



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018

naltrexone

REVIA 50 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28 (CIP : 34009 398 972 1 9)

Laboratoire BRISTOL - MYERS SQUIBB

Code ATC	N07BB04 (Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique)
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique. »

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important.
ISP	REVIA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres médicaments et traitements non pharmacologiques utilisés pour le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.
Place dans la stratégie thérapeutique	REVIA est un traitement médicamenteux de première intention de maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	19 septembre 1996 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017 N N07 N07B N07BB N07BB03	Système nerveux Autres médicaments du système nerveux Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique naltrexone

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation du service médical rendu de AOTAL, ESPERAL et REVIA suite à une demande de la Commission conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15 avril 2015, la Commission a considéré que le service médical rendu de cette spécialité restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique. »

03.2 Posologie

« La posologie de naltrexone recommandée chez l'adulte est d'un comprimé de 50 mg par jour par voie orale.

La naltrexone n'est pas un traitement de la période de sevrage.

Le traitement par la naltrexone ne peut être institué qu'après la phase de sevrage alcoolique, et doit être associé à la prise en charge psychologique. Ce traitement est adapté aux patients souffrant d'une alcoolo-dépendance psychique.

Les patients susceptibles de consommer des opiacés, qu'ils soient ou non dépendants aux opiacés, doivent subir un test à la naloxone (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi), à moins que l'absence de prise d'opiacés au cours des 7 à 10 jours précédant l'instauration du traitement par naltrexone ait pu être établie.

La durée du traitement est de 3 mois en l'absence de donnée clinique pour des durées supérieures.

Lors des essais cliniques, son efficacité a été montrée chez des patients présentant une alcoolo-dépendance psychique, sans autre dépendance associée (sauf nicotinique) ni comorbidité psychiatrique telle que psychose, démence, dépression sévère.

Population pédiatrique

REVIA n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, en l'absence de données cliniques. La sécurité d'emploi n'est pas établie dans cette population.

Sujets âgés

Les données cliniques sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de la naltrexone chez le sujet âgé dans cette indication sont insuffisantes. Par conséquent, l'utilisation de la naltrexone dans cette population n'est pas recommandée. »

04 BESOIN MEDICAL

La dépendance à l'alcool est une pathologie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool, par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool. Elle peut entraîner des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central, un décès. Elle peut conduire à une désinsertion sociale, familiale et professionnelle.

L'alcoolodépendance est une pathologie fréquente et sévère. Elle concerne près de 5 % de la population. Il s'agit d'un des troubles ayant le plus fort impact sanitaire. On estime que l'alcoolodépendance touche 2 millions de patients en France.¹

Le plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives pour 2013-2017 se fixe notamment comme objectif de « soutenir les recherches sur de nouvelles stratégies thérapeutiques de lutte contre les comportements addictifs à l'alcool ».

La prise en charge de l'alcoolodépendance repose avant tout sur le soutien psychologique. Le traitement médicamenteux intervient, après la période de sevrage, pour aider à maintenir l'abstinence, en complément de la prise en charge psychosociale. Tout syndrome d'alcoolodépendance justifie un sevrage intégré dans un projet thérapeutique dont les objectifs doivent être précisés avec le patient.

Aujourd'hui, trois médicaments (AOTAL, ESPERAL et REVIA) ont l'AMM dans le maintien de l'abstinence après sevrage. Néanmoins leur efficacité en association au soutien psychologique ne permet pas de mettre un terme à l'alcoolodépendance.

Le besoin de prise en charge est donc actuellement partiellement couvert.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

➤ Inscription (1997)

Indication	Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants
Date de l'avis	5 février 1997
Motif de la demande	Inscription Sécurité Sociale et Collectivités
SMR	Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics
ASMR	Bien qu'agissant sur des mécanismes d'action différents, REVIA [®] apporte une amélioration du service médical rendu de même ordre que celle d'AOTAL [®] 333mg.

¹ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Alcool, dommages sociaux, abus et dépendance, Collection expertise collective, Editions Inserm, 2003

➤ **Renouvellement d'inscription (2000)**

Indication	Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants
Date de l'avis Motif de la demande	5 janvier 2000 Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
SMR	La commission de la Transparence est dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu des médicaments neurologiques.

➤ **Réévaluation du Service Médical Rendu (2000)**

Indication	Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants
Date de l'avis Motif de la demande	8 mars 2000 Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
SMR	Important.

➤ **Renouvellement de l'inscription (2005)**

Indication	Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants
Date de l'avis Motif de la demande	13 avril 2005 Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
SMR	Important

➤ **Renouvellement de l'inscription (2010)**

Indication	Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants
Date de l'avis Motif de la demande	27 janvier 2010 Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
SMR	Important

➤ **Renouvellement de l'inscription (2015)**

Indication	Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique
Date de l'avis Motif de la demande	15 avril 2015 Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
SMR	Important

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

REVIA est commercialisé en Espagne dans des indications différentes de celles de l'AMM en France.

Pays	AMM	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Indications et conditions particulières
Espagne	Oui (date AMM : 23 janvier 1998)	Dépendance aux opiacés et dépendance à l'alcool

07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
AOTAL (acamprosate) MERCK SERONO	Maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique.	18/01/2012 (RI)	Important	Oui (65%)
ESPERAL (disulfirame) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance	4/11/2015 (RI)	Important	Oui (65%)

RI : renouvellement d'inscription

SELINCRO est indiqué « pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (cf. RCP), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. » SELINCRO n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

Il existe 2 génériques de REVIA : NALTREXONE ACCORD 50 mg et NALTREXONE MYLAN 50 mg.

A noter également que le baclofène dispose d'une recommandation temporaire d'utilisation² dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants. Le baclofène n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

07.2 Compareurs non médicamenteux

Le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant s'appuie également sur des méthodes non pharmacologiques (telles que l'entretien motivationnel, des psychothérapies, les thérapies cognitives et comportementales, la pleine conscience ou les groupes d'anciens buveurs).

Conclusion

Les compareurs cités sont tous cliniquement pertinents.

² https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cbe99cdccfa4b4b7c99f92f89869819b.pdf (consulté le 14 septembre 2018)

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

► Lors du dernier renouvellement d'inscription, le laboratoire avait fourni les résultats d'une méta-analyse Cochrane publiée en 2011 comparant notamment l'efficacité et la tolérance de la naltrexone versus placebo et versus acamprosate (AOTAL) chez des patients alcoolo-dépendants. La Commission avait alors estimé que « cette méta-analyse confirme l'efficacité de la naltrexone vs placebo. En revanche, il n'a pas été observé de différence d'efficacité vers acamprosate. »³.

► Depuis la dernière évaluation, les résultats d'une méta-analyse⁴ sont disponibles.

Objectif:

Comparer l'efficacité et la tolérance des traitements indiqués chez les patients alcoolo-dépendants.

Méthodologie

Les études sélectionnées (1970 à 2013) devaient être contrôlées, comparatives (placebo ou un autre traitement actif). La durée des études devaient être ≥ 12 semaines

L'efficacité a été évaluée selon l'un des critères suivants : la consommation ou la rechute de la consommation d'alcool, la reprise d'une consommation abusive d'alcool, le nombre de journées avec consommation d'alcool, le nombre de journées avec consommation abusive d'alcool (≥ 4 verres pour une femme, 5 pour un homme), le nombre de verres par jour de consommation d'alcool.

Résultats

Etudes sélectionnées

Une étude de cohorte prospective et 123 études cliniques randomisées contrôlées ont été retenues. L'acamprosate a été évaluée dans 27 études (n=7 519) dont 22 études versus placebo. Parmi ces 22 études, 16 études (n= 4 847) ont évalué la rechute de la consommation d'alcool.

La naltrexone (par voie orale à 50 mg/j, 100 mg/j et par voie injectable) a été évaluée dans 53 études (n=9 140) dont 44 études versus placebo. Parmi ces 44 études, 15 études (n= 2 347) ont évalué la rechute de la consommation d'alcool à la posologie de 50 mg/j (posologie AMM).

Le disulfirame a été évalué dans 4 études dont 2 études versus placebo (n=290).

Population étudiée

Dans les études sélectionnées, la moyenne d'âge des patients était environ d'une quarantaine d'années. Les patients ont rempli les critères de dépendance à l'alcool dans la majorité des essais. Un soutien psychologique a été associé à la prise en charge médicamenteuse. La durée de traitement a varié de 12 à 52 semaines.

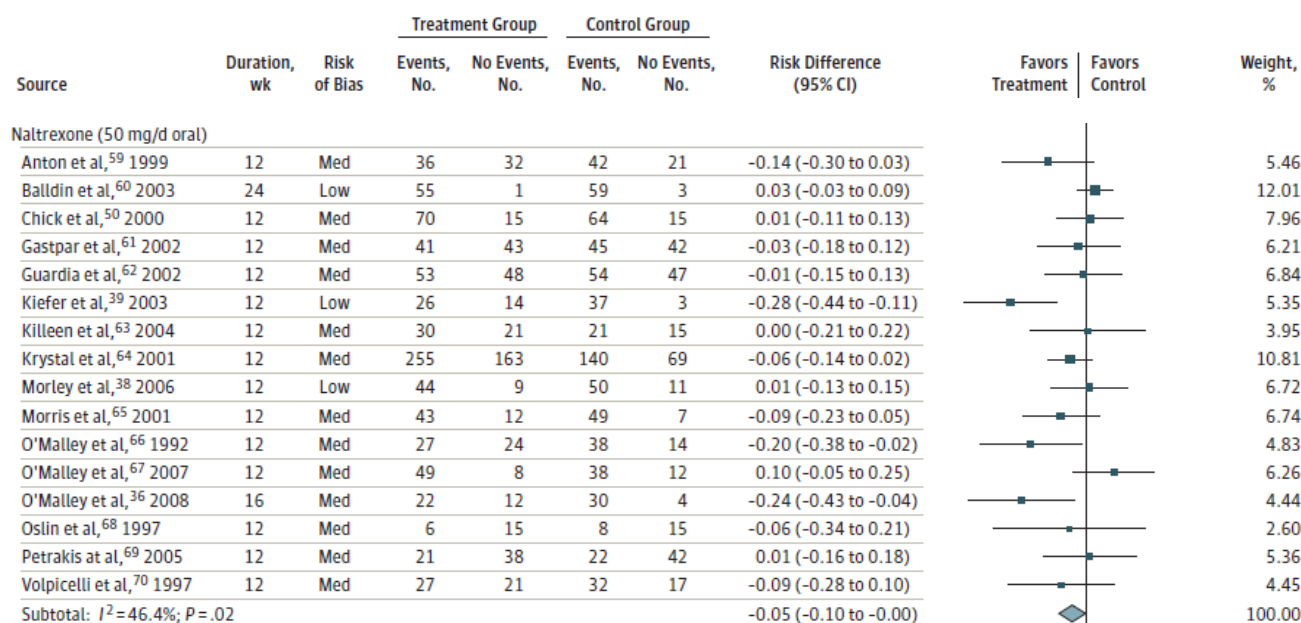
Rechute de la consommation d'alcool

D'après l'analyse de 16 études cliniques (n=2 347), la naltrexone, à la posologie de 50 mg/j (correspondant à la posologie de l'AMM), a réduit le risque de rechute par rapport au placebo, Risk Difference (RD) -0,05 (IC95% [-0,10 ; -0,002]).

³ cf. avis de la Commission de REvia du 15 avril 2015

⁴ Jonas DE et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2014;311(18):1889-900.

Figure 1 : Résultats d'efficacité de la naltrexone versus placebo, dans la rechute de la consommation d'alcool.



Les résultats d'efficacité de la naltrexone à la posologie de 100 mg/j ou administrée par voie injectable ne sont pas présentés car il ne s'agit pas de la posologie de l'AMM et que seule la posologie de 50 mg/j en comprimé est autorisée en France.

D'après l'analyse de 16 études (n=4 847) ayant évaluées l'acamprosate versus placebo, l'acamprosate a réduit le risque de rechute par rapport au placebo, RD : -0,09 (IC95% [-0,14 ; -0,04]).

D'après l'analyse de 2 études (n=492), il n'y a pas de démonstration d'une réduction du risque de rechute avec le disulfirame par rapport au placebo, RD : -0,04 (IC95% [-0,11 ; 0,03]).

Trois études ont comparé l'efficacité de la naltrexone à l'acamprosate sur la prévention de la rechute de consommation d'alcool. Elles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements, RD : 0,02 (IC95% [-0,03 ; 0,08]).

Abstinence (journées sans consommation d'alcool)

Quinze études ont étudié ce critère pour la naltrexone (n=1 192 patients). La naltrexone a réduit le nombre de journées avec consommation d'alcool par rapport au placebo (différence moyenne : -5,4% (IC95% [-7,5 ; -3,2])).

Treize études ont évalué le nombre de journées avec consommation d'alcool chez les patients traités par acamprosate (n=4 485 patients). L'acamprosate a réduit le nombre de journées avec consommation d'alcool par rapport au placebo (différence moyenne : -8,8% (IC95% [-12,8 ; -4,8])).

Deux études ont étudié ce critère pour le disulfirame (n=290 patients). Aucune différence versus placebo n'a été mise en évidence.

Deux études ont comparé l'efficacité de la naltrexone à l'acamprosate sur le nombre de journées avec consommation d'alcool. Elles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

► Dans la méta-analyse de Jonas et al., les effets indésirables les plus fréquemment observés sous naltrexone que sous placebo ont été les vertiges, les nausées et les vomissements. Le risque

d'arrêt de traitement lié à des effets indésirables a été supérieur sous naltrexone que sous placebo.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté plus fréquemment chez les patients recevant de la naltrexone que chez ceux recevant de l'acamprosate dans les études les comparant.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBER couvrant la période du 20 novembre 2012 au 19 novembre 2015).

L'exposition totale est estimée durant cette période à 30 000 patients (plus de 140 000 patients depuis le début de la commercialisation). Un total de 195 événements indésirables a été rapporté, dont 87 effets indésirables graves. Les principaux événements indésirables entrent dans le cadre de mésusage (n=10), syndrome de sevrage (n=10). Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont gastro-digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP n'a été réalisée

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de cette spécialité.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2018), REVIA a fait l'objet de près de 56 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet une analyse qualitative.

08.4 Résumé et discussion

Les résultats d'une méta-analyse confirment l'efficacité de la naltrexone versus placebo sur le risque de rechute de la consommation d'alcool et le nombre de journée d'abstinence alcoolique. Aucune différence significative entre acamprosate et naltrexone n'a été observée sur ces 2 critères.

Il n'y a pas d'étude ayant comparé la naltrexone au disulfirame.

Concernant la tolérance, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{5,6,7,8}

La dépendance à l'alcool est une maladie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool, par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool. Elle peut induire des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central, un décès lié à ces atteintes ou par suicide, une désinsertion sociale, familiale et professionnelle.

Une consommation d'alcool excessive, aiguë ou chronique, est une cause fréquente de décès prématuré. Les principales causes de décès sont la cirrhose, la pancréatite chronique, les cancers des voies aérodigestives supérieures, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiovasculaires, les pneumopathies aiguës, les accidents, les actes de violence : suicide ou agression d'un tiers.

⁵ Rueff B. Maladies liées à la consommation d'alcool. In : Traité de médecine. Godeau P, Herson S, Piette JC. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 4e édition, 2004;1:2658-71.

⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders. Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 2011

⁷ Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. Société Française d'Alcoologie. Alcoologie et Addictologie 2015;37:5-84.

⁸ McCrady BS. Health-care reform provides an opportunity for evidence-based alcohol treatment in the USA: the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline as a model. Addiction 2013;108:231-2.

Il existe divers moyens thérapeutiques pour traiter l'alcoolodépendance. L'objectif thérapeutique comporte deux étapes.

La première étape vise à conduire le malade à une abstinence totale (sevrage) qui s'effectue fréquemment en milieu hospitalier.

La seconde étape s'attache à maintenir cette abstinence pour une période la plus prolongée possible. Cette période est souvent émaillée de reprises de la consommation excessive d'alcool. La qualité de la relation soignant-malade est une base importante du parcours thérapeutique.

La prise en charge psychosociale et médicale des patients ayant une consommation élevée d'alcool vise à réduire la consommation d'alcool sans toujours parvenir à une abstinence.

A ce jour, SELINCRO (nalméfène) est le seul produit ayant une AMM avec pour objectif une réduction de la consommation. En association à un suivi psychosocial, c'est une option thérapeutique dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement.

Le baclofène est utilisé dans la prise en charge des patients alcoolodépendants pour réduire leur consommation d'alcool mais n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

Les moyens thérapeutiques utilisés dans le maintien de l'abstinence sont les médicaments et des méthodes non pharmacologiques (telles que l'entretien motivationnel, des psychothérapies, la pleine conscience ou les groupes d'anciens buveurs)..

D'après avis d'expert, la possibilité de proposer un traitement médicamenteux contribue à attirer et maintenir les patients dans le système de soins, ce qui est un enjeu important du maintien de l'abstinence.

Trois médicaments disponibles en France (AOTAL [acamprosate], REVIA [naltrexone] et ESPERAL [disulfirame]) ont une AMM centrée sur le maintien de l'abstinence après sevrage. Il est recommandé d'encourager l'observance du traitement. Celui-ci doit être associé à un accompagnement psychosocial personnalisé.

Le bénéfice potentiel de ces traitements est conditionné par l'observance du patient.

D'après les recommandations de la Société Française d'Alcoologie⁵, la spécialité REVIA (naltrexone) est un traitement médicamenteux de première intention.

Les patients susceptibles de consommer des opiacés, qu'ils soient ou non dépendants aux opiacés, doivent subir un test à la naloxone (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » de l'AMM), à moins que l'absence de prise d'opiacés au cours des 7 à 10 jours précédant l'instauration du traitement par naltrexone ait pu être établie.

AOTAL (acamprosate) est aussi un traitement de première intention. Il représente une alternative à REVIA. AOTAL peut être utilisé chez les patients ayant une substitution opiacée. D'après avis d'expert, son usage privilégié semble être chez les patients venant d'être sevré et visant une abstinence complète sur le long terme.

ESPERAL (disulfirame) est un traitement de deuxième intention en raison de ses effets indésirables (effet antabuse). Le disulfirame est un traitement aversif proposé chez des patients motivés à utiliser ce médicament. D'après avis d'expert, il reste néanmoins un médicament difficilement remplaçable chez des patients demandeurs et motivés dans des situations de rechutes à répétition.

Le prescripteur doit prendre en compte le profil du patient, le mode d'action des médicaments, les contre-indications respectives ainsi que les modalités d'utilisation respectives des traitements pour faire un choix entre les deux alternatives utilisées en première intention.

En pratique, il semble souvent justifier de changer de molécule en cas d'échec d'une première molécule. D'autre part, l'usage d'un nouveau traitement permet parfois de redynamiser la prise en charge. Les divers traitements permettent d'entretenir la motivation du patient et son adhésion aux soins dans le cadre d'un suivi prolongé.

Place de REVIA dans la stratégie thérapeutique

REVIA (naltrexone) est un traitement de 1^e intention dans le cadre d'une prise en charge de la dépendance à l'alcool, en vue du maintien d'une abstinence, intégrant des traitements non médicamenteux.

D'après avis d'expert, REVIA pourrait avoir un intérêt particulier chez les patients ayant un objectif d'abstinence et pour lesquels le clinicien décèle un risque significatif de consommations ponctuelles afin de diminuer la probabilité qu'une consommation ponctuelle ne devienne excessive.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'alcoolodépendance de par ses conséquences est une maladie sévère, pouvant engager le pronostic vital du patient. La consommation abusive d'alcool est un facteur de risque important de maladies chroniques (principalement cancers, maladies cardiovasculaires, cirrhose du foie) et de comportements à risques.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Cette spécialité est un médicament de première intention.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de l'alcoolodépendance,
 - sa prévalence élevée,
 - le besoin médical important à disposer de médicament efficace et bien tolérés pour le maintien de l'abstinence et la prévention des rechutes,
 - la réponse au besoin identifié, avec des données ayant démontré un effet modeste par rapport au placebo,
 - la place des médicaments pour capter et maintenir les patients dans le système de soins,
- REVIA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres médicaments et traitements non pharmacologiques utilisés pour le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVIA reste important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement :**

La Commission rappelle qu'elle recommande pour les traitements chroniques, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.