



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

16 juin 2010

**SAMSCA 15 mg, comprimé**

**Boîte de 10, CIP 399 352-7**

**Boîte de 30, CIP 399 353-3**

**SAMSCA 30 mg, comprimé**

**Boîte de 10, CIP 399 355-6**

**Boîte de 30, CIP 399 356-2**

**Laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS**

Tolvaptan

Code ATC : C03XA01

Liste I

Date de l'AMM : 3 août 2009

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Tolvaptan

### 1.2. Originalité

SAMSCA (tolvaptan) est un antagoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine, s'opposant ainsi à l'action antidiurétique de la vasopressine. Il est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les vaptans.

### 1.3. Indication

« Traitement des patients adultes présentant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). »

### 1.4. Posologie

« En raison de la nécessité d'une phase d'augmentation des doses avec surveillance étroite de la natrémie et du bilan volémique, le traitement par SAMSCA doit être instauré en milieu hospitalier.

Posologie : Le traitement par le tolvaptan doit être instauré à une dose de 15 mg une fois par jour. En fonction de la tolérance du patient, cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg par jour en une seule prise pour atteindre la concentration sérique en sodium recherchée. Pendant la période d'augmentation des doses, la natrémie et le bilan volémique des patients doivent être surveillés (voir rubrique 4.4 du RCP).

En cas d'amélioration insuffisante de la natrémie, d'autres options de traitement devront être envisagées à la place ou en plus du tolvaptan. Chez les patients pour lesquels l'augmentation de la concentration sérique en sodium est adéquate, une surveillance de la pathologie sous-jacente et de la natrémie devra être effectuée à intervalles réguliers afin d'évaluer si la poursuite du traitement par le tolvaptan est toujours nécessaire. Dans le contexte d'une hyponatrémie, la durée du traitement est déterminée par la pathologie sous-jacente et son traitement. Le traitement par le tolvaptan devrait durer jusqu'à ce que la pathologie sous-jacente soit convenablement traitée ou jusqu'à ce que l'hyponatrémie ne représente plus un problème clinique.

Insuffisants rénaux : Le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie (voir rubrique 4.3 du RCP). Le tolvaptan n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Son efficacité et sa tolérance dans cette population ne sont pas bien établies. D'après les données disponibles, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisants hépatiques : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh classes A et B). Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Score de Child-Pugh classe C). Chez ces patients, il convient d'administrer le traitement avec prudence et de surveiller les électrolytes et le bilan volémique (voir rubrique 4.4 du RCP).

Sujets âgés : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Enfants et adolescents : En l'absence d'expérience clinique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, SAMSCA n'est pas recommandé chez ces patients.

Mode d'administration: Voie orale. L'administration doit avoir lieu de préférence le matin, pendant ou en dehors du repas. Les comprimés doivent être avalés sans les croquer, avec un verre d'eau. SAMSCA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5 du RCP)».

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

C : Cardiologie  
C03 : Diurétiques  
C03X : Autres diurétiques  
C03XA : Antagonistes de la vasopressine  
C03XA01 : Tolvaptan

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

SAMSCA est le premier représentant de la classe des vaptan.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

ALKONATREM (déméclocycline) indiqué dans le «Traitement du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) plus particulièrement d'origine paranéoplasique avec :

- hyponatrémie chronique < 125 mEq/l associée à une natriurèse inappropriée,
- et/ ou des signes cliniques liés à l'hyponatrémie,
- et résistance à la restriction hydrique ».

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de SAMSCA ont été évaluées dans le cadre de 5 études :

Quatre études sur les paramètres biologiques :

- 2 études de phase III randomisées en double-aveugle (SALT 1 et SALT 2) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de SAMSCA 15 mg/j par rapport au placebo en complément de la restriction hydrique, sur l'augmentation et le maintien de la natrémie (n= 184 et 232).
- 1 étude de suivi en ouvert à long terme (SALTWATER) des patients issus des deux études précédentes dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance,
- étude<sup>1</sup> randomisée ouverte dont l'objectif était de comparer l'efficacité de SAMSCA par rapport à une restriction hydrique en termes de normalisation de la natrémie chez 23 patients hyponatrémiques hospitalisés.

Une étude de morbi-mortalité (étude EVEREST<sup>2</sup>) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de SAMSCA par rapport au placebo en termes de morbi-mortalité. Cette étude qui faisait partie du dossier d'AMM, n'a pas été déposée par le laboratoire dans son dossier de demande d'inscription, mais sera résumée dans cet avis.

<sup>1</sup> Gheorgiade et al. « Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia » Am J Cardiol 2006, 1064-7.

<sup>2</sup> Konstam et al. « Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure » JAMA, march 28,2007;vol 297:1319-31.

### 3.1. Etudes sur les paramètres biologiques versus placebo

#### 3.1.1. Etudes SALT 1 et SALT 2

Méthode : études comparatives SAMSCA 15 mg/j versus placebo, en complément de la restriction hydrique, randomisées en double-aveugle réalisées chez 184 (étude SALT 1) et 232 (étude SALT 2) patients avec une hyponatrémie, les étiologies étant diverses, suivis pendant 30 jours.

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, avec une hyponatrémie euvoémique ou hypervolémique définie par un taux de sodium sérique < 135 mEq/L.

L'hypervolémie était définie par un excès de liquide extracellulaire se manifestant par des œdèmes ou une ascite.

L'euvoémie était définie par une absence d'œdème et d'ascite.

#### Traitements :

Etude SALT-1 :

- SAMSCA 15 mg/j, n=95
- Placebo, n=89

Etude SALT-2 :

- SAMSCA 15 mg/j, n=118
- Placebo, n=114

Note : des augmentations posologiques à 30 ou 60 mg/j ont été réalisées lorsque les augmentations du sodium sérique sur 24 heures étaient inférieures à 5 mEq/L, la natrémie restant inférieure ou égale à 135 mEq/L. Les diminutions de doses ont été laissées à l'appréciation des investigateurs.

Critères principaux : Variation de l'aire sous courbe (ASC) journalière moyenne de la natrémie (mEq/L) entre l'inclusion et 4 puis 30 jours de traitement.

Les ASC ont été rapportées au nombre de jour de chacune des périodes d'observation.

RESULTATS : analyse en intention de traiter restreint<sup>3</sup> (cf. tableau 1)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables. La répartition des patients selon l'étiologie de l'hyponatrémie était la suivante :

- SIADH : 25,4% dans l'étude SALT-1 et 23,9% dans l'étude SALT-2,
- insuffisance cardiaque : 36,1% et 30,4%,
- Cirrhose hépatique : 22,4% et 30,4%.
- Autres étiologies : 22,4% et 20,6%.

Tableau 1 : Variation de l'ASC journalière moyenne de la natrémie (mEq/L) après 4 et 30 jours

	SAMSCA 15mg/j	Placebo	Effet du traitement [IC 95%]	p
<b>Etude SALT 1</b>	n=95	n=89		
<i>Après 4 jours</i> Moyenne (DS)	3,52 (2,68)	0,11 (2,08)	3,41 [2,75 - 4,07]	< 0,0001
<i>Après 30 jours</i> Moyenne (DS)	6,00 (4,10)	1,43 (3,59)	4,57 [3,64 - 5,50]	< 0,0001
<b>Etude SALT 2</b>	n=118	n=114		
<i>Après 4 jours</i> Moyenne (DS)	4,39 (2,87)	0,35 (2,56)	4,04 [3,36 - 4,73]	< 0,0001
<i>Après 30 jours</i> Moyenne (DS)	6,26 (3,92)	1,72 (3,83)	4,54 [3,60 - 5,47]	< 0,0001

Dans l'étude SALT 1, après 4 et 30 jours de traitement, une augmentation significative de

<sup>3</sup> ITT restreint a inclus tous les sujets randomisés, traités et pour lesquels un taux de sodium sérique était disponible à l'inclusion et au moins une fois après l'inclusion.

l'ASC journalière moyenne de la natrémie a été observée avec SAMSCA 15 mg/j par rapport au placebo : différence de 3,41 mEq/l [2,75 - 4,07] après 4 jours et de 4,57 mEq/l [3,64 - 5,50] après 30 jours,  $p < 0,0001$ .

Dans l'étude SALT 2, après 4 et 30 jours de traitement, une augmentation significative de l'ASC journalière moyenne de la natrémie a été observée avec SAMSCA 15 mg/j par rapport au placebo : différence de 4,04 mEq/l [3,36 - 4,73] après 4 jours et de 4,54 mEq/l [3,60 - 5,47] après 30 jours,  $p < 0,0001$ .

### 3.1.2. Etude de suivi en ouvert : étude SALTWALTER

Cette étude a inclus 111 patients (38 patients issus de l'étude SALT 1 et 73 patients issus de l'étude SALT 2). Soixante treize patients ont été suivis pendant 58 semaines et 21 pendant 106 semaines. Au cours de ce suivi, la natrémie observée dans les études SALT 1 et 2 a été maintenue.

### 3.1.3. Etude Gheorghide et al. 2006<sup>1</sup>

Méthode : étude comparative SAMSCA versus restriction hydrique + placebo, ouverte randomisée réalisée chez 28 patients hospitalisés avec hyponatrémies, suivis pendant 65 jours.

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, avec une hyponatrémie normovolémique définie par un taux de sodium sérique  $< 135$  mEq/L.

#### Traitements :

- SAMSCA,  $n=17$
- Restriction hydrique + placebo,  $n=11$

SAMSCA était administré à la dose initiale de 10 mg/j ; les doses pouvaient ensuite être augmentées jusqu'à 60 mg/j en fonction de la réponse au traitement.

Critère principal : nombre de patient avec une natrémie normalisée définie par une concentration  $\geq 135$  mEq/L ou une augmentation  $\geq 10\%$  par rapport à l'inclusion.

RESULTATS : A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables. La répartition des patients selon l'étiologie de l'hyponatrémie étaient la suivante :

- SIADH :  $n=10$ ,
- insuffisance cardiaque :  $n=14$ ,
- Cirrhose hépatique :  $n=4$ .

Deux patients du groupe SAMSCA et 3 patients du groupe restriction hydrique + placebo ont été perdus de vue au cours de la période de run-in et n'ont pas été inclus dans l'analyse. Les résultats sont disponibles pour 23 patients (15 versus 8).

Le nombre de patient avec une natrémie normalisée a été significativement plus important dans le groupe SAMSCA que dans le groupe restriction hydrique + placebo : 11 patients du groupe SAMSCA versus 3 dans le groupe restriction hydrique + placebo,  $p=0,049$ . Compte-tenu du faible nombre de patients inclus et du nombre de perdus de vue, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

### 3.2. **Etude de morbi-mortalité : étude EVEREST<sup>2</sup>**

Méthode et objectifs : Etude comparative SAMSCA 30 mg/j ( $n= 2072$ ) versus placebo ( $n= 2061$ ) randomisée en double-aveugle, réalisée chez 4133 patients hospitalisés pour aggravation de leur insuffisance cardiaque (IC) parmi lesquels 8% étaient hyponatrémiques.

Critères d'inclusion : patients adultes de plus de 18 ans, avec IC de classe NYHA III ou IV, avec une réduction de la FEVG  $\leq 40\%$ , hospitalisés pour une aggravation de l'IC dans les 48 heures précédents l'inclusion. A l'inclusion, les patients recevaient un traitement standard à base d'IEC (84%), diurétiques (97%) et bêtabloquants (70%).

### Critères principaux d'évaluation :

- critère combiné associant hospitalisation pour IC ou mortalité cardiovasculaire.
- mortalité toutes causes,

### Résultats : analyse en intention de traiter

Après un an de traitement, le pourcentage de patients avec un événement cardiovasculaire (hospitalisation pour IC ou mortalité cardiovasculaire) n'a pas été statistiquement différent entre les deux groupes : 42% (871/2072 patients) dans le groupe SAMSCA 30mg/j versus 40,2% (829/2061 patients) dans le groupe placebo, HR 1,04 [0,95 – 1,14], NS.

De même, aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité toutes causes : 25,9% (537/2072 patients) dans le groupe SAMSCA 30mg/j versus 26,3% (543/2061 patients) dans le groupe placebo, HR 0,98 [0,87 – 1,11], NS.

### **3.3. Tolérance**

Dans l'étude SALT 1, des événements indésirables ont été observés chez 88/100 patients (88%) dans le groupe SAMSCA 15 mg/j et 83/101 patients (82,2%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10%) ont été :

- constipation : 14% versus 4%
- sécheresse buccale : 16% versus 5%
- nausées : 10% versus 7,9%
- sensation de soif : 21% versus 5%
- vertige : 11% versus 5,9%

Dans l'étude SALT 2, des événements indésirables ont été observés chez 91/123 patients (74%) dans le groupe SAMSCA 15 mg/j et 85/119 patients (71,4%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 5%) ont été :

- ascite : 6,5% versus 9,2%
- sécheresse buccale : 9,8% versus 3,4%
- nausées : 6,5% versus 4,2%
- œdèmes périphériques : 8,1% versus 6,7%
- sensation de soif : 8,9% versus 4,2%
- hyperglycémie : 5,7% versus 0
- pollakiurie : 5,7% versus 1,7%
- hypotension : 6,5% versus 5%

Dans l'étude SALTWATER, des événements indésirables ont été observés chez 52/56 patients (92,9%) dans le groupe SAMSCA 15 mg/j versus 53/55 patients (96,4%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10%) ont été :

- anémie : 10,7% versus 16,4%,
- diarrhée : 16,1% versus 14,5%,
- ascite : 10,7% versus 9,1%
- œdèmes périphériques : 16,1% versus 16,4%,
- fatigue : 10,7% versus 14,5%
- infection urinaire : 10,7% versus 16,4%,
- pneumonie : 17,9% versus 3,6%
- hyponatrémie : 12,5% versus 12,7%
- céphalées : 10,7% versus 5,5%
- hypotension : 10,7% versus 10,9%

Dans l'étude EVEREST, des événements indésirables ont été observés chez 89 % des patients du groupe SAMSCA 30 mg/j versus 86,1% du groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10%) ont été :

- sensation de soif : 16% versus 2,1%
- hypotension : 11,3% versus 11%
- nausées : 11,9% versus 12,1%

### 3.4. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de SAMSCA ont été évaluées dans le cadre de 4 études sur des paramètres biologiques (SALT 1 et SALT 2, SALTWATER et Gheorgiade et al. 2006) et une étude de morbi-mortalité (étude EVEREST).

Dans l'étude SALT 1, après 4 et 30 jours de traitement, une augmentation significative de l'ASC journalière moyenne de la natrémie a été observée avec SAMSCA 15 mg/j par rapport au placebo : différence de 3,41 mEq/l [2,75 - 4,07] après 4 jours et de 4,57 mEq/l [3,64 - 5,50] après 30 jours,  $p < 0,0001$ .

Dans l'étude SALT 2, après 4 et 30 jours de traitement, une augmentation significative de l'ASC journalière moyenne de la natrémie a été observée avec SAMSCA 15 mg/j par rapport au placebo : différence de 4,04 mEq/l [3,36 - 4,73] après 4 jours et de 4,54 mEq/l [3,60 - 5,47] après 30 jours,  $p < 0,0001$ .

Dans l'étude de suivi en ouvert (SALTWATER), la natrémie observée dans les études SALT 1 et 2 a été maintenue.

Dans l'étude Gheorgiade et al., le nombre de patient avec une natrémie normalisée a été significativement plus important dans le groupe SAMSCA que dans le groupe restriction hydrique + placebo : 11 patients du groupe SAMSCA versus 3 dans le groupe restriction hydrique + placebo,  $p = 0,049$ . Compte-tenu du faible nombre de patients inclus et du nombre de perdus de vue, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude EVEREST, après un an de traitement, le pourcentage de patients avec un événement cardiovasculaire (hospitalisation pour IC ou mortalité cardiovasculaire) observé n'a pas été statistiquement différent entre les deux groupes : 42% (871/2072 patients) dans le groupe SAMSCA 30mg/j versus 40,2% (829/2061 patients) dans le groupe placebo, HR 1,04 [0,95 – 1,14], NS. De même, aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité toutes causes : 25,9% (537/2072 patients) dans le groupe SAMSCA 30mg/j versus 26,3% (543/2061 patients) dans le groupe placebo, HR 0,98 [0,87 – 1,11], NS.

Dans les études soumises au dossier, les patients avec SIADH représentaient environ 25% des patients inclus. L'efficacité de SAMSCA n'a donc été démontrée que dans un sous-groupe de patients présentant une hyponatrémie associée à une SIADH. De plus, les critères de jugement choisis (critères d'efficacité sur des paramètres biologiques) sont discutables et leurs résultats n'ont pas été confirmés par des données cliniques (absence d'efficacité en termes de morbi-mortalité). Par ailleurs, il persiste des incertitudes sur la tolérance de SAMSCA notamment sur le risque d'AVC ischémique et les risques neurologiques liés à une correction trop rapide de la natrémie chez les patients les plus sévères (natrémie  $< 120$  mEq/l) qui ont été exclus des études. Enfin, aucune étude versus comparateur actif, notamment la déméclocycline n'est actuellement disponible. Compte-tenu de ces différents points, l'interprétation des résultats observés dans les études et le positionnement de SAMSCA dans la stratégie thérapeutique sont délicats.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ( $>10\%$ ) avec SAMSCA ont été : constipation, sécheresse buccale, nausées, sensation de soif, vertiges, anémie, diarrhées, ascites, œdème périphérique, fatigue, infection urinaire, pneumonie, céphalées, hypotension.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le SIADH avec hyponatrémie chronique < 135 mEq/l et résistance à la restriction hydrique peut, dans les formes graves, mettre en jeu le pronostic vital.

SAMSCA est un médicament dont la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être précisée.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la déméclocycline (ALKONATREM).

#### *Intérêt de santé publique :*

La gravité du SIADH est variable. Le nombre de patients atteints d'un SIADH avec une hyponatrémie chronique et résistance à la restriction hydrique étant très restreint, le fardeau de santé publique induit par cette maladie est faible.

Il existe un besoin thérapeutique non couvert chez les patients symptomatiques et résistants à la restriction hydrique auquel SAMSCA apporte une réponse partielle. Ce besoin ne constitue pas, pour autant, un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu du tolvaptan une normalisation de la natrémie laquelle est supposée être accompagnée d'une disparition des signes cliniques associés.

A l'échelle populationnelle et en l'absence de démonstration portant sur des signes cliniques, l'impact attendu de SAMSCA sur la morbidité est difficilement quantifiable.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour SAMSCA

Le rapport efficacité / effets indésirables de SAMSCA est important.

Le service médical rendu par SAMSCA dans cette indication est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte-tenu de l'absence de données comparatives versus produit actif, des insuffisances méthodologiques des études fournies (choix des critères de jugement discutable, résultats dans un sous-groupe de patients) et des incertitudes en termes de tolérance, SAMSCA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant une hyponatrémie secondaire à un SIADH chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible. Néanmoins, SAMSCA représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>4, 5</sup>

Le SIADH est la conséquence d'un excès d'ADH d'origine neurohypophysaire ou ectopique. Ses causes sont tumorales, neurologiques, bronchopulmonaires et pharmacologiques.

Ce syndrome est responsable d'une hyponatrémie hypotonique à volume extracellulaire normal ou augmenté, associée à une natriurèse élevée ; L'hyponatrémie peut être aiguë ou chronique. Les complications les plus graves incluent le décès, les troubles neurologiques (convulsions, troubles de conscience).

<sup>4</sup> Heng et al. « Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique : diagnostic et prise en charge » Réanimation 15 (2006) 490-496

<sup>5</sup> Verbalis et al. « Hyponatremia Treatment guidelines 2007: Expert Panel Recommendations » The American Journal of Medicine (2007) Vol 120 (11A), S1-S21

La prise en charge dépend de la sévérité de l'hyponatrémie et de son délai d'apparition.

Le traitement du SIADH comporte deux volets :

- l'identification et le traitement de la cause ;
- la correction de l'hyponatrémie elle-même, qui doit être progressive.

Pour les SIADH, la restriction hydrique demeure le traitement de référence.

Si la restriction hydrique ne suffit pas à restaurer la natrémie, la déméclocycline, qui s'oppose aux effets tubulaires de l'AVP peut être proposée mais elle n'est efficace qu'après plusieurs semaines. Le lithium permet d'obtenir un résultat analogue mais au prix d'effets secondaires plus sévères. L'urée peut également être utilisée.

SAMSCA, antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine représente une alternative thérapeutique aux traitements médicamenteux actuellement disponibles, en particulier dans les hyponatrémies chroniques.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de SAMSCA est représentée par les patients hyponatrémiques (concentration sérique < 135 mEq/l) secondaire à un SIADH chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible.

Les données épidémiologiques existantes ne permettent pas d'estimer la population cible de cette spécialité. Selon les avis d'experts, la population cible des patients avec une natrémie < 135 mEq/l et une résistance ou une impossibilité de restriction hydrique serait comprise entre 1000 et 2000 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%