral initial de maladies cutanées étendues, aiguës et sévères comme l'érythrodermie, le *pemphigus vulgaris*, l'eczéma aigu ;
- traitement parentéral initial des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (en particulier les formes viscérales) ;
- polyarthrite rhumatoïde active avec une évolution sévère et progressive, par exemple des formes destructrices à évolution rapide et/ou des manifestations extra-articulaires ;
- traitement palliatif des tumeurs malignes ;
- prophylaxie et traitement des vomissements postopératoires ou induits par un traitement cytostatique dans le cadre de traitements antiémétiques ;
- **DEXAMETHASONE PANPHARMA est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) qui ont besoin d'une oxygénothérapie complémentaire.**

ADMINISTRATION LOCALE

- injection intra-articulaire : inflammation persistante d'une ou de quelques articulations après prise en charge générale de maladies articulaires inflammatoires chroniques, arthrose activée, formes aiguës de périarthropathie huméroscapulaire ;
- thérapie d'infiltration (lorsqu'elle est strictement indiquée) : tendovaginites et bursites non bactérienne, polyarthropathie, tendinopathie insertionnelle ;

¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à DEXAMETHASONE MYLAN. 20 janvier 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234890/fr/dexamethasone-mylan

² Avis de la Commission de la Transparence relatif à DEXAMETHASONE KRKA. 20 janvier 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234893/fr/dexamethasone-krka

- ophtalmologie : administration sous-conjonctivale dans les kératoconjunctivites non infectieuses, sclérites (sauf sclérites nécrosantes), uvéites antérieures et intermédiaires. »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) et DEXAMETHASONE KRKA (dexaméthasone) disposant d'une AMM nationale dans le traitement de la COVID-19, ainsi que les autres glucocorticoïdes recommandés par l'OMS et le HCSP (cf. avis de la Commission de la Transparence du 20 janvier 2021^{1,2}).

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données fournies par le laboratoire sont identiques à celles analysées par la Commission lors de l'examen des spécialités DEXAMETHASONE MYLAN (dexaméthasone) et DEXAMETHASONE KRKA (dexaméthasone).

► Rappel des conclusions de la Commission de la transparence (avis du 20 janvier 2021)^{1,2}

« La dexaméthasone est un glucocorticoïde à action prolongée qui est principalement utilisée comme agent anti-inflammatoire ou immunosuppresseur³. 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 recommandations⁴ concernant l'utilisation des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse⁵ 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 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

³ 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 22/04/2021].

⁴ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

⁵ 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.

ajoutée à l'AMM de leur spécialité en soumettant une demande aux autorités sanitaires nationales ou à l'EMA.

► Efficacité

Etude RECOVERY^{6,7}

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'OMS⁵

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.

⁶ The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. published on July 17, 2020, at NEJM.org.

⁷ Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). Disponible sur : www.recoverytrial.net [Consulté le 22/04/2021].

► 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 transitoire³.

► 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. »

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

06.1 Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)

► Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19⁸

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 recommande

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

- En service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
- Avec oxygéo-requérance définie par une $\text{SpaO}_2 \leq 94\%$ en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
- Agé de moins de 70 ans ;

⁸ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (hors hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab). 28 janvier 2021.

- Après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
 - o chez les patients âgés de plus de 70 ans ;
 - o chez les femmes enceintes.

2. Prescription de dexaméthasone (DXM), 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, prescription 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 prescription 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. 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. 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. Réalisation d'études académiques évaluant l'utilisation des corticoïdes en ambulatoire chez des patients atteints de COVID-19.

7. Chez les enfants atteints de PIMS (*pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*), une corticothérapie par méthylprednisolone à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j pendant au moins 5 jours.

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.

06.2 Autres recommandations

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations⁴ concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse⁵ 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 critique⁹.

⁹ Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020.

06.3 Place de DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) dans la stratégie thérapeutique

DEXAMETHASONE PANPHARMA, solution injectable est une spécialité à base de dexaméthasone ayant 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 de 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, ...).

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 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 PANPHARMA (dexaméthasone) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) est important chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie complémentaire.

► 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 :

DEXAMETHASONE PANPHARMA, au même titre que les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN et DEXAMETHASONE KRKA, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) est important dans la nouvelle indication de l'AMM à savoir le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) qui ont besoin d'une oxygénothérapie complémentaire.

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

07.2 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) :
 - avec une quantité d'effet cliniquement pertinente sur la réduction relative du risque de décès de 17 % (HR = 0,83 [0,75 ; 0,93] ; $p < 0,001$),
 - 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 les spécialités DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN et DEXAMETHASONE KRKA dans la prise en charge des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie complémentaire.

07.3 Population cible

La population cible de DEXAMETHASONE PANPHARMA (dexaméthasone) est constituée, dans la stratégie de prise en charge hospitalière, des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie complémentaire.

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 PANPHARMA (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^{10,11}.

¹⁰ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

¹¹ 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

Dans une publication¹² 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'EUnethTA¹³, 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.

La population cible de DEXAMETHASONE PANPHARMA (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.

08 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. Par ailleurs, la Commission souhaite la mise à disposition de ces spécialités en ville pour faciliter l'accès du traitement aux patients ambulatoires atteints d'une forme sévère de COVID-19 oxygéno-réquirants et nécessitant une prise en charge à domicile, conformément aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

► 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.

¹² 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.

¹³ 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://eunethta.eu/ptrcr18/> [Consulté le 19/04/2021].

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 12 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 5 mai 2021	
Présentations concernées	<u>DEXAMETHASONE PANPHARMA 4 mg/mL, solution injectable</u> 10 ampoules en verre de 1 mL (CIP : 34009 550 771 4 5) <u>DEXAMETHASONE PANPHARMA 20 mg/5 mL, solution injectable</u> 10 ampoules en verre de 5 mL (CIP : 34009 550 771 6 9)	
Demandeur	PANPHARMA	
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 28 octobre 2020 Date des rectificatifs et teneur : - Rectificatif d'AMM daté du 8 décembre 2020 : modification de l'AMM à la suite d'une erreur administrative de la décision d'AMM datée du 28 octobre 2020. - Rectificatif d'AMM : modification de l'AMM à la suite de l'approbation de la variation de type II C.I.6.a <i>Change to therapeutic indication – addition of a new therapeutic indication (use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation)</i> : - o DEXAMETHASONE PANPHARMA 4 mg/mL : 11 mars 2021 - o DEXAMETHASONE PANPHARMA 20 mg/5 mL: 15 mars 2021	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Code ATC	H H02 H02A H02AB H02AB02	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues Corticoïdes à usage systémique Corticoïdes à usage systémique non associés Glucocorticoïdes Dexaméthasone

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