HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 décembre 2006

PREOTACT 100 µg

2 cartouches bicompartimentées en verre de 1,61 mg et de 1,13 ml : 376 154.4

6 cartouches bicompartimentées en verre de 1,61 mg et de 1,13 ml : 376 155.0

Laboratoires NYCOMED FRANCE SAS

Date de l'AMM : 24 avril 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hormone parathyroïdienne humaine recombinante

1.2. Originalité

PREOTACT contient de l'hormone parathyroïdienne humaine recombinante, identique à la parathormone (PTH) endogène humaine.

La PTH stimule la formation osseuse par effet direct sur les ostéoblastes, et indirectement en augmentant l'absorption intestinale de calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion de phosphates par le rein.

1.3. Indication

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à haut risque de fracture. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

1.4. Posologie

La posologie recommandée de PREOTACT est de 100 microgrammes d'hormone parathyroïdienne administrés une fois par jour par injection sous-cutanée dans l'abdomen.

Les patientes doivent être formées aux techniques d'injection. Un manuel d'utilisation est disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo PREOTACT. Le stylo n'est pas fourni dans le conditionnement contenant les cartouches.

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Une durée maximale de traitement de 24 mois est recommandée.

A l'issue du traitement par PREOTACT, les patientes peuvent être traitées en relais par un bisphosphonate pour continuer d'augmenter la densité minérale osseuse.

Populations particulières :

- Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance à la créatinine de 30 à 80 ml/min). Aucune donnée n'est disponible chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère. En conséquence, PREOTACT ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère.

- Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (score total de 7 à 9 sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère. En conséquence, PREOTACT ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère.

- Enfants et adolescents :

La sécurité et l'efficacité de PREOTACT n'ont pas été démontrées chez les patientes de moins de 18 ans. PREOTACT ne doit pas être utilisé chez des enfants ou des jeunes adultes.

- Personnes âgées :

Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire.

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

H : hormones systémiques
05 : médicaments de l'équilibre calcique
A : hormones parathyroïdiennes
A : hormones parathyroïdiennes
03 : hormone parathyroïdienne rhPTH (1-84)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Une seule spécialité contenant de l'hormone parathyroïdienne est actuellement indiquée dans le traitement de l'ostéoporose : FORSTEO – tériparatide.

FORSTEO est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose avérée et n'est remboursé qu'en cas d'ostéoporose compliquée d'au moins deux fractures vertébrales.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, on distingue :

- Bisphosphonates
- Voie orale
- DIDRONEL 400 mg comprimé et ses génériques (étidronate)
- ACTONEL 5 mg et 35 mg comprimé (risédronate)
- FOSAMAX 10 mg, 70 mg comprimé et les autres spécialités à base d'alendronate 10 mg et 70 mg, FOSAVANCE comprimé (alendronate ou association alendronate + vitamine D)
- BONVIVA 150 mg et 2,5 mg comprimé (ibandronate)
- Voie IV
- BONVIVA 3mg/3 mois IV (ibandronate)
- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène),
- PROTELOS (ranélate de strontium)

Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité de PREOTACT dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique repose sur :

- une étude pivot de 18 mois versus placebo (étude TOP) suivie d'une extension ouverte de 18 mois (étude OLES).
- deux études complémentaires ayant évalué plusieurs schémas d'administration : études PaTH et POWER
- une étude publiée Rittmaster qui ne sera pas détaillée en raison du faible effectif de patientes ayant reçu PREOTACT à la posologie de l'AMM.

Le laboratoire a aussi proposé une comparaison indirecte versus FORSTEO.

- **Etude TOP (non publiée)**

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle ayant évalué l'efficacité de 18 mois de traitement par PREOTACT sur l'incidence des nouvelles fractures vertébrales chez 2532 patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

Le protocole prévoyait une durée de traitement de 36 mois. Toutefois en raison de la publication de données sur l'ostéosarcome chez le rat, l'étude a été ramenée à 18 mois avec une période de suivi en ouvert de 18 mois (étude OLES)

Critères d'inclusion :

Femmes ménopausées depuis au moins 1 an, âgées d'au moins 45 ans :

- si âge compris entre 45 et 54 ans un T score lombaire ≤ -3 ou $\leq -2,5$ avec au moins une fracture vertébrale prévalente.
- si âge ≥ 55 ans un T score $\leq -2,5$, ou ≤ -2 avec au moins une fracture prévalente à l'inclusion.

Critère principal d'évaluation : incidence des nouvelles et/ou aggravation des fractures vertébrales évaluées par la radiographie à 18 mois.

Critères secondaires :

- Incidence des fractures vertébrales à 12 mois, incidence des fractures non-vertébrales (hanche et poignet et autres fractures cliniques).
- Modification de la taille
- Modification de la DMO

Les patientes se sont injectées (sous-cutanée) pendant 18 mois soit 100 µg de PREOTACT (n = 1286) soit un placebo (n = 1246) et ont reçu une supplémentation en calcium (700 mg/j) et en vitamine D (400 UI/j).

Résultats :

Caractéristiques de la population à l'inclusion (population ITT)

Placebo (n = 1246)	PREOTACT (n = 1286)
Age moyen± SD	64,5± 7,92	64,4± 7,41
Ancienneté de la ménopause	18,5 ± 9,64	18,6 ± 9,84
Antécédent de fracture vertébrale (n,%)	235 (18,9)	236 (18.4)
T-score lombaire moyen (L2-L4)	-2,96 ± 0,77	-3,02± 0,79
T-Score col fémoral	-2,21± 0,72	-2,25 ± 0,7
T-Score hanche totale	-1,89 ± 0,78	-1,92 ± 0,8

Source : rapport clinique de l'étude TOP

Répartition de la population incluse en fonction du nombre de fractures vertébrales à l'inclusion (n, %) (ITT)

Nombre de vertèbres fracturées	Placebo (n=1246)	PREOTACT (n=1286)	Total (N=2532)
Aucune	1008 (81.1)	1048 (81.6)	2056 (81.4)
1	184 (14.8)	165 (12.9)	349 (13.8)
≥2	51 (4.1)	71 (5.5)	122 (4.9)
Manquant ^c	3	2	5

Critère principal (population ITT) :

Incidence de nouvelles et/ou aggravation de fractures vertébrales à 18 mois (n,%)

Placebo (n=1246)	PREOTACT (n=1286)	PREOTACT vs Placebo	p
Nouvelles fractures	42 (3,37)	17 (1,32)	RR = 0,39 (IC 95% : 0,22-0,69)	0,001
Aggravation	0	1 (0,08)	-	-
Total	42 (3,37)	18 (1,40)	RR = 0,42 (IC 95% : 0,24-0,72)	0,001

La réduction du risque relatif de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale par rapport au groupe placebo à 18 mois a été de 61%.

Selon le RCP, la réduction la plus significative du risque de fracture a été observée chez les patientes à haut risque de fracture telles que les patientes avec antécédent de fracture et avec un T score lombaire ≤ - 3.

Critères secondaires (population ITT) :

- Incidence des fractures vertébrales à 12 mois

Placebo (n=1246)	PREOTACT (n=1286)	Différence
Patientes avec nouvelles fractures vertébrales	23 (1,85)	17 (1,32)	NS

- Incidence des fractures cliniques non vertébrales à 12 et 18 mois

Visite	Nombre (%) de sujets	PREOTACT vs placebo
Placebo (n = 1246)	PREOTACT (n = 1286)	Relative RR (95% CI)	p
12 mois	NS
Fracture non vertébrale	4 (3.29)	54 (4.20)	1.28 (0.86, 1.90)
Hanche	3 (0.24)	1 (0.08)	0.32 (0.03, 3.10)
Poignet	7 (0.56)	9 (0.70)	1.25 (0.47, 3.33)
autre	31 (2.49)	44 (3.42)	1.38 (0.87, 2.16)	NS
18 mois
Fracture non vertébrale	73 (5.86)	71 (5.52)	0.94 (0.69, 1.29)
Hanche	3 (0.24)	3 (0.23)	0.97 (0.20, 4.79)
Poignet	10 (0.80)	13 (1.01)	1.26 (0.55, 2.86)
autre	61 (4.90)	56 (4.35)	0.89 (0.62, 1.27)

A 1 an et à 18 mois, aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des fractures cliniques non vertébrales.

- Taille

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur la taille des patientes.

- DMO moyenne à 18 mois

Site	Placebo	Preotact®	p
Colonne vertébrale	-0.32	6.53	<0.001
Hanche totale	-1.09	1.02	<0.001
Col fémoral	-0.69	1.78	<0.001
Trochanter	-0.56	1.04	<0.001
Avant-bras	-1.53	-4.99	<0.001

• **Suivi en ouvert de l'étude TOP (OLES)**

L'étude ouverte OLES avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance de PREOTACT à 24 mois chez 1681 patientes ayant terminé l'étude TOP ou ayant prématurément arrêté le traitement.

Les objectifs secondaires ont été l'évaluation des effets de PREOTACT sur la DMO, le Contenu Minéral Osseux (CMO) et la Surface Minérale Osseuse (SMO) en différents points du squelette, l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales, les changements de taille, des marqueurs du remodelage osseux et des variables histomorphométriques. La durée de l'effet sur la DMO après l'arrêt de PREOTACT a également été mesurée.

Les patientes ont reçu PREOTACT par injection sous-cutanée une fois par jour avec une supplémentation quotidienne en calcium (700 mg) et vitamine D (400 UI).

Résultats :

Tolérance :

Les patientes initialement traitées par placebo ont reçu PREOTACT pendant 18 mois et celles initialement traitées par PREOTACT ont continué à le recevoir pendant 6 mois.

L'incidence des effets indésirables a été de 95% dans le groupe placebo/PREOTACT et de 66% dans le groupe PREOTACT/PREOTACT.

Aucun test statistique n'a été effectué.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : hypercalciurie, hypercalcémie et nausées.

Incidence des effets indésirables (%)

Placebo/PREOTACT (n = 900)	PREOTACT/PREOTACT (n = 781)
Hyper calciurie	48	15
Hypercalcémies	34	9
Nausées	16	7

Efficacité :

Cette étude de suivi ouverte ne permet pas de tirer de conclusion sur le maintien de l'efficacité de PREOTACT.

• Etudes complémentaires

Trois études complémentaires ne reposant que sur un critère intermédiaire (DMO) ont été présentées par le laboratoire et sont décrites ci-après.

Étude PATH

Étude contrôlée versus placebo, randomisée en 4 groupes, double-aveugle ayant évalué l'efficacité de PREOTACT et de l'alendronate en monothérapie et en association dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Deux cent trente huit (238) patientes âgées de 55 à 85 ans, ayant un T score lombaire ou à la hanche $\leq - 2.5$ et au moins un facteur de risque de fracture ont été réparties en quatre groupes et ont reçu soit :

Traitements administrés
Groupe	Effectif	1 ^{ère} année	2 ^{ème} année
1	59	PREOTACT + Placebo	alendronate 10 mg
2	59	PREOTACT + alendronate 10 mg	alendronate 10 mg
3	60	Placebo + alendronate 10 mg	alendronate 10 mg
4	60	PREOTACT + Placebo	Placebo

Les patientes ont par ailleurs reçu une supplémentation en calcium (400-500 mg/j) et en vitamine D (400 UI)

Le critère principal de jugement a été la variation à 24 mois de la DMO lombaire par rapport à l'inclusion.

Résultats :

Augmentation de la DMO lombaire par rapport à l'inclusion à 1 an et à 2 ans

Groupe	Traitement Année 1	Traitement Année 2	Variation moyenne de la DMO lombaire par rapport à l'inclusion à 1 an (%)	Variation moyenne de la DMO lombaire par rapport à l'inclusion à 2 ans (%)
1	PREOTACT	Alendronate	6.2 ± 6.9	12 ± 9
2	PREOTACT + Alendronate	Alendronate	6.1 ± 4.4	7.9 ± 4.6
3	Alendronate	Alendronate	4.7 ± 4.1	7.7 ± 5.2
4	PREOTACT	Placebo	6.2 ± 6.9	4.1 ± 5.1

L'augmentation de la DMO lombaire à 2 ans dans le groupe des patientes ayant été traitées par une injection sous-cutanée journalière de 100 µg de PREOTACT la 1^{ère} année suivie de 10 mg d'alendronate/j la 2^{ème} année a été statistiquement supérieure à celle observée dans les autres groupes, $p < 0.05$.

Etude POWER

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle ayant évalué l'efficacité de l'association PREOTACT + traitement hormonal substitutif (THS) versus THS seul chez 180 femmes ménopausées ayant une DMO basse (T score < -2).

Les patientes ont reçu une supplémentation quotidienne en calcium (1050 puis 700 mg) et en vitamine D (400 UI).

Le critère principal de jugement a été la variation de la DMO lombaire à 12 mois par rapport à l'inclusion.

Analyse en ITT* : à 12 mois, l'augmentation moyenne de la DMO lombaire par rapport à l'inclusion a été significativement plus importante dans le groupe PREOTACT + THS (7,1%) que dans le groupe THS + placebo (1,1%), $p < 0,001$.

• Comparaison indirecte :

Le laboratoire propose une comparaison indirecte en termes d'efficacité (réduction du risque absolu de fractures) et de tolérance de PREOTACT par rapport à FORSTEO en s'appuyant sur les résultats des études NEERS et TOP. Toutefois, cette comparaison indirecte ne peut être retenue par la commission en raison de la non comparabilité des populations incluses dans ces 2 études.

En effet, dans l'étude NEERS qui a évalué FORSTEO, les patientes incluses avaient au moins une fracture vertébrale (nombre moyen de fractures vertébrales par patiente : 2,3 et plus de 55% des patientes avaient au moins 2 fractures à l'inclusion). Or dans l'étude TOP, plus de 80 % des patientes incluses n'avaient aucune fracture vertébrale à l'inclusion.

3.2. Tolérance

Au cours des essais cliniques, environ 71% des patients ayant reçu PREOTACT ont eu au moins un effet indésirable.

Dans l'étude TOP, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence plus élevée sous PREOTACT que sous placebo :

* source rapport clinique CL1-11-03 , 2005

- nausée (22% avec PREOTACT versus 7 % avec placebo)
- vertiges (12% avec PREOTACT versus 8 % avec placebo)
- céphalées (29% avec PREOTACT versus 23 % avec placebo)
- hypercalciurie (44% avec PREOTACT versus 21 % avec placebo)
- hypercalcémie (27% avec PREOTACT versus 4 % avec placebo)

Par ailleurs, l'incidence des arthralgies et les lombalgies a été similaire dans les deux groupes.

Compte tenu de son mécanisme d'action, l'hypercalcémie et l'hypercalciurie sont des effets indésirables attendus avec PREOTACT. L'hypercalcémie a été transitoire et a été le plus fréquemment rapportée au cours des 3 premiers mois de traitement.

La gestion et la correction du déséquilibre calcique s'est faite dans la majorité des cas par réduction ou arrêt de la supplémentation calcique orale. Cependant, environ un tiers des patientes sous PREOTACT (459/1286) a nécessité un ajustement de traitement allant d'une injection un jour sur 2 jusqu'à une seule injection par semaine. Le RCP prévoit un suivi des taux sériques et urinaires de calcium à 1, 3 et 6 mois chez les patientes recevant PREOTACT.

3.3. Conclusion

L'efficacité anti-fracturaire vertébrale de PREOTACT administré en une injection sous-cutanée quotidienne pendant 18 mois a été démontrée par rapport au placebo dans l'étude pivot TOP.

La majorité des patientes incluses dans cette étude n'avait pas de fracture à l'inclusion : placebo (81,1%) , PREOTACT (81,6%).

Sur les 2532 patientes étudiées (population ITT), 3.3% (42/1246) ont eu au moins une nouvelle fracture vertébrale à 18 mois dans le groupe placebo versus 1.3% (17/1286) dans le groupe PREOTACT soit une réduction du risque relatif de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale de 61% à 18 mois.

Cependant, aucune efficacité sur la réduction de l'incidence des fractures non vertébrales, y compris de la hanche n'a été démontrée avec PREOTACT.

La commission regrette l'absence de comparaison directe à FORSTEO et aux autres médicaments anti-ostéoporotiques.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital. PREOTACT est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques vertébrales. Son efficacité sur les fractures de la hanche n'a pas été établie.

Intérêt en termes de Santé Publique :

Compte tenu de la fréquence élevée de l'ostéoporose post ménopausique et de la gravité de ses conséquences, le fardeau de la maladie est important en termes de santé publique.

Il existe un besoin de santé publique insuffisamment couvert dans l'ostéoporose.

En l'absence d'étude clinique ayant comparé PREOTACT à FORSTEO et/ou aux bisphosphonates, l'impact attendu de PREOTACT sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'ostéoporose post-ménopausique ne peut être apprécié. Aucun élément ne permet de présumer que PREOTACT apportera une réponse supplémentaire au besoin par rapport aux autres médicaments anti-ostéoporotiques.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour PREOTACT.

Le rapport efficacité/effets indésirables de PREOTACT est important.

PREOTACT est un médicament de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

PREOTACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique vertébrale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante.

L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.

Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en calcium et vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en janvier 2006, un traitement est systématiquement préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture. En l'absence de fracture chez les femmes ménopausées, l'indication du traitement sera discutée au cas par cas, en fonction du risque individuel de fracture. Ce risque est évalué en se fondant sur la valeur du T-score et de la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fractures. Un traitement doit ainsi être envisagé chez les femmes ayant :

- une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou
- un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une

posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, ranélate de strontium, PTH), le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain du patient et de ses contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Compte tenu des données disponibles, PREOTACT peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à haut risque de fracture vertébrale. PREOTACT n'a pas démontré son efficacité dans la prévention des fractures périphériques, y compris celles de la hanche.

En raison du risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie, il est recommandé de réaliser une surveillance rigoureuse des taux sériques et urinaires de calcium à 1, 3 et 6 mois chez les patientes recevant PREOTACT.

Les données disponibles permettent de recommander une durée maximale de traitement de 24 mois.

Un autre médicament anti-ostéoporotique notamment un bisphosphonate pourra être proposé en relais de PREOTACT.

4.4. Population cible

La population cible de PREOTACT est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique vertébrale et à faible risque de fracture de hanche.

La population des femmes ayant une ostéoporose peut être estimée à partir des données suivantes :

- environ 25% des femmes de 65 ans et 50% des femmes de 80 ans présenteraient une ostéoporose (GTNDO*, 2003).
- selon l'INSEE (www.insee.fr), la population féminine de plus de 50 ans était de 11,5 millions au 1^{er} janvier 2005, celle de plus de 65 ans de 6 millions et celle de plus de 80 ans de 1,9 million.

Selon ces données, la population présentant une ostéoporose post-ménopausique pourrait être estimée à environ 3 à 3,3 millions de femmes.

Compte tenu de la population incluse dans l'étude et de l'absence de démonstration d'efficacité sur les fractures de hanche, les femmes de plus de 80 ans doivent être exclues de la population cible de PREOTACT.

Par conséquent, la population cible de PREOTACT est comprise entre 2 et 2,4 millions.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1. Périmètre de remboursement

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique vertébrale :

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier,

* Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique.

un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

4.5.2. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.3. Taux de remboursement : 65%