

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 18 NOVEMBRE 2020

méthotrexate
**METHOTREXATE ACCORD 50mg/mL, solution injectable
en seringue préremplie**

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la maladie de Crohn.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans la maladie de Crohn, METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie est un traitement de 2^{ème} intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.

Motif de l'examen	Inscription Extension d'indication
Indication concernée	« Traitement de la maladie de Crohn légère à modérée seule ou en association avec des corticostéroïdes chez les patients adultes intolérants ou réfractaires aux thiopurines. »
SMR	MODERE
ASMR	La commission de la Transparence considère que METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn comme la spécialité de référence METOJECT 25 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie.
ISP	METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL solution injectable en seringue préremplie n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans la maladie de Crohn, METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL solution injectable en seringue préremplie est un traitement de 2 ^{ème} intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.
Population cible	Dans la maladie de Crohn légère à modérée chez les patients adultes intolérants ou réfractaires aux thiopurines, la population cible de METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie peut être estimée au maximum à 25 300 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie (méthotrexate) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la maladie de Crohn légère à modérée seule ou en association avec des corticostéroïdes chez les patients adultes intolérants ou réfractaires aux thiopurines. »

Cette spécialité est essentiellement similaire à la spécialité de référence METOJECT 25 mg/0,5 ml sol injectable en seringue préremplie (méthotrexate).

Le méthotrexate est un agent immunomodulateur et anti-inflammatoire indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn.

Pour rappel, METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie (méthotrexate) a obtenu un avis favorable au remboursement en ville et à l'hôpital dans les indications de l'AMM suivantes : polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte, formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite idiopathique juvénile en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), psoriasis récalcitrant sévère invalidant de l'adulte ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, la PUVAthérapie et les rétinoïdes et rhumatisme psoriasique sévère de l'adulte (cf. avis Commission de la transparence du 17/07/2019).

Le laboratoire sollicite désormais le remboursement en ville et à l'hôpital également dans l'indication de l'AMM suivante : « traitement de la maladie de Crohn légère à modérée seule ou en association avec des corticostéroïdes chez les patients adultes intolérants ou réfractaires aux thiopurines » ; le remboursement n'avait pas été demandé car METOJECT (médicament de référence) n'était pas remboursé au moment de la demande d'inscription dans cette indication.

Depuis, un avis favorable par la Commission pour METOJECT (notamment pour le dosage à 12,5 mg/0,25 mL) dans la « maladie de Crohn légère à modérée seule ou en association avec des corticostéroïdes chez les patients adultes intolérants ou réfractaires aux thiopurines » a été rendu par la Commission le 6/11/2019.

Dans cette indication, le service médical rendu a été jugé modéré et la Commission a considéré que METOJECT n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du méthotrexate par rapport au placebo chez des patients adultes ayant une maladie de Crohn légère à modérée, active malgré l'utilisation de corticoïdes, avec un niveau de preuve modéré ;
- de l'absence de donnée d'efficacité dans la population correspondant à l'AMM de METOJECT à savoir les patients en échec à une thiopurine ;
- de l'absence de donnée versus un traitement actif : 6-mercaptopurine (hors AMM) dans les formes légères et surtout un anti-TNF dans les formes modérées après échec d'au moins un immunosuppresseur ;
- du profil de tolérance du méthotrexate avec notamment des troubles digestifs gênants conduisant les patients à arrêter le traitement.

NB. A la date du 21/07/2020, METOJECT, solution injectable en stylo prérempli n'était pas remboursable en ville et à l'hôpital dans cette indication (demandes à l'étude).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **METHOTREXATE ACCORD** est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte,
- des formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite idiopathique juvénile en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- du psoriasis récalcitrant sévère invalidant de l'adulte ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, la PUVAthérapie et les rétinoïdes et du rhumatisme psoriasique sévère de l'adulte.
- **dans la maladie de Crohn légère à modérée seule ou en association avec des corticostéroïdes chez les patients adultes intolérants ou réfractaires aux thiopurines.** »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

04 BESOIN MEDICAL

Cf. avis de la Commission du 6/11/2019 rendu pour la spécialité de référence à base de méthotrexate, METOJECT, solution injectable en stylo prérempli.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie sont les thérapeutiques utilisées pour induire une rémission de la poussée et/ou pour maintenir cette rémission chez les patients adultes **réfractaires ou intolérants aux thiopurines** dans le traitement des **formes légères à modérées** de la maladie de Crohn (MC) :

05.1 Médicaments

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication concernée	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Uniquement dans les formes modérées de la maladie de Crohn active chez l'adulte						
HUMIRA (adalimumab)	Non (anti-TNF)	HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosupresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	24/10/2007	Important	Dans le traitement de la maladie de Crohn sévère et active, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes et immunosupresseurs, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REMICADE (infliximab) (ASMR de niveau V).	Oui
REMICADE (infliximab)	Non (anti-TNF)	REMICADE est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosupresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	03/10/2012	Important	Les données soumises dans le cadre de la demande d'extension d'indication de REMICADE aux formes modérées de la maladie de Crohn en échec de corticoïdes ne sont pas de nature à modifier les ASMR précédemment attribués dans le cadre de la maladie de Crohn Pour rappel, ASMR I en 2000.	Oui
Formes légères et modérées de la maladie de Crohn						
METOJECT (méthotrexate)		METOJECT est indiqué dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.	06/11/2019	Modéré	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn.	Non (demande en cours d'examen)
Medac SAS						

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'une autre spécialités à base de MTX administrées par voie parentérale a une AMM dans la maladie de Crohn :

- IMETH, solution injectable en seringue préremplie dont le laboratoire NORDIC GROUP BV n'a pas demandé le remboursement dans cette indication¹ ; cette spécialité n'a pas été retenue comme CCP.
- d'autres spécialités à base de méthotrexate également disponibles en France n'ont pas d'indication dans le traitement de la maladie de Crohn (METOJECT, solution injectable **en seringue préremplie**, NORDIMET, solution injectable en stylo prérempli, LEDERTREXATE, solution injectable, Méthotrexate BIODIM, solution injectable et Méthotrexate TEVA, solution injectable). Par conséquent, elles ne sont pas retenues comme CCP.
- En dehors des médicaments de la classe des anti-TNF, deux autres médicaments biologiques, vedolizumab (ENTYVIO) et ustékinumab (STELARA) sont indiqués dans le « traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF_α, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements » ; Ils sont remboursables chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements. Par conséquent, ils ne sont pas retenus comme CCP.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant. La chirurgie de résection totale ou partielle du tube digestif est réservée, en dernier recours, chez certains patients (sténose iléale avec syndrome de Koenig invalidant et échec du traitement médical, abcès intra-abdominaux après contrôle de l'abcès par antibiothérapie et/ou ponction, fistule vésicale ...).

► Conclusion

Dans les formes légères de la maladie de Crohn réfractaires ou intolérants aux thiopurines : le comparateur cliniquement pertinent est METOJECT. D'autres spécialités à base de méthotrexate sont disponibles mais ne sont pas remboursables dans cette indication, elles ne sont donc pas des CCP.

Dans les formes modérées : les comparateurs cliniquement pertinents sont METOJECT et les anti-TNF.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie dans la maladie de Crohn ne repose pas sur des études cliniques. L'AMM a été accordée en tant que spécialité hybride avec pour spécialité de référence METOJECT, solution injectable. (Cf. chapitre 01- Contexte).

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La maladie de Crohn est une maladie le plus souvent évolutive au cours de laquelle peuvent se développer à bas bruit des complications graves. Une stratégie thérapeutique progressive est généralement employée dans le traitement de la maladie de Crohn en faisant appel aux corticoïdes, à l'azathioprine, immunosuppresseur de 1^{ère} intention en France, puis aux anti-TNF (HUMIRA,

¹ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 10/01/2018 rendu pour IMETH - dosages à 7,5 mg/0,3 mL ; 10 mg/0,4 mL ; 12,5 mg/0,5 mL ; 15 mg/0,6 mL ; 17,5 mg/0,7 mL ; 20 mg/0,8 mL ; 22,5 mg/0,9 mL et 25 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie.

REMICADE et biosimilaires) dans les formes modérées en cas d'échec du traitement conventionnel. L'ustékinumab (STELARA) et le védolizumab (ENTYVIO) sont une option thérapeutique chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements. Une indication opératoire peut être décidée à tout moment de l'évolution en cas de complication sténosante ou de perforation digestive.

Traitements d'induction de la rémission de la maladie de Crohn

Chez l'adulte dans les formes légères à modérées repose sur la corticothérapie en 1^{ère} intention. Le budésonide est privilégié en cas de localisation iléale ou iléocolique d'activité légère ou modérée. Si les symptômes sont très légers, une abstention thérapeutique est possible.

En l'absence de réponse favorable au budésonide après 4-8 semaines, une corticothérapie systémique (prednisone ou prednisolone à la dose de 1 mg/kg par jour) est prescrite. En cas de localisation étendue de l'intestin grêle, une association corticoïdes et azathioprine, ou un traitement par anti-TNF peut aussi être envisagé. Dans les formes coliques, une corticothérapie est prescrite dans les formes modérées à sévères, en association éventuelle avec l'azathioprine. En cas d'échec ou d'intolérance, un anti-TNF doit être prescrit.

Maintien de la rémission

Du fait de la fréquence des rechutes, l'instauration d'un traitement de maintien de la rémission est nécessaire dès la fin de la poussée.

En cas de corticodépendance, la prescription d'un immunosuppresseur (azathioprine en 1^{ère} intention) est une option. Les anti-TNF sont indiqués en cas de résultat insuffisant (corticorésistance) et de corticodépendance non contrôlée par immunosuppresseur (azathioprine) dans les formes modérées à sévères.

Pour rappel, l'azathioprine est indiquée dans le « traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire. » Les thiopurines dont l'azathioprine sont à l'origine de réactions indésirables immunoallergiques, d'une toxicité hématologique et hépatique nécessitant une surveillance au cours du traitement et pouvant conduire à l'arrêt du traitement. Chez les patients ayant un déficit génétique en S-thiopurine méthyltransférase (activité enzymatique partielle chez environ 10 % des sujets caucasiens et indétectable chez environ 0,6 % des sujets caucasiens), un risque de myélosuppression sévère, précoce et potentiellement fatale, après le début du traitement, est fortement majoré. Le dépistage des sujets ayant un déficit génétique en TPMT est recommandé afin d'identifier les sujets à très haut risque de toxicité hématologique. Les thiopurines sont associées à un risque accru de lymphomes, de cancers cutanés ou des voies urinaires. Le 6-mercaptopurine, métabolite de l'azathioprine, est utilisée hors AMM et rarement en France.

Place de METHOTREXATE ACCORD en solution injectable dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn :

Dans la maladie de Crohn, METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, sol inj est un traitement de 2^{ème} intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, sol inj en seringue préremplie doit être respecté. En particulier le RCP précise que :

- « les patients doivent être clairement informés que la thérapie doit être administrée une fois par semaine et non tous les jours.
- les patients sous traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée visant à détecter et évaluer le plus tôt possible d'éventuels signes de toxicité ou effets indésirables.
- le méthotrexate ne doit donc être administré que par ou sous la surveillance de médecins dont les connaissances et l'expérience incluent l'utilisation des traitements antimétaboliques.

- étant donné le risque de réactions toxiques sévères, voire fatales, le patient doit être parfaitement informé par le médecin, des risques qu'il encourt et des mesures de sécurité recommandées. »

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>). Le RCP précise notamment que « le méthotrexate provoque une toxicité embryonnaire, des avortements et des malformations fœtales chez les humains. Par conséquent, les risques possibles d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être abordés avec les patientes fertiles (voir rubrique Fertilité/Grossesse/Allaitement). L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser METHOTREXATE ACCORD. Si des femmes en âge de procréer sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée. »

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

Dans le traitement de la maladie de Crohn :

- La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- METHOTREXATE ACCORD est un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du méthotrexate par voie SC dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines est modéré.
- Il existe des alternatives pour la prise en charge des patients réfractaires ou intolérants aux thiopurines (cf. paragraphe des comparateurs cliniquement pertinents).
- Dans la maladie de Crohn, METHOTREXATE ACCORD est un traitement de 2^{ème} intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité de la maladie de Crohn,
- du besoin médical identifié dans les formes légères à modérées de la maladie de Crohn chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines avec une efficacité établie contre placebo, mais avec un niveau de preuve modéré,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

METHOTREXATE ACCORD n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie est modéré dans cette indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul

ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines » et aux posologies de l’AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %.**

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La commission de la Transparence considère que METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn comme la spécialité de référence, METOJECT 25 mg/0,5 mL solution injectable.

08.3 Population cible

La population cible de METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie dans cette indication correspond aux patients ayant une forme légère à modérée de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

Selon des données épidémiologiques françaises récentes (données issues des bases de données médico-administratives françaises SNIIRAM 2009-2014 et PMSI), 100 112 personnes affiliées au régime général seraient atteintes d'une maladie de Crohn en France² correspondant à 110 000 patients environ tous régimes confondus. La probabilité de recevoir un premier traitement par thiopurine était de 69,1%³.

Rapporté à la population totale des patients atteints d'une maladie de Crohn, il y aurait 76 010 patients susceptibles de recevoir un traitement par thiopurine en France. Il est également estimé que le pourcentage de patients arrêtant leur traitement par thiopurine après 3 mois était de 33,3%.

La population cible dans cette indication est estimée au maximum à 25 311 patients. Néanmoins, cette population est vraisemblablement surestimée dans la mesure où la prescription d'un anti-TNF reste une option de choix dans les formes modérées.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

² Kirchgesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45:37-49.

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 8 mars 2017 concernant la spécialité STELARA. 2017.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 18 novembre 2020.
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<p><u>METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie</u></p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,15 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 137 3 8)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,20 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 137 4 5)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,30 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 137 6 9)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,40 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 137 7 6)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,50 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 137 8 3)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,25 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 259 8 4)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,35 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 259 9 1)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,45 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 260 0 4)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,55 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 260 2 8)</p> <p>Boîte de 1 seringue de 0,60 ml pré remplie avec une aiguille fixée couverte d'un protège aiguille et munie d'un système de sécurité + tampon d'alcool (CIP : 34009 301 260 3 5)</p>
Demandeur	ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne décentralisée) : 29/11/2017 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	L04AX03