

Décision n°2022.0434/DC/SEM du 17 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 novembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2021.0245 du 4 novembre 2021 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France reçue le 1^{er} août 2022 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 9 août 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 29 août 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 8 septembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 novembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 4 novembre 2021 à la spécialité KEYTRUDA du laboratoire MSD France dans l'indication « en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS = 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce, précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 novembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****pembrolizumab****KEYTRUDA 25 mg/ml, solution
à diluer pour perfusion,****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022**

- Cancer du sein
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :
« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique »

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Indication	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Données issues du PUT-RD	4
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	9
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	9
5.2	Existence de traitements appropriés	9
5.3	Mise en œuvre du traitement	10
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
6.	Conclusions de la Commission	11
7.	Recommandation de la Commission	11
8.	Informations administratives et réglementaires	11

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament KEYTRUDA (pembrolizumab) anti-PD-L1 a obtenu une AMM centralisée pour cette indication le 19 octobre 2021.

Suite à la décision d'autorisation d'accès précoce de la HAS en date du 4 novembre 2021, et conformément à son engagement de recueil de données dans le cadre du PUT-RD, le laboratoire a rédigé un premier rapport de synthèse couvrant la période du 5 novembre 2021 au 3 mai 2022 (selon la périodicité de 8 mois définie dans le PUT-RD).

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce post-AMM, a démarré le 05/11/2021 (i.e. date de mise en ligne de la plateforme de demande d'accès au traitement et de collecte de données).

Pour rappel, la Commission de la transparence a évalué cette indication le 6 avril 2022 et a attribué à cette spécialité un service médical rendu important et une amélioration du service médical modérée (ASMR III).

2. Indication

➔ **Indication concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce**

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. »

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Données issues du PUT-RD

Ce résumé couvre la 1^{ère} période de l'AP du 5 novembre 2021 (i.e. date de mise en ligne de la plateforme de demande d'accès au traitement et de collecte de données) et le 3 mai 2022 (i.e. date du 1^{er} gel de base).

Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, le laboratoire a reçu des demandes d'accès à pembrolizumab en association à la chimiothérapie pour 254 patients.

Parmi ces demandes, 221 ont été approuvées et 33 ont été refusées pour les motifs suivants : 3 (9%) demandes ont été refusées car les patients ne répondaient pas aux critères d'éligibilité au traitement et 30 n'ont pas pu être approuvées au moment du gel de base dont 23 (70%) car la demande n'était pas complète et 7 (21%) n'ont pas pu être approuvées parce que la demande n'était pas doublement signée par le médecin et le pharmacien comme cela est requis par les autorités.

Parmi les 221 patients avec une demande approuvée, deux patients n'ont jamais débuté le traitement. Pour ces 2 patients, la fin de traitement a été documentée avec la mention « jamais traité » et aucun formulaire d'initiation au traitement n'a été rempli.

Au cours du suivi, le laboratoire a reçu les données d'initiation pour 64 patients (35%)¹. Les données périodiques de suivi (tous les 3 mois) ont été documentées pour 32 patients² (durée médiane de suivi (IQR) : 79,5 jours (41,0 – 101,5)). Pour augmenter ce taux, un rappel automatique a été envoyé au prescripteur via la plateforme électronique 14 jours après la demande d'accès, et des appels de suivi ont été effectués (généralement aux pharmaciens lorsqu'ils ont renseigné leurs coordonnées téléphoniques).

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales et médicales des patients porte sur un total de 221 patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 , qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique et pour lesquelles une demande d'accès au traitement a été autorisée.

Au total,

- La majorité des patients est de sexe féminin (n= 220, 99,5%)
- L'âge médian est de 57 ans (interquartile de 47 à 68 ans)
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients est de $26,3 \pm 5,4$. La répartition des patients selon les classes d'IMC montre que 94 patients (42,7%) ont un IMC normal, 70 (31,8%) sont en surpoids et 50 (22,7%) sont obèses.

¹ Pour estimer le nombre théorique de formulaires d'initiation attendus :

- Il a d'abord été calculé le nombre moyen de jours entre la demande d'accès et l'initiation pour les 64 patients ayant initié le traitement ;
- Il a ensuite été simulé les dates prévues pour tous les patients comme suit :

$$\text{Date d'initiation prévue} = \text{date de la demande} + (\text{moyenne du nombre de jours entre la demande et l'initiation} + 1 \text{ écart-type})$$

Avec cette projection, 185 formulaires d'initiation devaient être complétés. Le taux de complétion est ainsi estimé à 35% (64/185).

² Pour estimer le nombre théorique de formulaires de suivi attendus :

- La date prévue a été calculée comme suit :

- Suivi 1 date prévue = date d'initiation prévue + 3 mois
- Suivi 2 date prévue = date d'initiation prévue + 6 mois
- Suivi 3 date prévue = date d'initiation prévue + 9 mois

Le nombre de formulaires d'initiation théoriquement attendus ainsi que ceux reçus pour chaque phase du programme d'accès anticipé sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

	Initiation	Suivi - 1	Suivi - 2	Suivi - 3	Suivi - 4	Suivi - 5
Formulaires attendus*	185	26	0	0	0	0
Formulaires remplis (%)	64 (3à 5 %)	32** (-%)	12** (-%)	7** (-%)	6** (-%)	2** (-%)

* Nombre de formulaires théoriquement attendus en fonction de la date de la demande.

** Les centres de prescription ont envoyé un suivi à chaque cycle de chimiothérapie au lieu de 3 mois

Certains prescripteurs ont envoyé un suivi après un cycle de traitement au lieu de tous les 3 mois, et certains des patients ont des dates de suivi manquantes. Cela empêche une reclassification correcte des dates de suivi à M3. Depuis le 3 mai (après le 1^{er} gel de base), pour pallier cette situation, plusieurs demandes ont été envoyées via la plateforme aux centres responsables de la saisie des données.

Caractéristiques de la maladie

Parmi ces 221 patients,

- Le délai médian entre la date du diagnostic primaire de cancer de sein triple négatif et la date de demande d'accès au traitement varie en fonction du stade de la maladie : 18,0 (17,0 – 28,0) mois pour les patients au stade inopérable localement récurrent, 1,0 (1,0 – 4,0) mois pour les patients au stade métastatique de novo, et 23,0 (10,0 – 38,0) mois pour les patients au stade métastatique récurrent. Le stade de la maladie est métastatique dans 92,3% (n=204) des situations (métastatique de novo (n=98, 44,3%) ; rechute métastatique (n=106, 48%)) ; 7,7% des patients (n=17) sont en rechute locale inopérable ;
- Les principales localisations métastatiques sont situées au niveau des ganglions lymphatiques (n=132, 64,7%), du poumon (n=84, 41,2%) et des os (n=65, 31,9%) ;
- La majorité des patientes est ménopausée (n=162, 73,3%) ;
- Le score de performance ECOG est principalement entre 0 (n=149, 67,4%) et 1 (n=64, 29%) ; 8 patients (3,6%) présentent un score ≥ 2 ;
- La mutation du gène BRCA 1-2 a été recherchée chez 100 patients (45,2%), et identifiée chez 12 patients (5,4%) ;
- Les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS entre 10 et 29 chez 63,8% (n=141) des patients dont 41,6% (n=92) avec un CPS compris entre 10 et 19 et 22,2% (n=49) avec un CPS compris entre 20 et 29. 35 patients (15,8%) avaient une tumeur avec un CPS ≥ 50 ;
- Une majorité de patients (57,0% (n=126)) a initié pembrolizumab après un premier traitement pour le cancer du sein à un stade plus précoce de la maladie (i.e. en situation (néo)-adjuvante) ;
- Les antécédents familiaux de cancer du sein sont retrouvés chez 51 patients (23,1 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Les 161 prescripteurs de KEYTRUDA dans le cadre de cet accès précoce, sont des oncologues médicaux pour 94,4% (n=152) d'entre eux.

Leur lieu d'exercice se répartit ainsi³ :

- 40,4% de centres de soins de courtes durées ;
- 25% de centre hospitalier ;
- 20,2% de centres de lutte contre le cancer ;
- 13,5% d'hôpitaux régionaux ;
- 1% de centres liés au service de santé des armées.

Les régions de France les plus représentées en nombre d'établissements dans cet accès précoce sont l'Auvergne-Rhône-Alpes (14 hôpitaux) suivies des Hauts-de-France (13 hôpitaux). A l'inverse, les régions les moins représentées sont Pays-de-la-Loire (3), Bourgogne-Franche-Comté (3) et La Réunion (1).

Conditions d'utilisation du médicament

La quasi-totalité des patients (219/221; 99,1%) se sont vus prescrire pembrolizumab à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines. Seuls deux patients (0,9%) se sont vu prescrire pembrolizumab à la posologie de 400 mg toutes les 6 semaines.

³ Dénomination issue du ministère des Solidarités et de la Santé : <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/finess-extraction-du-fichier-des-etablissements/>.

A l'instauration du traitement, parmi les 64 patients avec un formulaire rempli par le centre, aucun changement de dose concernant pembrolizumab n'a été rapporté (n = 63, 1 manquant).

En ce qui concerne la chimiothérapie associée à pembrolizumab, tous les patients avec l'information documentée (n=217) ont reçu une prescription de pembrolizumab en association au paclitaxel ou à l'association carboplatine + gemcitabine :

- Pour 89,9% (n=195) des patients, selon la posologie utilisée dans l'essai KEYNOTE-355 :
- Paclitaxel 90 mg / m² les jours 1, 8 et 15 tous les 28 jours (n=99, 45,6%),
- L'association gemcitabine 1000 mg / m² et carboplatine aux jours 1 et 8, tous les 21 jours (n=96, 44,2%).
- Pour 10,1% (n=22) des patients, selon des posologies différentes de celles utilisées dans l'essai KEYNOTE-355. Cela concerne 10 patients (4,6%) pour paclitaxel et 12 patients (5,5%) pour l'association carboplatine + gemcitabine.

Un traitement concomitant par corticostéroïdes a été rapporté chez 19 (8,6%) patients lors de la demande d'accès, 8 (12,9%) patients lors de l'initiation du traitement, et 3 (9,4%) patients lors du suivi.

Arrêt de traitement (temporaire ou définitif) :

Sur la période concernée, 3 patients ont temporairement arrêté le traitement (soit 9,4% parmi 32 patients avec une fiche de suivi complétée). La durée médiane de l'interruption temporaire a été de 7 jours (interquartile de 3,5 à 18 jours). Le motif d'interruption temporaire disponible pour 1 patient (1/3, 33%) est le suivant :

- Autre raison (ni survenue d'un effet indésirable, ni patient perdu de vue) : Cytolyse hépatique (n = 1)

A la date du gel de base, 5 patients ayant définitivement arrêté KEYTRUDA. Les raisons d'arrêt définitif sont les suivantes :

- Progression de la maladie (n=3)
- Décès (n=2)

Le tableau 1 résume les données pour les patients décédés (n=2).

Tableau 1 : Données concernant les patients décédés (n=2)

Patient ID	Âge (années)	Genre	Cause du décès	Chronologie avec traitement
221	67	Femme	Progression de la maladie	Entre la première (initiation) et la deuxième administration de KEYTRUDA
1001	84	Femme	Retrouvée décédée (sans cause identifiée) Non lié à KEYTRUDA	Entre la deuxième et la troisième administration de KEYTRUDA

Deux des cinq patients qui ont arrêté définitivement le traitement ont reçu une prescription de traitement ultérieur par sacituzumab govitecan- (TRODELVY).

Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période concernée, un cas grave lié à KEYTRUDA a été rapporté et aucun cas lié d'évolution fatale.

Tableau 2 : Nombre de cas lié

Nombre de cas lié	Nombre de cas lié grave	Nombre de cas lié d'évolution fatale
1	1	0

Tableau 3 : nombre d'effets indésirables présentés par système organe gravité et caractère attendu/inattendu.

Nombre d'effets indésirables présentés par système organe, gravité et caractère attendu/inattendu SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles hépatobiliaires						
Cholestase	0	1	0	0	0	1
Cytolyse hépatique	0	1	0	0	0	1
TOTAL	0	2	0	0	0	2

Aucune situation particulière (erreur médicamenteuse, abus, surdosage, mésusage, interactions médicamenteuses, etc.) n'a été rapportée.

Conclusion

Depuis le début de la commercialisation de KEYTRUDA dans le cadre de l'accès précoce post-AMM (5 novembre 2021) et au cours de la période concernée (jusqu'au 3 mai 2022), KEYTRUDA en association à une chimiothérapie est prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, le mode d'administration et les contre-indications énoncées dans le Résumé des caractéristiques du produit, et en particulier avec le protocole prévu dans l'essai KEYNOTE-355.

Les caractéristiques des patients sont cohérentes avec celles des patients inclus dans l'essai clinique international KEYNOTE-355 (CPS $\geq$ 10) et celles des patients de la cohorte française ESME (quelle que soit l'expression de PD-L1), avec toutefois une proportion plus élevée de patients au stade métastatique de novo. De ce fait, aucune variabilité de l'effet du traitement ne peut être attendue sur la base des caractéristiques des patients dans cette analyse et ces résultats ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de la Commission de la Transparence du 6 avril 2022.

Sur la période, un cas de pharmacovigilance grave considéré comme lié au traitement a été rapporté et aucun cas lié d'évolution fatale.

Ces résultats seront complétés par une analyse finale des données collectées jusqu'à la fin de l'accès précoce (i.e. date de publication du prix et du remboursement au Journal officiel).

5. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

5.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 4 novembre 2021).

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare ou invalidante.

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 04 novembre 2021, les recommandations européennes de l'ESMO⁴ et américaines du NCCN⁵ préconisent la détermination de l'expression PD-L1 d'emblée chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif. Chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 , pembrolizumab en association à une chimiothérapie est recommandé.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 04 novembre 2021, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

Compte tenu de l'efficacité limitée de la chimiothérapie avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes, il n'existe pas de traitements appropriés en alternative à KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

→ Conclusion

Depuis la décision de la HAS en date du 04 novembre 2021, il n'existe pas de traitements appropriés.

⁴ ESMO. Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. 2021.

⁵ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Version 4. 2022

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 04 novembre 2021, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

KEYTRUDA (pembrolizumab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité ou de sa sécurité.

5.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

5.5.1 Modalité de prise en charge

KEYTRUDA (pembrolizumab) représente une nouvelle option de traitement qui est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision de la HAS en date du 04 novembre 2021, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique. Les données du suivi issues du PUT-RD sont mentionnées dans le chapitre 4.

5.5.3 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 04 novembre 2021, aucune nouvelle étude dans le cancer du sein n'a été débutée par le laboratoire.

5.5.4 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité notamment en termes de gain en survie globale.

X Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante

X Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, KEYTRUDA (pembrolizumab) demeure présumé innovant.

6. Conclusions de la Commission

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

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante ;
- Il n'existe toujours pas de traitements appropriés dans l'indication considérée.
- La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication considérée.

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

7. Recommandation de la Commission

La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 09 septembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 09 novembre 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Les Tripettes)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)
Exploitant et le cas échéant mandataire	Laboratoire MSD FRANCE

AMM	Accès précoce post-AMM : 04 novembre 2021 Date AMM (centralisée) pour l'extension d'indication : 19 octobre 2021 PGR
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L01FF02 (pembrolizumab)

KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion,, 9 novembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr