

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

phosphate sodique d'hydrocortisone

SOFTACORT 3,35 mg/ml,

collyre en solution en récipient unidose

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

- Inflammation oculaire
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans le traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.**

Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{re} intention de l'inflammation oculaire au cours des maladies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">– du faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité de SOFTACORT (hydrocortisone),– de l'absence de comparaison aux autres corticoïdes en collyre,– de la tolérance de l'hydrocortisone imposant, comme pour les autres corticoïdes, une utilisation de courte durée avec une diminution progressive des doses, La Commission considère que SOFTACORT 3,35 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les autres collyres à base de corticoïdes.
Population cible	Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population cible de SOFTACORT (hydrocortisone).
Demande de données	Sans objet

Recommandations particulières

Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.1.1 Données précédemment évaluées	7
3.1.2 Nouvelles données	8
3.2 Profil de tolérance	8
3.3 Données d'utilisation	9
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	9
3.5 Programme d'études	9
4. Discussion	9
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	9
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	9
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.3 Service Médical Rendu	10
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	11
5.5 Population cible	11
5.6 Demande de données	11
5.7 Autres recommandations de la Commission	11

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
Cadre	Cette spécialité a fait l'objet d'un premier examen par la Commission de la Transparence le 10 janvier 2018 qui avait conclu à un avis favorable au remboursement (SMR important, ASMR V dans la stratégie thérapeutique). Toutefois, SOFTACORT (hydrocortisone) n'est à ce jour pas inscrit sur les listes des médicaments pris en charge par la solidarité nationale. Le laboratoire fait une nouvelle demande d'inscription en modifiant sa demande initiale par l'apport de nouvelles données et une nouvelle revendication concernant la place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique.
DCI (code ATC) Présentations concernées*	phosphate sodique d'hydrocortisone (S01BA02) SOFTACORT 3,35 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose – 30 récipients unidoses polyéthylène basse densité (PEBD) de 0,4 ml (CIP : 34009 300 956 4 5)
Listes) concernée(s)	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	THEA PHARMA
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire »
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 25/07/2017
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie recommandée est de 2 gouttes 2 à 4 fois par jour dans l'œil affecté. La durée du traitement varie habituellement de quelques jours à 14 jours au maximum . Une diminution progressive jusqu'à une administration tous les deux jours est recommandée afin d'éviter une rechute. En cas de réponse insuffisante, un corticoïde plus puissant doit être utilisé. <i>Population pédiatrique :</i> La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Voir rubrique 4.4 du RCP. <i>Personnes âgées :</i> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.
Classe pharmacothérapeutique	Corticoïde.
Information au niveau international*	Médicament pris en charge en Europe (Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie) et au Royaume-Uni.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 15 mars 2023. • Date d'adoption : 22 mars 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non – Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'atteinte conjonctivale d'origine allergique est une pathologie fréquente le plus souvent associé à une rhinite saisonnière.

Les pathologies conjonctivales d'origine inflammatoire ont des étiologies multiples, dont :

- les maladies auto-immunes comme certaines pathologies systémiques rhumatismales, vascularites systémiques, autres maladies générales telles que sclérodermie, maladie de Crohn et sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte. Un bilan général est indispensable au diagnostic des localisations conjonctivales des vascularites systémiques ou des maladies générales et l'examen anatomopathologique standard permet d'orienter le diagnostic vers les différents groupes de maladies¹.
- la sécheresse oculaire, qui, du point de vue pathophysiologie, peut induire une lésion de la surface oculaire et engendrer des réactions immunitaires innées et acquises².

Les symptômes habituels de l'inflammation conjonctivale sont une photophobie, une sensation de brûlure, une irritation, une sensation de corps étranger, un prurit, une douleur, un larmoiement, un chemosis.

Les symptômes plus spécifiques associés aux maladies immunologiques systémiques ayant une localisation oculaire sont la présence de papilles, follicules, une fibrose et un syndrome sec³.

2.2 Prise en charge actuelle

Les corticoïdes sont largement utilisés dans les pathologies inflammatoires de la surface oculaire.

Les molécules actuellement disponibles sous forme topique sont la dexaméthasone, la fluorométholone et la prednisolone qui sont des corticoïdes de puissance supérieure à celle de l'hydrocortisone.

L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) est un effet indésirable majeur des corticoïdes, directement relié à la puissance et la pénétration intra-oculaire des molécules anti-inflammatoires. Ainsi, la dexaméthasone, par sa puissance et sa forte pénétration intra-oculaire, entraîne une augmentation de la PIO, ce qui limite son usage pour un certain nombre de pathologies conjonctivales modérées et/ou nécessitant un traitement régulier/récurrent.

En comparaison, l'augmentation de la PIO consécutive à l'utilisation de l'hydrocortisone est connue pour être moindre.

Collyres et conservateurs

Dans son rapport de 2015³, la Société française d'ophtalmologie (SFO) a rappelé que « les conservateurs sont particulièrement redoutables en cas de sécheresse oculaire » et que leur usage doit être évité autant que possible en utilisation chronique sur des surfaces oculaires pathologiques.

Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014), l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

¹ Gabison E, Doan S et Hoang-Xuan T. Pathologie immunologique de la conjonctive (en dehors de l'allergie). EMC - Ophtalmologie 2006;1-9 [Article 21-130-E-15].

² Craig JP, Nichols KK, Akpek EK et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):276-283.

³ Société française d'ophtalmologie. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Rapport 2015 : Surface oculaire.2015 ; 435-40

Aussi, il est nécessaire de disposer d'autres spécialités ophtalmiques en conditionnement unidose, à la fois de faible puissance et sans conservateur. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

➔ Traitements médicamenteux

Il existe d'autres corticoïdes ayant une AMM dans le traitement de pathologies oculaires conjonctivales non-infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire. Les conclusions de la Commission sur ces médicaments sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Corticoïdes				
DEXAMETHASONE CHAUVIN 0,1 % , collyre en solution (dexaméthasone) Chauvin	<ul style="list-style-type: none"> – Uvéites – Sclérites – Épisclérites – Conjonctivites allergiques – Kératites interstitielles 	18/10/2006 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
MAXIDEX 0,1 % , collyre (dexaméthasone) Novartis Pharma S.A.S.	<ul style="list-style-type: none"> – Uvéites – Sclérites – Épisclérites – Conjonctivites allergiques – Kératites interstitielles 	30/11/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
DEXAFREE 1 mg/ml , collyre en solution en récipient unidose (dexaméthasone) Thea Pharma	Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil.	03/05/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
DEXAMETHASONE RAFARM 1 mg/ml , collyre en solution (sans conservateur) (dexaméthasone) Medipha Santé	Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil.	11/12/2019 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au médicament de référence, DEXAFREE 1 mg/ml
DEXOCOL 1 mg/ml , collyre en solution (dexaméthasone) Horus Pharma	Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil	09/09/2020 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au médicament de référence, DEXAFREE 1 mg/ml
FLUCON, 0,1 % , collyre (fluorométholone) Novartis Pharma S.A.S.	<ul style="list-style-type: none"> – Affections allergiques conjonctivo-palpébrales – Kératites – Uvéites antérieures – Réactions inflammatoires postopératoires – État inflammatoire du globe oculaire associé à un glaucome en raison de la faible action glaucomatogène de la fluorométholone 	30/11/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
ULTARCORLENE 5 mg/g , pommade ophtalmique (prednisolone) Medipha Santé	Etats inflammatoires sévères d'origine allergique et états inflammatoires sévères non infectieux de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.	14/09/2022	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Il convient de noter que SOFTACORT (hydrocortisone) est un corticoïde de puissance plus faible comparativement aux collyres à base de dexaméthasone, fluorométholone et prednisolone.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. De ce fait, il persiste un besoin médical de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés à long terme, avec des formulations sans conservateur.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 Données précédemment évaluées

Dans le dossier de demande d'inscription précédemment examiné par la Commission, le laboratoire avait fourni 3 études issues de la littérature réalisées avec des formulations d'hydrocortisone différentes de celle de SOFTACORT (hydrocortisone), parmi lesquelles, seule l'étude de Ciprandi et al (1992)⁴ avait été retenue.

Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité de collyres à base d'hydrocortisone 0,1 %, acide acétylsalicylique (ASA) 1 % et piroxicam 0,5 % par rapport au placebo chez des **patients atteints de conjonctivite allergique induite par le pollen**. Les réponses au traitement ont été évaluées par le clinicien après 14 jours de traitement et par les patients quotidiennement par calcul d'un score clinique évaluant la sévérité de la conjonctivite par la somme des scores de quatre symptômes oculaires (hyperhémie, chemosis, larmoiement et gonflement des paupières)⁵. Ce score clinique à 14 jours a été comparé au score à l'inclusion.

A l'inclusion, le score clinique total des patients de chaque groupe évalué par les cliniciens était de 88 dans le groupe hydrocortisone 0,1 %, 90 dans le groupe ASA 1 %, 86 dans le groupe piroxicam 0,5 % et 87 dans le groupe placebo. Après 14 jours de traitement, les scores cliniques totaux de chaque groupe ont été de :

- 16 (soit une réduction relative du score de 82 %, $p < 0,001$) dans le groupe hydrocortisone 0,1 %,
- 27 (soit une réduction relative du score de 70 %, $p < 0,001$) dans le groupe ASA 1 %,
- 31 (soit une réduction du score relative de 64 % ; $p < 0,001$) dans le groupe piroxicam 0,5 % et
- 64 (soit une réduction relative du score de 27 % ; NS) dans le groupe placebo.

Une différence significative a été observée entre les trois groupes de traitements actifs et le placebo ($p < 0,001$), alors qu'aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitements actifs.

Les scores cliniques évalués quotidiennement par les patients ont suggéré une amélioration rapide des symptômes cliniques au cours de la première semaine de traitement dans le groupe

⁴ Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti MP et al. Topical anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic pollinosis conjunctivitis: a comparative double-blind study. J Invest Allergol Clin Immunol. 1992;2: 248-52.

⁵ Le clinicien évaluait chaque symptôme (hyperhémie, chémosis, larmoiement et gonflement des paupières) sur une échelle de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence de symptômes, 1 à des symptômes légers, 2 à des symptômes modérés et 3 à des symptômes sévères. Le score clinique correspondait à la somme de ces scores et était donc compris entre 0 et 12.

hydrocortisone (72 %) en comparaison aux groupes ASA, piroxicam et placebo (respectivement 48 %, 42 % et 18 % d'amélioration).

3.1.2 Nouvelles données

Le laboratoire a fourni 3 nouvelles études issues de la littérature qui ont évalué l'efficacité de l'hydrocortisone en collyre chez des patients ayant une sécheresse oculaire :

Etude de Filippelli et al. (2021)⁶ : étude ouverte, non randomisée, ayant évalué l'efficacité d'une faible dose de d'hydrocortisone (1 mg) chez des patients avec ou sans glaucome ayant une atteinte de la surface oculaire depuis au moins 3 mois et en échec des substituts lacrymaux.

Etude de Kallab et al. (2020)⁷ : étude ayant évalué l'administration d'une formulation d'hydrocortisone 0,335 % sans conservateur selon deux schémas posologiques (standard ou intense) chez des patients ayant une sécheresse oculaire depuis au moins 3 mois traitée par substituts lacrymaux.

Etude Kuzmanović et al (2020)⁸ : Etude rétrospective ayant pour objectif de documenter l'effet de l'hydrocortisone à 0,35 % sans conservateur sur les symptômes inflammatoire chez des patients ayant une sécheresse oculaire légère à modérée.

Compte tenu des faiblesses méthodologiques de ces études non comparatives versus placebo ou autre traitement actif, il ne peut en être tenu compte pour l'évaluation de l'hydrocortisone dans l'indication spécifique de la réduction des symptômes inflammatoires au cours de la sécheresse oculaire.

3.2 Profil de tolérance

Selon le RCP, « Les effets indésirables rapportés sous traitement par hydrocortisone ont été de fréquence indéterminée : brûlures, picotements. Ces manifestations sont généralement modérées, de courte durée et n'ont aucune conséquence.

Les effets indésirables survenus avec d'autres corticoïdes locaux ont également été de fréquence indéterminée : réactions allergiques et d'hypersensibilité, retard de cicatrisation, cataracte capsulaire postérieure*, infections opportunistes (infection par le virus *Herpes simplex*, infections fongiques, voir rubrique 4.4⁹), glaucome*, mydriase, ptosis, uvéite induite par les corticoïdes, variations de l'épaisseur de la cornée*, kératopathie cristalline.

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant une altération significative de la cornée.

Il a été montré que l'utilisation prolongée de corticoïdes peut causer une hypertension oculaire ou un glaucome (en particulier chez les patients présentant des antécédents d'augmentation de la pression intra-oculaire secondairement à la prise de corticoïdes ou présentant une pression intra-oculaire élevée préexistante ou un glaucome, ou des antécédents familiaux de PIO élevée ou de glaucome) ou également à la formation d'une cataracte. Les enfants et les patients âgés peuvent être particulièrement sensibles à l'augmentation de la pression intra-oculaire induite par les corticoïdes (voir rubrique 4.4 du RCP).

⁶ Filippelli M et Al. Effects of topical low-dose preservative-free hydrocortisone on intraocular pressure in patients affected by ocular surface disease with and without glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:247-253

⁷ Kallab M, et Al. Topical Low Dose Preservative-Free Hydrocortisone Reduces Signs and Symptoms in Patients with Chronic Dry Eye: A Randomized Clinical Trial. *Adv Ther.* 2020;37:329-341.

⁸ Kuzmanović Elabjer B et Al. A Retrospective Data Review Confirms That Topical Preservative-Free Hydrocortisone Improves Inflammation in Dry Eye Disease. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:3691-3697

⁹ Du RCP.

L'augmentation de la pression intra-oculaire induite par un traitement topique corticoïde a été généralement observée au cours des 2 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les diabétiques sont également plus susceptibles de développer une cataracte sous-capsulaire consécutivement à l'administration de corticoïde topique.

Dans les maladies provoquant un amincissement de la cornée, l'utilisation topique de corticoïdes peut conduire dans certains cas à une perforation (voir rubrique 4.4 du RCP).

3.3 Données d'utilisation

Sans objet.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

SOFTACORT (hydrocortisone) est présenté en récipients unidoses sans conservateur.

3.5 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Les nouvelles données fournies dans une sous-indication de l'AMM (sécheresse oculaire), du fait de leurs faiblesses méthodologiques (2 études prospective non comparatives versus placebo ou autre traitement actif et une étude rétrospective non comparative), ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission sur le rapport efficacité/effets indésirables de SOFTACORT (hydrocortisone).

L'intérêt de disposer d'un corticoïde faible, par rapport aux autres corticoïdes disponibles plus puissants, n'a pas été démontré dans une étude clinique comparative, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SOFTACORT (hydrocortisone) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. Toutefois, la Commission souligne l'intérêt de disposer d'un corticoïde dans une formulation sans conservateur.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SOFTACORT (hydrocortisone), collyre en solution en récipient unidose, est traitement de 1^{re} intention de l'inflammation oculaire au cours des maladies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les autres corticoïdes en préparations ophtalmiques :

- à base de dexaméthasone :
 - DEXAMETHASONE CHAUVIN 0,1 %, collyre en solution (Chauvin)
 - DEXAFREE 1 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose (Théa)
 - MAXIDEX 0,1 %, collyre (Alcon)
 - DEXOCOL 1 mg/ml, collyre en solution sans conservateur (Horus Pharma) – hybride de DEXAFREE
 - DEXAMETHASONE RAFARM 1 mg/ml, collyre en solution sans conservateur (Medipha Santé) – hybride de DEXAFREE.
- A base de fluorocortolone :
 - FLUCON 0,1 %, collyre (Alcon)
- A base de prednisolone :
 - ULTARCORLENE 5 mg/g, pommade ophtalmique (Medipha Santé)

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les pathologies conjonctivales d'origine allergique ou inflammatoire induisent des signes et symptômes oculaires qui ne sont pas graves mais pouvant altérer la qualité de vie. Elles peuvent entraîner des complications graves pouvant mettre en jeu le pronostic de l'œil.
- ➔ SOFTACORT (hydrocortisone), collyre en solution en récipient unidose entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.
- ➔ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention de l'inflammation oculaire au cours des maladies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

➔ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de la morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins, amélioration du parcours de soin et de vie du patient), SOFTACORT (hydrocortisone) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOFTACORT 3,35 mg/ml (hydrocortisone), collyre en solution en récipient unidose, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SOFTACORT 3,35 mg/ml (hydrocortisone), collyre en solution en récipient unidose, sur la liste des spécialités remboursables

aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité de SOFTACORT (hydrocortisone),
- de l'absence de comparaison aux autres corticoïdes en collyre,
- de la tolérance de l'hydrocortisone imposant, comme pour les autres corticoïdes, une utilisation de courte durée avec une diminution progressive des doses,

la Commission considère que SOFTACORT 3,35 mg/ml (hydrocortisone), collyre en solution en récipient unidose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les autres collyres à base de corticoïdes.

5.5 Population cible

La population-cible de SOFTACORT (hydrocortisone) est constituée par les patients ayant un diagnostic de pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population cible de SOFTACORT (hydrocortisone).

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.