



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 MARS 2020

bévacizumab

ZIRABEV 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Mise à disposition d'un biosimilaire

► L'essentiel

Avis **favorable** au remboursement dans les indications de l'AMM excepté les deux indications suivantes :

- en association à la capécitabine, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié.
- en association au carboplatine et au paclitaxel, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ZIRABEV 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab).

Cette spécialité est un biosimilaire de la spécialité de référence AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab).

A noter que les indications de ZIRABEV (bévacizumab) sont restreintes par rapport à celles d'AVASTIN (bévacizumab)¹. Un comparatif des indications entre les deux spécialités ainsi qu'un rappel des évaluations antérieures de AVASTIN est présenté en annexe.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans les indications pour lesquelles la Commission a rendu un avis favorable à AVASTIN, à savoir (cf. annexe) :

- en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique ;
- en association au paclitaxel, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique ;
- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ;
- en association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique ;
- en association au carboplatine et au paclitaxel, en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif chez des patientes adultes ;
- en association au carboplatine et à la gemcitabine, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;
- en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique ;
- en association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, en rechute, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux lignes antérieures de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES²

ZIRABEV (bévacizumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.

ZIRABEV (bévacizumab) en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.

ZIRABEV (bévacizumab) en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement

¹ L'AMM a été accordée à ZIRABEV (bévacizumab), pour l'ensemble des indications d'AVASTIN (bévacizumab), ne faisant pas l'objet d'une exclusivité réglementaire.

² Les indications figurant en gras sont les indications pour lesquelles le laboratoire sollicite le remboursement.

avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par ZIRABEV (bévacizumab) en association à la capécitabine.

ZIRABEV (bévacizumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

ZIRABEV (bévacizumab), en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

ZIRABEV (bévacizumab), en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif chez des patientes adultes.

ZIRABEV (bévacizumab), en association au carboplatine et à la gemcitabine ou en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

ZIRABEV (bévacizumab), en association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué en rechute chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux lignes antérieures de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

ZIRABEV (bévacizumab), en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de bévacizumab (ZIRABEV) par rapport à la biothérapie bévacizumab de référence (AVASTIN US et UE) a été démontrée dans une étude de phase I d'équivalence pharmacocinétique en dose unique chez 102 volontaires sains (étude B7391001).

La similarité clinique de ZIRABEV par rapport à AVASTIN UE, tous deux en association avec le paclitaxel et carboplatine, a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité (B7391003) de phase III, randomisée, en double aveugle réalisée chez 719 patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde avancé en première ligne. L'analyse dans la population ITT a montré que le taux de réponse globale à la semaine 19 (critère de jugement

principal) était de 45,3 % avec ZIRABEV et de 44,6% avec AVASTIN-UE. La différence entre les 2 groupes de 0,65 % [-6,6 ; 7,9] était comprise dans l'intervalle d'équivalence prédéfini [-13% ; 13 %]. Les résultats observés ont été confirmés à la semaine 25.

La tolérance de ZIRABEV, incluant l'immunogénicité, a été comparable à celle de AVASTIN UE.

Le CHMP a considéré que la démonstration de similarité entre ZIRABEV et AVASTIN UE avait été faite de manière convaincante sur la base des données disponibles. Par conséquent, l'AMM de ZIRABEV a été étendue à l'ensemble des autres indications de AVASTIN UE en prenant en compte le mécanisme d'action du bévaccizumab commun à toutes les indications thérapeutiques, les données précliniques, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité dans le cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde ayant permis d'établir la biosimilarité de ZIRABEV à AVASTIN UE.

A noter qu'en l'absence de donnée fournie et conformément à l'évaluation rendue par la Commission pour la spécialité de référence AVASTIN³, la Commission ne peut évaluer l'indication suivante de ZIRABEV (bévacizumab) : « en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévaccizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. »

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu

Conformément à l'évaluation rendue par la Commission pour la spécialité de référence AVASTIN (bévacizumab), la Commission considère que le service médical rendu par ZIRABEV est :

- important :

- **en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique ;**
- **en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ;**
- **en association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique ;**
- **en association au carboplatine et au paclitaxel, en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif chez des patientes adultes ;**
- **en association au carboplatine et à la gemcitabine, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévaccizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;**

³ Avis de la Commission du 11 octobre 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16501_AVASTIN_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis2_CT16501.pdf [accédé le 03/03/2020]

- en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique ;
- en association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, en rechute, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux lignes antérieures de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévaccizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.
- faible en association au paclitaxel, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique ;
- insuffisant en association à la capécitabine, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par ZIRABEV (bévacizumab) en association à la capécitabine.

Conformément à l'évaluation rendue par la Commission pour la spécialité de référence AVASTIN (bévacizumab)³ et en absence de donnée fournie, la Commission ne peut se prononcer sur l'indication suivante de ZIRABEV (bévacizumab) : « en association au carboplatine et au paclitaxel, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévaccizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ». Ainsi, comme AVASTIN (bévacizumab)³, la spécialité ZIRABEV (bévacizumab) n'est pas agréée aux collectivités dans l'indication précitée.

Conformément à l'évaluation rendue pour la spécialité de référence AVASTIN (bévacizumab), la Commission donne un avis favorable à l'inscription de ZIRABEV (bévacizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

- en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique ;
- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde ;
- en association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique ;
- en association au carboplatine et au paclitaxel, en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif chez des patientes adultes ;
- en association au carboplatine et à la gemcitabine, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévaccizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;
- en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique ;
- en association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, en rechute, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux lignes antérieures de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement

traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

- en association au paclitaxel, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique ;

Conformément à l'évaluation rendue pour la spécialité de référence AVASTIN (bévacizumab), la Commission donne un avis défavorable à l'inscription de ZIRABEV (bévacizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : en association à la capécitabine, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par ZIRABEV (bévacizumab) en association à la capécitabine.

Comme AVASTIN (bévacizumab)³, la spécialité ZIRABEV (bévacizumab) n'est pas agréée aux collectivités dans l'indication suivante : en association au carboplatine et au paclitaxel, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un biosimilaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion déjà inscrite.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 mars 2020
Présentations concernées	<u>ZIRABEV 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> B/1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 623 8 7) B/1 flacon en verre de 16 ml (CIP : 34009 550 623 9 4)
Demandeur	PFIZER PFE FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14/02/2019 Article 10(4) : biosimilaire
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Code ATC	L01XC07

07 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES INDICATIONS DE ZIRABEV (BEVACIZUMAB) ET AVASTIN (BEVACIZUMAB) ET RAPPEL DES EVALUATIONS ANTERIEURES D'AVASTIN (BEVACIZUMAB) PAR LA COMMISSION

Indications ZIRABEV	Indications AVASTIN	Evaluations antérieures d'AVASTIN par la CT (motif et date de l'avis)
Indications pour lesquelles le laboratoire sollicite le remboursement de ZIRABEV (bévacizumab)		
<p><u>En association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine</u>, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.</p>		<p><u>En 1^{ère} ligne</u> : SMR important En cas de tumeur RAS non muté : ASMR V par rapport à des anti-EGFR associés à une chimiothérapie En cas de tumeur RAS muté : ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule (Réévaluation - 20/04/2016)</p> <p><u>En 2^{ème} ligne</u> : SMR important, ASMR V dans la prise en charge (Réévaluation - 20/04/2016)</p>
<p><u>En association au paclitaxel</u>, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.</p>		<p>SMR faible ASMR V par rapport au paclitaxel seul (Réévaluation - 13/04/2016)</p>
<p><u>En association à une chimiothérapie à base de sels de platine</u>, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.</p>		<p>SMR important ASMR V dans la prise en charge (Réévaluation - 25/05/2016)</p>
<p><u>En association à l'interféron alfa-2a</u>, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.</p>		<p>SMR important ASMR V dans la prise en charge (Réévaluation - 02/03/2016)</p>
<p><u>En association au carboplatine et au paclitaxel</u>, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope péritonéal primitif chez des patientes adultes.</p>		<p>SMR important ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (Réévaluation - 29/06/2016)</p>
<p><u>En association au carboplatine et à la gemcitabine</u>, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.</p>		<p><u>En association au carboplatine et à la gemcitabine</u> : SMR important ASMR V dans la stratégie thérapeutique (EI - 01/04/2015)</p>

<p><u>En association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan</u> chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.</p>	<p>SMR important ASMR IV par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (EI - 06/07/2016)</p>	
<p><u>En association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée</u>, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.</p>	<p>SMR important ASMR V dans la stratégie thérapeutique (EI - 01/04/2015)</p>	
<p>Indications pour lesquelles le laboratoire ne sollicite pas le remboursement de ZIRABEV (bévacizumab)</p>		
<p><u>En association à la capécitabine</u>, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par bévacizumab en association à la capécitabine.</p>	<p>SMR insuffisant (Réévaluation - 13/04/2016)</p>	
<p><u>En association au carboplatine et au paclitaxel</u>, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.</p>	<p>Inscription non sollicitée (EI - 11/10/2017)</p>	
<p>Indications présentes uniquement pour la spécialité AVASTIN (bévacizumab)</p>		
<p>NC</p>	<p><u>En association au paclitaxel</u>, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.</p>	<p>SMR important ASMR V dans la stratégie thérapeutique (EI - 01/04/2015)</p>
<p>NC</p>	<p><u>En association à l'erlotinib</u>, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, et présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)</p>	<p>Inscription non sollicitée (EI - 11/07/2018)</p>

AMSR : amélioration du service médical rendu, EI : extension d'indication, NC : non concerné, SMR : service médical rendu