



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 octobre 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. CORTIMENT – Réévaluation de l'ASMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, tous les membres peuvent assister aux débats et aux votes.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un duo de [REDACTED] et [REDACTED] avec un rapport d'Hugues Blondon. Vous avez la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Il s'agit de la deuxième demande de réévaluation de CORTIMENT, à la demande du laboratoire, dans le traitement d'induction d'une rémission chez des patients adultes souffrant d'une rectocolite hémorragique active de forme légère à modérée pour laquelle un traitement par 5-ASA ne suffit pas.

CORTIMENT est une formule de budésonide à action locale sous forme de comprimés à libération prolongée recouverte d'un enrobage gastro-résistant avec technologie MMX permettant de libérer le principe actif au niveau du côlon.

Dans son avis d'inscription de janvier 2017, la Commission de la Transparence a accordé à CORTIMENT un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la rectocolite hémorragique.

Dans son avis de novembre 2018, suite à une première demande de réévaluation par le laboratoire portant sur les comparateurs cliniquement pertinents, la Commission a maintenu ses conclusions de l'avis précédent : les corticoïdes sont des comparateurs cliniquement pertinents de CORTIMENT. En effet, dans les dernières recommandations ECCO, les corticoïdes systémiques sont recommandés après échec des 5ASA dans la rectocolite légère à modérée.

Le laboratoire Ferring a fourni les résultats des deux études qui avaient été mentionnées dans l'avis d'inscription de 2017 : une étude de phase III comparative versus placebo chez des patients ayant une rectocolite hémorragique légère à modérée réfractaire à la mésalazine et une étude de cohorte observationnelle d'efficacité prospective non comparative chez des patients ayant une rectocolite hémorragique légère à modérée.

Dans la première étude comparative versus placebo portant sur 510 patients, le traitement par 5-ASA a été associé au traitement budésonide pendant les huit semaines. Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients en rémission clinique et endoscopique. La supériorité du budésonide par rapport au placebo en termes de proportion de patients atteignant la rémission clinique et endoscopique a été démontrée : 13 % versus 7,5 % avec un p à 0,049. La taille d'effet est modeste (différence de 5,5 %), la supériorité a été démontrée sur le critère composite comprenant la rémission clinique et endoscopique, mais n'est pas démontrée sur la rémission clinique seule (critère secondaire). L'efficacité et la tolérance ne sont pas documentées sur le long terme.

Dans l'étude observationnelle CORE PRACTICE, portant sur 378 patients, les prescriptions de CORTIMENT ont été conformes à l'AMM. Les patients avaient un âge moyen de 40 ans, 77 % étaient non-fumeurs et inclus pour une rectocolite hémorragique dont l'extension maximale était une colite gauche chez 40,7 % des patients, une pancolite chez 32,1 % d'entre eux, une rectosigmoïdite chez 13,5 % et une rectite chez 8,9 % d'entre eux. Peu de patients ont reçu un traitement antérieur par budésonide MMX, l'efficacité et la tolérance de la répétition des cures n'étaient pas évaluables. Le bénéfice clinique de budésonide MMX défini comme le pourcentage de patients ayant une diminution supérieure à 3 points du score UCDAI à la fin du traitement d'induction a été obtenu chez 60,1 % des patients avec une réduction médiane de 3 points UCDAI. Aucune comparaison avec un CCP n'est disponible.

Ces études apportent de nouveaux éléments d'efficacité, de tolérance et d'utilisation en pratique clinique courante. Le profil de tolérance de CORTIMENT évalué dans ces nouvelles études est similaire à celui évalué dans l'avis d'inscription.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse en réseau qui a comparé le profil de tolérance des corticoïdes oraux systémiques, du budésonide, de la béclo méthasone et du placebo. Moins d'effets indésirables cortico-induits sous budésonide ont été observés que sous corticoïdes systémiques. La proportion d'effets indésirables sévères et d'arrêt du traitement n'a pas été différente entre les traitements comparateurs.

Cependant, la portée de ces résultats est limitée en l'absence d'étude de comparaison directe entre le budésonide MMX et un traitement actif, les corticoïdes d'action systémique, sachant que la Commission regrettait l'absence de ces données comparatives dans ses avis précédents de janvier 2017 et de novembre 2018.

Pour l'étude comparative, nous avons contacté le laboratoire afin d'obtenir des résultats plus détaillés, dont l'intervalle de confiance pour le critère de jugement principal. Seule la publication est disponible, le rapport d'étude n'est pas disponible. M. Blondon nous a indiqué qu'il y a un décalage sur le critère de jugement principal entre le site ClinicalTrials.gov où le critère de jugement principal était le taux de rémission clinique (non significatif) alors que, dans la publication, le critère de jugement principal est un critère composite qui inclut à la fois le taux de rémission clinique et endoscopique (et ce résultat est significatif). Pour la rédaction du document préparatoire, nous nous sommes basés sur les données fournies par le laboratoire en phase avec la publication de l'étude.

Le laboratoire Ferring demande un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge de la rectocolite hémorragique d'environ 15 000 patients.

Pour ce dossier, il y a une contribution patients et nous avons sollicité l'expertise du docteur Hugues Blondon dont le rapport vous a été transmis.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente. - Merci. Hugues, tu as la parole.

M. le D^r BLONDON.- Je vous rappelle que la rectocolite hémorragique est une infection chronique qui évolue par poussées et qui est responsable de symptômes très invalidants, diarrhées sanglantes, douleurs abdominales pouvant évoluer vers des formes graves avec un retentissement systémique pouvant entraîner la nécessité de colectomies.

Le traitement des poussées légères à modérées passe par les médicaments de la famille des 5-ASA par voie orale et/ou locale. En cas d'échec, le traitement de référence est très clairement la corticothérapie systémique à faible dose pour une courte durée.

En cas de poussées plus rapprochées ou de corticodépendance ou de corticorésistance, ce qui est rare, nous sommes amenés à utiliser soit des immunosuppresseurs soit des anti-TNF alpha.

Le CORTIMENT est un nouveau traitement dans cette affection. C'est du budésônide avec un enrobage qui permet une délivrance topique au niveau du côlon, ce qui est une grosse difficulté pour cette affection. Comme vous le savez, elle est maximum au niveau du rectum et elle remonte plus ou moins haut sur le côlon. Le côté difficile pour la générique est d'avoir une dose suffisante de traitement pris per os qui arrive jusqu'au bout du bout. C'est important pour le contrôle symptomatique.

Le budésônide n'est pas un traitement local, car il y a une absorption complète par le tube digestif. Il est réputé avoir un effet de premier passage hépatique très important, d'environ 90 % en moyenne, mais il n'est pas totalement dépourvu d'effets systémiques. D'ailleurs, dans les études, nous voyons que la cortisolémie matinale baisse chez les patients sous ce type de médicament. Il y a quand même un petit effet systémique.

Ce traitement a déjà été évalué par la Commission de la Transparence comme cela a été dit en 2017 dans l'indication en deuxième intention après échec des 5-ASA et avec une revendication du laboratoire de se positionner comme un palier supplémentaire avant la corticothérapie systémique en invoquant des effets secondaires potentiellement moindres. C'est le point important que nous allons voir.

La Commission avait accordé, sur la base de deux études CORE 1 et CORE 2 contre placebo, un SMR important, mais regrettait l'absence de comparaison au comparateur pertinent, qui est la corticothérapie systémique qui est le traitement de référence.

La firme avait contesté ce comparateur une première fois. Et faute d'éléments supplémentaires, cette demande avait été rejetée en 2018.

Le laboratoire revient avec une demande de nouveau que le comparateur ne soit pas la corticothérapie systémique et une revendication d'une ASMR IV plutôt que d'une ASMR V. Il apporte l'étude qui a été décrite, l'étude CONTRIBUTE en appui de ses revendications.

CONTRIBUTE n'est pas une étude contre corticothérapie. C'est de nouveau une étude contre placebo, mais cela correspond à une demande de la Commission de la Transparence, qui était que l'on puisse maintenir les 5-ASA chez des patients réputés résistants. Tous les patients du

bras placebo et du bras expérimental ont une poursuite du 5-ASA, malgré la notion d'échec de ce traitement.

Les critères de jugement ont été assez classiques. C'est le score UCADI qui comprend à la fois un score clinique (le nombre de selles, les rectorragies), un score endoscopie (aspect de la muqueuse) et une évaluation globale par le médecin sur l'activité de la maladie. Le traitement a été évalué, ce qui est habituel, sur huit semaines.

Le critère principal de jugement rapporté par la firme et rapporté dans l'étude publiée est un critère composite qui comprend trois datas du score UCADI, qui sont les datas cliniques et la data endoscopique. Sur ce critère de jugement principal, il y a un bénéfice au mieux marginal, puisque la différence entre le placebo, comme nous l'avons dit, en chiffre absolu, c'est 5 % (13 % versus 7,5 %), avec un p revendiqué comme significatif à 0,049, mais comme cela a été dit, nous n'avons pas les intervalles de confiance, ce qui interroge.

Quant aux critères secondaires rapportés par la firme, qui sont notamment l'efficacité clinique, il n'y a aucune différence en termes de bénéfice clinique par rapport au placebo. C'est 23,24 % de réponse à huit semaines.

Il y a quelques biais dans l'étude, notamment le fait que la résistance au 5-ASA ne peut pas être forcément affirmée pour tous les patients. Certains patients ont eu des doses de 5-ASA trop faibles ou des durées d'évaluation trop courtes (inférieure à quatre semaines) pour juger de la non-réponse au 5-ASA. Il se trouve qu'il y a un déséquilibre en faveur du groupe expérimental par rapport à ces datas.

Il y a un élément qui m'a interpellé, qui ne figure pas dans mon rapport, puisque j'ai regardé hier soir clinical trial pour voir les résultats rapportés de l'étude. Il se trouve que le critère de jugement principal de l'étude était, en fait, la réponse clinique seule qui est présentée comme un critère secondaire dans le papier. À l'inverse, l'un des nombreux critères secondaires de l'étude est présenté dans le papier comme étant le critère principal, et c'est celui qui est à la limite de la significativité.

Enfin, il y a eu des études de qualité de vie qui sont rapportées dans clinical trial et qui ne sont pas rapportées dans le papier.

Au vu de cette étude et des deux précédentes, il est difficile de positionner le CORTIMENT dans la stratégie. En pratique clinique, quand les patients sont résistants au 5-ASA, on ne leur donne pas de placebo, mais une corticothérapie. La corticothérapie systémique, à dose relativement modérée pendant une courte durée (huit semaines en général), marche très bien en pratique clinique avec un taux de non-réponse extrêmement faible, mais que je ne peux pas détailler, puisque c'est un traitement tellement validé de façon ancienne que les datas datent de 1962. Un essai de Truelove publié dans le *BMJ* avec une méthodologie remarquable pour l'époque montre un taux de réponse de 80 % à deux semaines, et non pas huit semaines (la réponse est rapide). Cela correspond à l'expérience clinique que nous avons.

Est-ce que CORTIMENT pourrait avoir une place avant la corticothérapie du fait d'effets secondaires potentiellement moindres, notamment en termes d'imprégnation cortisonique ? Cela demande à être démontré. L'imprégnation cortisonique existe aussi pour le CORTIMENT, même si elle est faible.

De plus, tous les patients chez qui le traitement n'a pas été efficace vont avoir après une corticothérapie systémique. Ces patients sont nombreux et on pourrait presque dire que pour eux, il y a la double peine à prendre en compte dans l'évaluation. Enfin, si la différence en termes d'efficacité par rapport au placebo est de 5 %, cela veut dire que 9 patients sur 10 ne répondent pas et sont donc exposés à une poursuite des symptômes pendant la durée du traitement. Si nous considérons que les diarrhées sanglantes et les douleurs abdominales sont des effets secondaires du traitement, cela doit clairement être mis en balance avec le bénéfice putatif en termes d'imprégnation cortisonique.

Par ailleurs, nous pouvons nous poser, compte tenu de la très faible efficacité, si elle existe, montrée par les études, la question d'une perte de chance éventuelle de sous-traiter les patients, car il y a un risque évolutif des rectocolites hémorragiques vers des formes plus graves quand elles sont sous-traitées.

Pour conclure de tout cela, à mon sens, je propose clairement le maintien de la corticothérapie systémique comme comparateur pertinent du CORTIMENT tant que cette comparaison n'aura pas été faite. Par ailleurs, compte tenu des données que vient de nous apporter la firme et de l'étude CONTRIBUTE que l'on vous a décrite, de l'effet mineur et méthodologiquement discutable du CORTIMENT par rapport au placebo, je recommanderais de dégrader le SMR qui était important. Je pense que l'on peut difficilement rendre un SMR insuffisant, puisque les deux premières études montraient quand même un petit effet, mais je recommanderais volontiers un SMR faible et bien sûr une ASMR V en l'absence de place claire dans la stratégie.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente - Merci Hugues. Il y a une contribution de patients. Jean-Pierre, tu en fais état.

M. Le P^r THIERRY - C'est une contribution de l'association François Aupetit qui représente les malades de Crohn et RCH. C'est un plaidoyer pour que le CORTIMENT soit introduit comme palier.

Une des raisons, ce sont les effets secondaires mal tolérés de la corticothérapie systémique et de la corticothérapie par voie locale. Ils l'appellent la double peine. Il n'y a pas d'expérience en France, puisque ce médicament n'est pas prescrit. Néanmoins, un des arguments qui est introduit, c'est une étude du *New England* de 1994 qui conclurait sur l'efficacité du budésonide dans les poussées de Crohn iléo-colique droit. Il y a une question de deux poids deux mesures entre la prise en charge des Crohn dans cette indication et le RCH qui est peut-être moins pris en charge.

Il faut retenir que la FA milite pour un palier permettant de retarder le passage à la corticothérapie systémique notamment prolongée.

M. le D^r BLONDON.- Il y a une forme de budésonide enrobé à délivrance non pas distale, mais iléo-colique qui a été développée dans la maladie de Crohn. C'est un palier supplémentaire sur la base d'une étude de 94 comparant le médicament à la corticothérapie systémique, car dans la maladie de Crohn, la stratégie thérapeutique est à peu près similaire. Comparant le budésonide enrobé à la corticothérapie systémique, cette étude avait montré une efficacité statistiquement un peu inférieure du médicament expérimental par rapport à la corticothérapie, mais une évaluation de la balance bénéfice/risque avait fait qu'il a pu être considéré comme étant un palier supplémentaire.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Il est sûr que le budésonide est utilisé assez fréquemment dans le Crohn comme dans l'hépatite chronique auto-immune. Les cliniciens ont largement l'expérience des effets secondaires de la corticothérapie moindre, notamment tous les effets de type gonflement, pas seulement cosmétique, mais des gens généralement jeunes qui tiennent à ce problème. C'est une chose.

Est-ce que nous pourrions interviewer la firme pour connaître le changement de critère principal dans l'étude ? Cela me concerne un peu. Y a-t-il eu des amendements au protocole ? Est-ce que tout cela a été éclairci ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons essayé d'obtenir de ces informations. Nous n'avons pas d'autres informations que celles présentées par [REDACTED], à savoir : pas de rapport d'étude, une publication et la présentation faite par le laboratoire. Nous avons noté que la présentation du laboratoire était conforme à la publication de l'étude, mais comme l'a souligné Hugues Blondon, le choix du critère principal est important. Nous nous référons à ce qui a été déclaré dans la base de données (c'est l'objectif de cette base), il y a un critère principal dont la significativité n'est pas obtenue. Cela change complètement l'interprétation de l'étude. Nous ne sommes plus sur une quantité d'effet marginale, nous sommes sur une étude qui n'est pas concluante.

Nous avons été prudents, car nous avons une publication et nous ne pouvons pas exclure le fait qu'il y ait un amendement au protocole. Nous n'avons pas de confirmation de ce changement.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- C'est publié dans un journal avec un comité de lecture. C'est un journal relativement exigeant. Avant d'affirmer qu'il y a eu un changement entre les deux, il faudrait avoir des éclaircissements supplémentaires.

Y a-t-il des commentaires ?

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question pour Hugues. Je comprends que l'accessibilité du budésonide est différente entre le grêle et le rectum. Nous, nous utilisons le budésonide dans l'asthme en traitement local.

Y a-t-il de la corticothérapie locale administrée par lavement ou par suppositoire ?

M. le D^r BLONDON.- C'est dans l'arsenal thérapeutique en lavement.

M. le D^r KOUZAN.- Et en suppositoire ?

M. le D^r BLONDON.- Non, il y a des mousses, des lavements.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'ai un commentaire. Le laboratoire s'arc-boute sur le fait que les glucocorticoïdes systémiques ne sont pas des comparateurs. Donc, on ne dispose pas d'étude versus les corticoïdes habituels. Nous ne pouvons pas nous prononcer. Ce qui m'interpelle, c'est la possibilité d'une perte de chance. Tant que nous n'aurons pas l'étude versus glucocorticoïdes systémiques, nous n'aurons pas de conclusion permettant de placer ce médicament dans la stratégie thérapeutique. La notion de perte de chance me gêne beaucoup. C'est vraiment une étude versus glucocorticoïde qu'il nous faudrait.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Tu as raison sur le plan formel, mais l'expérience des cliniciens montre que c'est une corticothérapie.

M. le P^r NIAUDET.- Ce qui est aussi choquant est que le laboratoire ne justifie pas absolument pas le fait de faire un groupe placebo dans une maladie où il y a eu un échec thérapeutique. Comment peuvent-ils justifier le comparateur placebo ?

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Pas de réponse.

Autre question ou commentaire ?

Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR IV.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je ne comprends pas l'argument selon lequel il ne faudrait pas voter un SMR insuffisant. Tu as mentionné les petites études d'efficacité initiales. En quoi cela justifie ?

M. le D^r BLONDON.- Nous aurons uniquement cette étude, ce serait clairement pour ma part un SMR insuffisant. Nous avons voté par le passé sur la base de deux autres études sur un SMR important. Il me semble difficile de se dédire après l'évaluation des deux autres études CORE 1 et CORE 2 que je n'ai pas analysées en détail.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Entre important et insuffisant, il y a quelques paliers.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a deux études, contre placebo certes, mais qui aboutissaient à une démonstration d'efficacité et une pertinence clinique qui n'était pas discutée, mais une taille d'effet qui était modeste. On a une troisième étude qui n'est pas très concluante. À la décharge, le choix du critère de jugement est peut-être assez strict. C'était peut-être plus difficile de l'atteindre. C'est un argument qu'ils mettent en avant.

Je rappelle la place que la Commission avait accordée au produit dans la stratégie thérapeutique. Je relis. Elle était assez bien positionnée.

CORTIMENT, corticoïde d'action locale, est un traitement d'induction de la rémission des formes légères à modérées. Il se situe en deuxième intention après optimisation d'un traitement par 5-

ASA avant la corticothérapie d'action systémique. Il pourrait diminuer le recours à la corticothérapie d'action systémique, en particulier les complications qui lui sont liées. Il est particulièrement utile en cas de contre-indication ou d'intolérance à la corticothérapie d'action systémique et chez les patients la refusant. Il n'y a pas de place dans le traitement d'entretien. En revanche, compte tenu de son efficacité modeste, une corticothérapie systémique plus efficace, mais moins bien tolérée devra être envisagée d'emblée, sans recours au palier supplémentaire représenté par CORTIMENT, en cas d'aggravation de la maladie ou de signes cliniques ne permettant pas de retarder le recours aux corticoïdes d'action systémique.

Je trouve que cette stratégie évite des pertes de chance, mais cela doit être mis en œuvre.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Dans la stratégie adoptée, c'était réservé aux formes faibles et modérées. Nous pourrions reprendre ces arguments. L'effet de la corticothérapie n'est pas non plus clairement chiffré.

M. le P^r THIERRY.- Vu le fardeau de la maladie, nous pouvons imaginer que les patients ne vont pas retarder la corticothérapie si le palier ne marche pas.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Les patients atteints de sarcoidose connaissent parfaitement leur maladie et sont très demandeurs de traitement et de modification des traitements.

M. le D^r BLONDON.- Il y a aussi un élément qui n'est pas pris en compte : la rapidité de résolution des symptômes. Pour les patients, c'est essentiel. Entre la corticothérapie systémique qui a un effet très rapide et ces traitements qui ont un effet lent, la différence est importante.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Sans autre question ou commentaire, vous êtes d'accord pour voter ?

(Réponse positive)

La firme demande un SMR important et un ASMR IV.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 2 voix

SMR faible : 15 voix

SMR insuffisant : 2 voix

Ils demandent un ASMR IV, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Avant d'adopter l'avis, la Commission souhaite la réponse du laboratoire sur la modification du critère principal de l'étude. C'est important.

M. le D^r BLONDON.- Faut-il voter sur la demande du comparateur, que les corticoïdes ne soient pas le comparateur, ou est-ce qu'on ne doit pas voter dessus ?

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Nous l'avons déjà écrit.

[REDACTED], pour la HAS.- Et dans le document préparatoire, nous avons repris la stratégie qui va bien.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il y a eu une évaluation spécifique sur ce point. Nous avons déjà tranché. Nous n'avons pas besoin de revenir.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Il serait intéressant que les spécialistes nous donnent des chiffres de l'efficacité de la corticothérapie par voie générale en fonction de la gravité de la maladie. On dit que c'est efficace, mais on ne dit pas combien.

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

