

Avis de la Commission

02 juin 2004

Dispositif : SYNVISC, gel-liquide d'acide hyaluronique à 8 mg / ml, stérile, apyrogène

Conditionnement : seringue pré-remplie de 2,25 ml, luer lock
boîte de 3 seringues

Fabricant : GENZYME (USA)

Demandeur : GENZYME (France)

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

Classe III, notification par Medical Device Certification (0483), Allemagne.

Description

Gel-liquide stérile, apyrogène, d'acide hyaluronique réticulé de poids moléculaire 6 millions de daltons. Concentration de 8 mg/ml en solution tampon physiologique. Cet acide hyaluronique est d'origine animale (crête de coq).

Fonctions assurées

Fonctions de viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :
- gonarthrose.

Modalités d'utilisation

Injection intra-articulaire dans les règles d'asepsie.

L'utilisation d'ammonium quaternaire, pour la désinfection cutanée ou pour la stérilisation des aiguilles, est interdite, du fait du risque de précipitation de l'acide hyaluronique dans la solution.

L'injection intra-articulaire doit être effectuée après élimination, le cas échéant, d'un épanchement articulaire du genou. De plus, les poussées inflammatoires sévères associées de l'articulation du genou doivent être traitées avant l'injection intra-articulaire de la solution.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur. L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations.

L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.

2 Rapport performances/risques

Performances

Dix huit études comprenant 4792 patients sont versées au dossier; trois sont randomisées, contrôlées, en double aveugle dont deux (versus solution physiologique) inclus dans deux méta-analyses récentes étudiant l'efficacité des acides hyaluroniques dans la gonarthrose^{1,2}.

Etude Scale et al³

Méthodologie : étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement par SYNVISCO versus solution physiologique

Nombre de patients et protocole : 80 patients dont 50 patients avec 2 injections à 2 semaines d'intervalle (groupe Synvisc=25, groupe placebo=25) et 30 patients avec 3 injections à 3 semaines d'intervalle (groupe Synvisc=15, groupe placebo=15)

Indication : gonarthrose de stade II à IV sur l'échelle radiologique de Larsen

Durée : 3 mois

Critères d'évaluation :

- Efficacité sur la douleur évaluée par le patient et l'investigateur sur une échelle visuelle analogique (score de 0 à 100) : douleur nocturne et à l'effort
- consommation de traitements concomitants (questionnaire aux patients)
- tolérance

Résultats :

- *douleur nocturne* :

- avant traitement: 44/80 patients

groupe placebo : 22/40 patients ; groupe à 2 injections : 14/25 patients ; groupe à 3 injections 8/15 patients

- à 12 semaines : 18/80 patients

groupe placebo : 11/40 patients ; groupe à 2 injections : 7/25 patients ; groupe à 3 injections 0/15 patients

=> différence statistiquement significative entre les 3 groupes mais pas de différence entre le groupe placebo et le groupe à 2 injections (p non précisé)

- *douleur à l'effort* :

- scores avant traitement : groupe placebo : 70 ; groupe à deux injections : 60 ; groupe à 3 injections : 65

- scores à 3 et 6 mois : groupe placebo : 50 ; groupe à 2 injections : 30 ; groupe à 3 injections, 15

=> amélioration statistiquement significative à 3 mois (p<0,05)

¹ Lo et al. Jama 2003 ;290(23) :3115-21

² Wang et al. The Journal of Bone and Joint Surgery 2004 ;86-A(3) :538-45

³ Scale et al. Curr Therapeut Res 1994 ;55 :220-232

- *consommation de traitements concomitants* : durant les 3 mois de l'étude, aucun traitement concomitant n'a été pris ; entre 3 et 6 mois, 5 patients sur 40 du groupe placebo ont utilisé des anti-inflammatoires et aucun patient dans les 2 groupes Synvisc.
- *tolérance* : 1 effet indésirable local

Etude Wobig et al⁴

Méthodologie : étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement par SYNVISC versus solution physiologique

Nombre de patients et protocole : 110 patients (117 genoux : 57 dans le groupe Synvisc et 60 dans le groupe placebo) avec 3 injections à 1 semaine d'intervalle

Indication : gonarthrose de stade I à III sur l'échelle radiologique de Larsen

Durée : 6 mois

Critères d'évaluation :

- Efficacité sur la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique (score de 0 à 100) : douleur au repos et à l'effort
- consommation de traitements concomitants (questionnaire aux patients)
- tolérance

Résultats :

- *douleur au repos* :

- à 12 semaine : groupe Synvisc, 10/57 genoux ; groupe placebo, 28/60 genoux
- à 26 semaine : groupe Synvisc, 17/57 genoux ; groupe placebo, 33/60 genoux

=> différence statistiquement significative entre les 2 groupes à 3 et 6 mois ($p < 0,005$)

- *douleur à l'effort* :

- scores avant traitement : groupe Synvisc, 70 ; groupe placebo, 75
- scores à 12 semaine : groupe Synvisc, 25 ; groupe placebo, 60
- scores à 26 semaine : groupe Synvisc, 35 ; groupe placebo, 60

=> amélioration statistiquement significative à 3 et 6 mois ($p = 0,0001$)

- *consommation de traitements concomitants* :

- groupe Synvisc : 6/57 genoux (2 analgésiques, 4 AINS)
- groupe placebo : 32/60 genoux (7 analgésiques, 19 AINS, 4 corticoïdes, 2 chirurgie)

=> différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour l'utilisation AINS et corticoïdes ($p < 0,05$) et pour l'utilisation des autres traitements ($p < 0,005$)

- *tolérance* : aucun effet indésirable local, 3 réactions systémiques (démangeaisons, crampes musculaires, hémorroïdes)

Etude Adams⁵

Méthodologie : étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement par SYNVISC versus AINS

Nombre de patients et protocole : 93 patients (28 dans le groupe Synvisc, 33 dans le groupe Synvisc+AINS et 32 dans le groupe placebo) avec 3 injections à 1 semaine d'intervalle

Indication : gonarthrose de stade I à III sur l'échelle radiologique de Kellgren-Lawrence

Durée : 6 mois

Critères d'évaluation :

- Efficacité sur la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique (score de 0 à 100) : douleur au repos et à l'effort
- tolérance

Résultats :

- *douleur au repos* :

- scores avant traitement : groupe Synvisc, 36 ; groupe Synvisc+AINS, 26 ; groupe AINS, 29
- scores à 12 semaine : groupe Synvisc, 19 ; groupe Synvisc+AINS, 12, groupe AINS,

⁴ Wobig et al. Clinical Therapeutics 1998 ;20 :410-423

⁵ Adams et al. Osteoarthritis and cartilage 1995 ;3 :213-226

- => amélioration statistiquement significative ($p < 0,01$)
- scores à 26 semaine : groupe Synvisc, 25 ; groupe Synvisc+AINS, 11 ; groupe AINS, 22
- => groupe Synvisc+AINS et groupe Synvisc : différence statistiquement significative ($p < 0,05$)
- *douleur à l'effort*
- scores avant traitement : groupe Synvisc, 61 ; groupe Synvisc+AINS, 60 ; groupe AINS, 63
- scores à 12 semaine : groupe Synvisc, 23 ; groupe Synvisc+AINS, 26 ; groupe AINS, 19
- => amélioration statistiquement significative ($p < 0,01$)
- à 26 semaine : groupe Synvisc, 40 ; groupe Synvisc+AINS, 37 ; groupe AINS, 52
- => groupe Synvisc+AINS et groupe AINS: différence statistiquement significative (p non précisé)
- *tolérance* : 6 effets indésirables (3 locaux et 3 non liés au traitement)

Etude médico-économique française (KAHAN 2001)⁶

Méthodologie : étude multicentrique, comparative, randomisée, en ouvert sur 9 mois

Objectif : évaluation du bénéfice clinique, de la tolérance et comparaison des coûts d'un traitement SYNVISC versus les traitements usuels

Nombre de patients analysés : 506 patients, 253 dans le groupe traité par SYNVISC et 253 dans celui des traitements usuels suivis dans 80 centres

Indication : gonarthrose symptomatique

Protocole de traitement :

- groupe traité par SYNVISC : cure de 3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle
- groupe bénéficiant de un ou plusieurs traitement(s) usuel(s) parmi : antalgiques, AINS, corticoïdes injectables, traitements d'action lente, physiothérapie, hydrothérapie...

Critères d'évaluation :

- efficacité : indice de Lequesne, score de WOMAC
- consommation de traitements concomitants
- qualité de vie : échelle SF-12
- tolérance : évaluation de la tolérance globale par le médecin et le patient
- rapport coût / efficacité : coût spécifique de la gonarthrose / aire sous la courbe de l'indice de Lequesne

Résultats :

- *Efficacité* :
 - indice de Lequesne à 9 mois : groupe Synvisc 7,5 (11,1 initialement), groupe traitements usuels 9,7 (11,3 initialement) ($p < 0,0001$)
 - scores de WOMAC : groupe Synvisc 26,3 (47 initialement) ; groupe traitements usuels 39,8 (48,9 initialement) ($p < 0,0001$)
- *consommation de traitements concomitants (nombre de boîtes)*
 - antalgiques : groupe Synvisc 21,7 ; groupe traitements usuels 27,3
 - AINS : groupe Synvisc 6,3 ; groupe traitements usuels 8,4
 - Traitement symptomatique d'action lente : groupe Synvisc 5,4 , groupe traitements usuels 12,6
- *Qualité de vie* :
 - état physique : groupe Synvisc amélioration de 19,5 % par rapport à l'inclusion, groupe traitements usuels amélioration de 9,1% ($p < 0,0001$)
 - santé mentale : groupe Synvisc + 9,8%, groupe traitements usuels + 7,1% (p non précisé)
- *tolérance* :
 - effets indésirables locaux : groupe Synvisc, 71 patients sur 253
 - effets indésirables gastro-intestinaux : groupe Synvisc, 9 patients ; groupe traitements usuels 30 patients
- *Coûts* :
 - coûts directs : surcoût dans le groupe Synvisc de 7,49 euros / patient
 - coûts directs+coûts indirects = différence entre les 2 stratégies de 0,3 euros / patient (non statistiquement significative). Le surcoût de Synvisc est compensé par une baisse du coût des traitements médicamenteux autres que Synvisc.

⁶ Kahan A. et al. Revue de rhumatisme 2001 ; 68 (10-11) : 1087

Cette étude, construite sur la base d'un essai pragmatique, est de bonne qualité, conduit à des résultats robustes et permet une appréciation de l'intérêt médico-économique du traitement par SYNVISC en pratique courante.

Risques

D'après les 18 études fournies portant sur 4792 patients, les effets indésirables consistent essentiellement en des douleurs ou des gonflements au point d'injection et disparaissent sous 24h.

Depuis la mise à disposition de Synvisc en 1997, 529 cas d'évènements indésirables ont été rapportés au laboratoire. Parmi les 529 cas notifiés, 468 correspondaient à des réactions locales, généralement à type de douleur, oedèmes ou épanchement.

Au total, le rapport performances/risques de SYNVISC est favorable

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

La prise en charge médicale des patients atteints de gonarthrose repose sur :

- Traitements non médicamenteux : perte de poids, exercice physique, chaussures et semelles, orthèses et cannes...
- Traitements médicamenteux : traitements symptomatiques (antalgiques, AINS ou opioïdes faibles), traitement de fond (anti-arthrosiques d'action lente)
- Traitements locaux : injections intra-articulaires de corticoïdes, lavage articulaire, viscosupplémentation
- Traitements chirurgicaux conservateurs ou non

Les traitements sont en général associés.

L'American College of Rheumatology⁷ propose la viscosupplémentation pour les patients qui ne répondent pas aux traitements non pharmacologiques ou aux antalgiques.

Selon le groupe EULAR (European League Against Rheumatism)⁸, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire

Les circonstances de prescription des corticoïdes injectables sont différentes de celles d'un acide hyaluronique.

Les corticoïdes sont prescrits en cas d'épisodes aigus congestifs avec épanchement intra-articulaire. Cette situation ne correspond pas à des circonstances optimales pour réaliser un traitement par viscosupplémentation.

Comparaison avec des AINS administrés par voie orale

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse étudiant les acides hyaluroniques¹, l'efficacité des AINS et des acides hyaluroniques serait comparable dans le traitement de la gonarthrose.

Dans ce sens, ils représentent des alternatives respectives dans la prise en charge de la douleur du genou arthrosique. Cependant, la viscosupplémentation se situerait plutôt en troisième intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

SYNVISC fait partie des produits à base d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires.

⁷ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

⁸ EULAR. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55

A l'heure actuelle, la place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle semble correspondre à un traitement de 3^{ème} intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS. Le choix du traitement est fonction, notamment, de l'âge du patient et des éventuelles pathologies associées. Chez un patient pour lequel la chirurgie et/ou le traitement médicamenteux n'est pas envisageable, la viscosupplémentation peut constituer une alternative.

4 Intérêt pour la santé publique

L'étude médico-économique KAHAN 2001⁶ a montré que le traitement de la gonarthrose par SYNVISC était une stratégie efficiente car plus efficace que les traitements usuels (hors autres viscosuppléments) pour un coût total moyen par patient, estimé sur 9 mois, globalement équivalent.

De plus, d'après les données 2000 de l'Organisation Mondiale de la Santé, la prévalence de la gonarthrose dans la population générale de plus de 15 ans est de 2,1 % chez les hommes et 4,93% chez les femmes. De plus, chez les personnes de plus de 70 ans, elle est de 40 % selon la même source.

Le traitement par SYNVISC dans la gonarthrose présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité, de la fréquence et du coût de cette pathologie.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu de SYNVISC est suffisant pour son renouvellement sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Eléments conditionnant le service rendu

Indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime l'inscription fondée

Gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS.

Modalités de prescription et d'utilisation

- Prise en charge dans la limite d'un traitement (composé de trois injections à une semaine d'intervalle) maximum par an et par genou.
- La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.
- Les conditions de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'informations du produit.
- Un conditionnement unitaire est préconisé.

IV– Amélioration du service rendu

Parmi les études réalisées sur SYNVISIC, deux comparent SYNVISIC aux solutions d'acide hyaluronique linéaire de plus faible poids moléculaire.

Etude Sripada et al⁹

Méthodologie : étude rétrospective comparative

Objectif : comparaison de l'efficacité et des effets indésirables de HYALGAN (poids moléculaire : entre 500 000 et 730 000 Daltons) et de SYNVISIC

Nombre de patients analysés : 99, 42 dans le groupe traité par HYALGAN et 57 dans celui traité par SYNVISIC

Indication : gonarthrose

Protocole de traitement : cure de 3 injections à une semaine d'intervalle pour le groupe traité par SYNVISIC et cure de 5 injections à une semaine d'intervalle pour le groupe traité par HYALGAN

Critères de jugement :

- efficacité : douleur au repos et à l'appui, mobilité (échelles de Likert) et nombre de nuits/semaine avec réveils nocturnes
- tolérance : événements indésirables

Résultats (en moyenne à 6 mois):

- efficacité : amélioration des scores moyens statistiquement significative après le traitement dans les deux groupes ; soulagement de la douleur à l'appui et réduction du nombre de nuits par semaine avec réveil nocturne statistiquement en faveur du groupe traité par SYNVISIC (respectivement $p=0.017$ et $p=0.0002$). Les résultats sur les autres critères sont en faveur du traitement par SYNVISIC, sans que les différences soient significatives.
- tolérance : les taux d'effets indésirables étaient comparables dans les deux groupes, l'effet indésirable le plus fréquent étant la douleur après injection.

Cette étude rétrospective est méthodologiquement discutable

Etude Wobig et al¹⁰

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée, en double aveugle

Objectif : comparaison de l'efficacité et des effets indésirables de ARTZ (poids moléculaire 750 000 daltons) et de SYNVISIC

Nombre de patients analysés : sur un total de 130 patients inclus, 32 patients (35 genoux) dans le groupe traité par ARTZ et 38 (38 genoux) dans celui traité par SYNVISIC ont fait l'objet d'une analyse statistique

Indication : patients atteints de gonarthrose et résistants aux traitements antalgiques

Protocole de traitement : cure de 3 injections à une semaine d'intervalle

Critères de jugement :

- efficacité : échelle visuelle analogique (EVA) renseignée par le patient pour la douleur à l'appui, l'amélioration du mouvement et l'opinion sur le traitement et par le médecin pour la douleur à l'appui et l'amélioration due au traitement.
- sécurité : événements indésirables

Résultats :

- efficacité : amélioration statistiquement significative sur les paramètres d'efficacité dans le groupe traité par SYNVISIC ($p<0.05$)

⁹ Sripada P. et al. Arthritis and Rheumatism 1999 ; 42 (9) : S 296

¹⁰ Wobig M. et al. Clinical Therapeutics 1999 ; 21 (9) : 1549-1562

- sécurité : deux patients du groupe traité par SYNVISC ont présenté un effet indésirable local (gonflement et douleur au point d'injection) contre un patient (irritation du genou) dans le groupe traité par ARTZ

Le nombre de patients analysés ne représente qu'une partie des patients inclus, ce qui rend les résultats discutables sur le plan de l'analyse statistique.

Par ailleurs, une analyse s'appuyant sur la littérature, comprenant notamment les avis de l'American College of Rheumatology⁷ et de l'European League Against Rheumatism⁸ et sur deux méta-analyse^{1,2}, permettent de souligner qu'aucune différence d'efficacité clinique entre des solutions de différents poids moléculaires n'a pour l'instant été mise en évidence et qu'il existe d'autres facteurs comme la concentration ou l'interaction moléculaire qui sont susceptibles d'intervenir dans l'efficacité du produit.

En l'état actuel des connaissances et des études disponibles, il n'y a pas lieu de distinguer en termes d'efficacité les différentes solutions d'acide hyaluronique qui ont apporté des arguments cliniques de leur efficacité et de leur tolérance, et ce, quels que soient leur structure chimique, leur poids moléculaire ou leur concentration.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASRV) par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits.

V – Conditions du renouvellement

La Commission conditionne le renouvellement d'inscription des acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose à la présentation d'une étude dont les critères seront définis par un groupe d'experts mandaté par la Commission.

VI – Population cible

La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique, telle que définie par le champ d'application est difficile à estimer.

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, les femmes plus fréquemment que les hommes (2 femmes pour un homme). Sa prévalence en France est très mal connue et repose souvent sur des données anciennes et approximatives.

Selon les données de l'enquête «Santé et protection sociale » du CREDES (rapport du Haut Comité de Santé Publique), la population d'arthrosiques serait de l'ordre de 4 à 5 millions d'individus.

Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose (congrès français de rhumatologie – novembre 2001) a été réalisée en 2000 auprès de 5 000 médecins (90% de généralistes et 10% de rhumatologues). Au total, 10 412 patients arthrosiques ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché, soit 1,3 à 1,6 millions de sujets.

D'après les données 2000 de l'Organisation Mondiale pour la Santé, la prévalence de la gonarthrose dans la population générale de plus de 15 ans est de 2,1% chez les hommes et 4,93% chez les femmes. Cette source permet d'estimer le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2000 à 1,7 millions.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,3 et 1,7 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

La place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique de la gonarthrose correspond à la population atteinte de gonarthrose, après échec des antalgiques, et échec ou intolérance aux AINS, et avant recours à la chirurgie non conservatrice.

De l'avis d'experts, cette population représenterait 5 à 10% des sujets traités pour gonarthrose. Ainsi, la population cible des solutions d'acide hyaluronique peut être estimée entre 65 000 et 170 000 sujets.

A titre indicatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) 2001 concernant le traitement chirurgical de la gonarthrose sont les suivantes :

ACTE	Ensemble des établissements	Part du secteur privé
<u>Arthroplastie par prothèse totale de genou</u>	38600	70%
Arthroplastie unicompartimentale fémoro-tibiale ou fémoro-patellaire par prothèse	7200	71%
Arthroplastie du genou avec résection articulaire large et reconstruction osseuse en un temps	700	47%
Ostéotomie – métaphyse inférieure du fémur	1000	55%
Ostéotomie - métaphyse supérieure du tibia et du péroné	11900	66%
TOTAL	59000	64%

Le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France est estimé entre 1,3 et 1,7 millions. La population cible des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique utilisées dans le traitement de la gonarthrose serait de l'ordre de 60 000 à 170 000 sujets.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS	
NOM :	SYNVISC , gel-liquide d'acide hyaluronique pour injections intra-articulaires
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications : Gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS	
Conditions de prescription et d'utilisation :	- La prise en charge dans la limite d'un traitement (composé de trois injections à une semaine d'intervalle) maximum par an et par genou. - La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation. - Les conditions de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur les documents d'informations du produit. - Un conditionnement unitaire est préconisé.
Spécifications techniques :	-
ASR :	V par rapport aux autres acides hyaluroniques utilisés dans la gonarthrose déjà inscrits
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	présentation d'une étude dont les critères seront définis par un groupe d'experts mandaté par la Commission.
Population cible :	De l'ordre de 60 000 à 170 000.