

Enquête de pharmacovigilance du vaccin MODERNA

AMM européenne conditionnelle délivrée le 06 janvier 2021

Rapport n°1 : période du 22 janvier 2021 au 04 février 2021

CRPV de Lille, CRPV de Besançon



&



Centre Régional de
Pharmacovigilance
de Franche-Comté

Contexte

Une enquête de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Cette enquête a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes, ce qui explique sa périodicité rapprochée.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de BESANCON et le CRPV de LILLE assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna.

En complément, s'il est observé un nombre conséquent de cas d'Effets / événements Indésirables d'intérêt particulier (EIIP) nécessitant une discussion approfondie, le(s) expert(s) CRPV nommé(s) sur l'analyse de cet(s) EIIP pourra faire un rapport d'expertise spécifique pouvant être annexé au rapport, sur demande directe du CRPV rapporteur de l'enquête en concertation avec l'ANSM.

Les résultats de cette évaluation et de ce suivi sont présentés et discutés collégialement de façon hebdomadaire au sein d'un comité spécifique de l'ANSM avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels, d'envisager les mesures à prendre et d'alerter, le cas échéant, l'EMA, les professionnels de santé et les patients.

I- Périmètre et vaccin concerné

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un événement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi ce rapport hebdomadaire présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est suspecté ou confirmé et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge (Cf. méthode).

Ce rapport reprend l'ensemble des cas d'effets indésirables saisies et validées par les CRPV dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 04/02/2021 et transmis le 05/02/2021 par l'ANSM. La période couverte par ce premier rapport s'étend du 22/01/2021, date de début du premier envoi par l'ANSM de cas de pharmacovigilance avec MODERNA aux 2 CRPV rapporteurs, au 04/02/2021.

Ce rapport hebdomadaire concerne le vaccin COVID-19 Vaccine Moderna dont les principales caractéristiques sont :

- Dispersion injectable
- Voie intramusculaire
- Flacon multidose, contenant 10 doses de 0,5 ml.
- Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messager (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102)
- Composition:
 - o ARN messager simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule in vitro à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.
 - o Excipients: Lipide SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000)

DMG), Trométhamol, Chlorhydrate de trométhamol, Acide acétique, Acétate de sodium trihydraté, Saccharose et Eau pour préparation injectable

- Conservation à $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ pendant 6 mois, à $2-8^{\circ}\text{C}$ à l'abri de la lumière pendant 30 jours, 12h à température ambiante, flacon fermé, ou 6h à température ambiante une fois ouvert.
- Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Précaution d'emploi en cas d'affection fébrile aiguë sévère ou d'infection aiguë et de thrombopénie ou de troubles de la coagulation notamment en cas de traitement anticoagulant concomitant.

II- Organisation et calendrier

- Transmission quotidienne par l'ANSM des cas extraits de la BNPV aux 2 CRPV rapporteurs (cas graves et cas non graves, cas initiaux et suivis)
- Transmission des cas marquants par chaque CRPV à l'ANSM en mettant en copie les 2 CRPV rapporteurs.
- Transmission des cas graves laboratoires une fois par semaine le vendredi.

L'analyse des cas en vue de l'élaboration du rapport hebdomadaire reprend tous les cas saisis par les CRPV et validés par l'ANSM jusqu'au jeudi inclus, avec envoi au CRPV rapporteur le vendredi. Le rapport hebdomadaire doit être envoyé au plus tard le mardi en vue de la réunion spécifique comité de suivi ANSM-CRPV du jeudi suivant.

Ce calendrier et cette organisation peuvent être adaptés en fonction de la volumétrie des cas reçus.

III- Méthodes

III.a- Critères de requête sur les cas concernant le vaccin MODERNA dans la BNPV par l'ANSM :

- Origine des cas : cas enregistrés par les CRPV
- Version : dernière version validée par l'ANSM
- Critère de date : date de saisie de la version initiale du cas postérieure au 11/01/2021 et date de validation par l'ANSM du cas jusqu'au 04/02/2021
- Critère de gravité : cas graves et non graves- Critères de requête sur les effets : aucun critère
- Concernant le vaccin MODERNA avec imputabilité OMS : Suspect ou Interaction

Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour.

Les annexes 1 et 2 incluent tous les termes et les codes utilisés pour l'identification des cas de réactogénicité et d'intérêt particulier (définis ci-après) à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

III.b- Analyses

L'analyse descriptive des caractéristiques des cas est réalisée en termes d'effectifs et de pourcentages. L'analyse des délais de survenue et des délais de résolution est réalisée en estimant la médiane et l'intervalle Inter-Quartile (IIQ) en jours de ces deux délais.

Les **cas sont considérés comme graves** s'ils rapportent au moins :

- un effet ayant entraîné : décès ; mise en jeu du pronostic vital ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; incapacité ou handicap importants ou durables ; anomalie ou malformation congénitale ;

- ou un effet considéré comme « médicalement significatif » comme défini par le réseau des CRPV : arrêt de travail, interruption de scolarité, consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 et plus (cf Annexe 3), réalisation d'un examen invasif ou une imagerie pour explorer l'effet/événement indésirable déclaré, un EI « sévère » et un terme inclus dans la liste « designed medical events » de l'EMA (annexe 3).

Sont considérés comme effets de réactogénicité, ceux en lien avec la réaction du système immunitaire de la personne vaccinée aux antigènes présents dans le vaccin. Ces effets se divisent en effets locaux (incluant réaction au point d'injection à type de douleur, rougeur ou gonflement) et effets systémiques (pouvant comprendre fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire, douleur articulaire). Ces effets indésirables sont attendus, bien identifiés et caractérisés dans les essais cliniques. Ils régressent habituellement en 2 à 4 jours. Le syndrome pseudo grippal, non mentionné comme tel dans le RCP mais enregistré ainsi dans la BNPV devant un tableau clinique associant fièvre, douleurs musculaires, douleurs articulaires, céphalées, frissons... a été considéré comme effet de réactogénicité attendu.

Les événements indésirables d'intérêt correspondent aux événements dit d'intérêts spécifiques (AESI) retenus au niveau européen. L'annexe 2 inclut tous les termes et les codes utilisés pour cette enquête.

Les effets ont été considérés comme inattendus si le CRPV qui a évalué le cas a donné un score d'imputabilité bibliographique de B0, B1 ou B2. Néanmoins, lorsque l'effet s'intègre dans un tableau multiple d'effets, l'analyse s'est attachée à caractériser le tableau général présenté par le patient et ne s'est pas systématiquement arrêté au seul effet inattendu (analyse par cas d'intérêt et non toujours par effet d'intérêt).

Les erreurs médicamenteuses sont identifiées par le champ « type de cas » (=« erreur ») ou par l'HLGT (High Level Group Terms du dictionnaire MedDRA) « Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes ».

Les cas d'inefficacité sont considérés uniquement si une infection au SARS-CoV-2 est rapportée avec un délai minimal de 14 jours suivant la dose de rappel. Ces cas sont identifiés s'ils incluent au moins un terme de la SMQ (Standardized MedDRA query) « COVID-19 » (SMQ n°20000237) ou l'un des PT (Preferred Term du dictionnaire MedDRA) « inefficacité médicamenteuse » ou « Échec de la vaccination ». En dehors de ces conditions, l'infection à COVID-19 est considérée sans rapport avec une inefficacité vaccinale. La confirmation d'un cas de COVID-19 doit comprendre une confirmation clinique (symptomatologie de l'infection COVID-19) et biologique (recherche par PCR souche virale sur prélèvement buccal ou nasal).

Les cas marquants sont analysés sur la période qui court de la date d'analyse du dernier rapport à la date du rendu du rapport suivant, le mardi précédent le comité de suivi, soit pour ce rapport du 22/01/2021 au 08/02/2021.

Les cas graves, les cas marquants et les cas d'intérêt spécifique font l'objet d'une analyse qualitative spécifique. L'objectif de cette analyse est d'identifier les cas potentiellement en lien avec des effets / événements indésirables non encore identifiés du vaccin et qui constitueraient des signaux potentiels.

IV- Résultats

1/Données générales sur les cas issus de la BNPV

Evolution du nombre de cas

Sur la 1ère période :

- 40 cas saisis par les CRPV, tous sont survenus lors de la 1ère vaccination (caractéristiques en tableau 1)
- 3 cas marquants ont été envoyés par le circuit dédié

	1ere Période
Nombre de cas dans la BNPV	40
<i>cas déclarés par les PS</i>	23
<i>cas déclarés par les patients/usagers</i>	17
Nombre de cas non graves (n,%)	38 (95%)
<i>Répartition Patients pour les cas non graves (n, %)</i>	
Masculin	10 (26.3%)
Féminin	28 (73.7%)
inconnu	2 (5.3%)
16-49	7 (18.4%)
50-64	9 (23.7%)
65-74	0
75 – 84	14 (36.8%)
≥ 85	6 (15.8%)
Nombre de cas graves (n, %)	2 (5%)
Hospitalisation	0
Mise en jeu du pronostic vital	0
Invalidité ou incapacité	0
Décès	0
Médicalement significatif	2 (100%)
<i>Répartition Patients pour les cas graves (n, %)</i>	
Masculin	1
Féminin	1
16-49	1
50-64	0
65-74	1
75 – 84	0
≥ 85	0

Tableau 1. Présentation synthétique de la répartition des cas

Ces 40 cas sont survenus pour moitié chez les plus de 75 ans et sont à l'origine de la description de 106 effets indésirables (Figure 1 et 2)

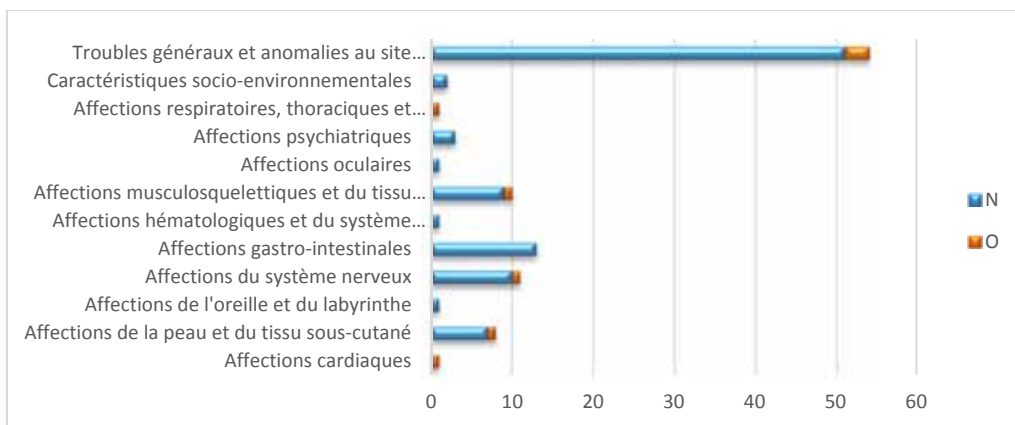


Figure 1 : Répartition des EI graves et non graves par SOC (certains cas présentent plusieurs EI).

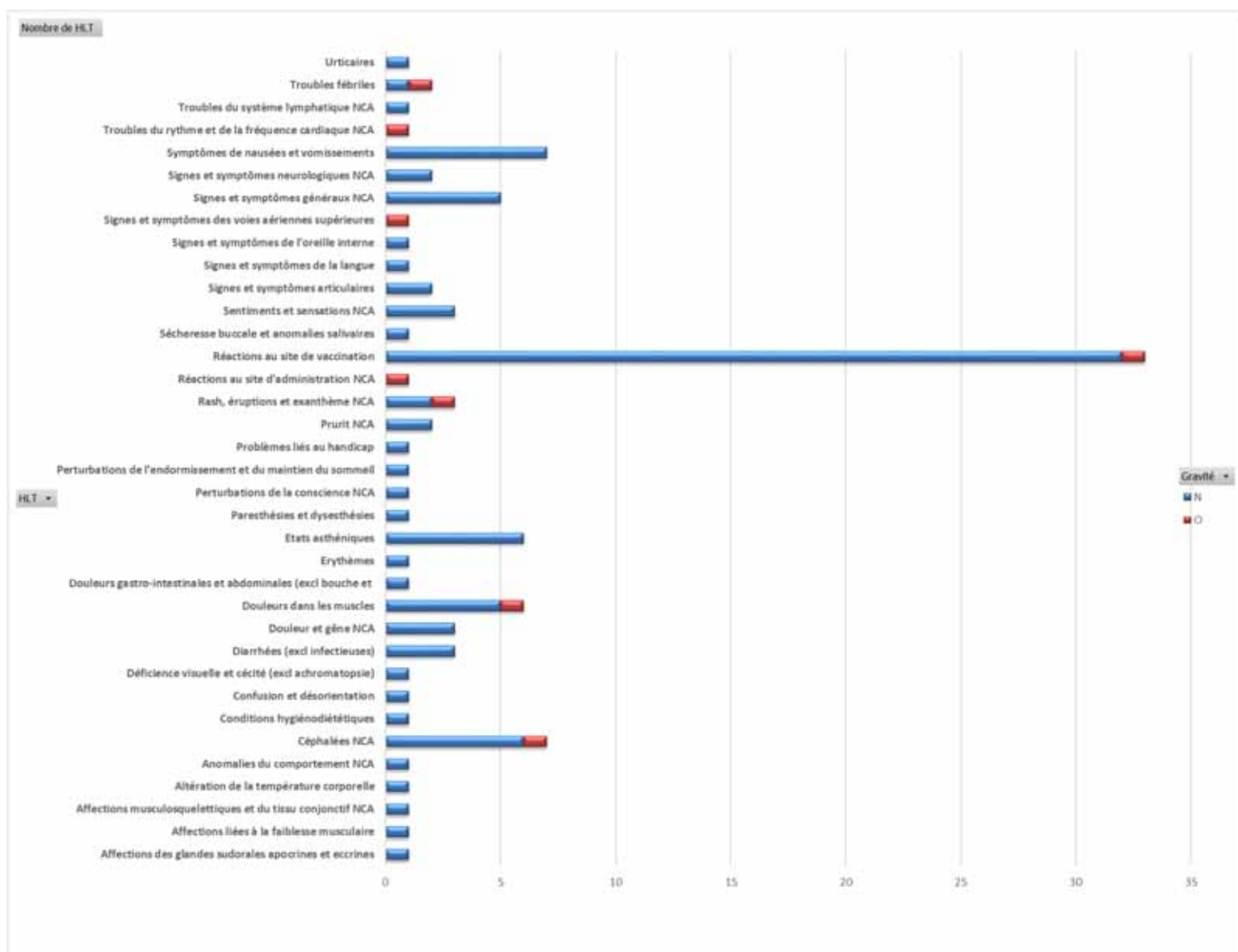


Figure 2 : répartition des EI graves et non graves par HLT

Les 40 cas correspondent pour 39 d'entre eux à des effets indésirables de type réactogénicité, attendus et bien décrits. Deux tiers des patients (n=27, 67.5%) présentent des effets systémiques (asthénie, fièvre, douleur musculaire, arthralgie, céphalées ; troubles digestifs ...) d'intensité légère à modérée (effets non graves, pouvant être gênants transitoirement néanmoins). Les réactions locales sont en particulier décrites de façon retardée après la vaccination (n= 10, voir EI inattendus p 7). Deux cas sont signalés comme médicalement significatifs en raison d'un arrêt de travail. Le 40^{ème} cas correspond à l'apparition de douleur et des picotements à la langue 24 heures après le vaccin, et le surlendemain au niveau du visage, diffusée ensuite au niveau de l'oeil, la tempe et le cuir chevelu (disparition rapide et complète), sans évoquer un tableau de paralysie faciale périphérique.

Les délais de survenue vont de la réaction immédiate après la vaccination à plusieurs jours après (jusqu'à 9 jours) (tableau 2). Plus de la moitié (n=24, 60%) survient dans la journée ou le jour suivant la vaccination. Les délais de survenue tardifs (≥7j, n=9) correspondent à des réactions locales retardées (voir EI inattendus p 7). En termes d'évolution, 23 cas sont résolus ou en cours de résolution et 17 non résolus au moment de la déclaration au CRPV.

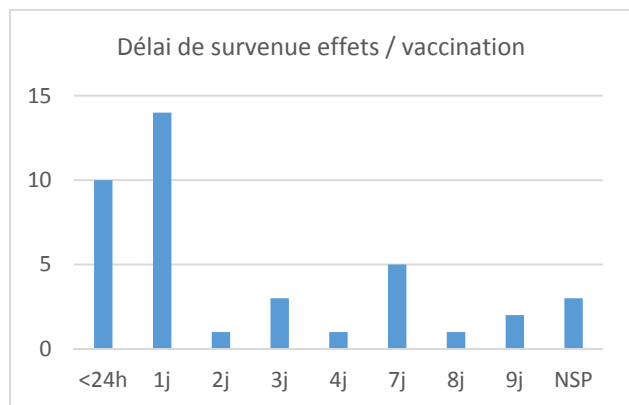


Tableau 2 : Délai de survenue effets / vaccination

Il n'y a aucune réaction de type anaphylaxie dans les trois cas de réactions immédiates, qui correspondent à une réaction survenant dans l'heure à type d'érythème au point d'injection et sensation de chaleur.

2/Analyse et expertise des effets indésirables graves, hors médicalement significatifs (n=0)

Non applicable

3/ Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) (n=16)

Parmi les 16 cas (tous non graves), 6 correspondent à des EI sans signe de gravité de type syndrome grippal (n=2, discuté dans la méthodologie), troubles de comportement et désorientation dans un contexte de syndrome pseudogrippal (n=1), paresthésie (n=1, décrit ci-dessus), sensation vertigineuse (n=1), douleur thoracique transitoire dans un contexte de nausées et de vertiges (n=1). Tous correspondent à des effets indésirables qu'on a pu observer après la vaccination (i) par vaccin MODERNA au niveau européen (Base eudravigilance ; quelques dizaines de cas avec chacun des items (référence 1)), (ii) par vaccin à ARN (voir point ANSM hebdomadaire sur le vaccin Comirnaty; référence 2).

Les 10 autres cas correspondent à des réactions retardées, toutes locales au niveau du site de vaccination (25 EI décrits), survenant dans un délai de 3 jours (n=1) et ≥ 7 jours (n=9). Il s'agit de réactions douloureuses, érythémateuses et prurigineuses, avec œdème et induration parfois (tableau

3). Il n'est pas rapporté de réaction immédiate à la vaccination pour la plupart de ces patients, en dehors d'une douleur au site d'injection (n=2). Les trois cas marquants remontés sur la période du rapport concernent cette problématique et sont inclus dans les 10 cas.

El en PT	Nombre de Cas CRPV
Chaleur au site d'administration	1
Douleur au site d'une vaccination	4
Erythème au site de vaccination	5
Gonflement étendu d'un membre vacciné	1
Induration au site de vaccination	2
Inflammation au site d'une vaccination	1
Myalgie	1
Oedème au site d'une vaccination	2
Prurit au site d'une vaccination	4
Rash	1
Rash érythémateux	1
Réaction au site d'une vaccination	2
Total général	25

Tableau 3 : nombre et descriptif des EI en PT au cours des réactions retardées.

4/ Analyse et expertise des situations particulières

Non applicable pour ce rapport

5/Données générales sur les cas graves survenus en France issus des laboratoires

Non applicable sur la période

6/ Publications

En termes de bibliographie notoire, il faut relever le rapport du CDC américain sur les anaphylaxies (3) après le vaccin Moderna, qui a estimé ce risque à 2.5 cas pour un million de personnes vaccinés (pour rappel, le risque avec le vaccin Comirnaty a été estimé par le même organisme à 11 cas pour un million de personnes vaccinées).

Par ailleurs, l'EMA a publié le 05/02/2021 un rapport de sécurité sur le vaccin Moderna : le risque de réactions anaphylactiques y est discuté à partir des données américaines, sans nouveau signal en Europe à ce stade mais avec un suivi spécifique demandé au laboratoire et le risque d'EI en général est souligné comme attendu, modéré, disparaissant en quelques jours (4).

7/ Conclusion

Sur la période du 22/01/2021 au 04/02/2021, 40 cas ont été déclarés, correspondant à des réactions de type réactogénicité, locales et systémiques, sans caractère de gravité, avec quelques effets non notoires (paresthésie, douleur thoracique, vertiges), décrits néanmoins dans la base européenne eudravigilance et également avec le vaccin à mécanisme d'immunisation similaire Comirnaty, sans caractère de gravité retrouvé.

Le fait marquant de ce suivi hebdomadaire repose sur la survenue, pour un quart des cas reçus, d'effets à plus de 3 jours de la vaccination, à type de réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection, qui régressent en quelques jours quand cela est précisé. Ce type de réaction est décrit dans l'article princeps sur l'essai clinique COVE Study group (5).

Existence d'un signal potentiel ou confirmé : non applicable

Références

- (1) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
- (2) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-192>
- (3) <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>
- (4) <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-safety-update-published>
- (5) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>

Annexes

I. ANNEXE 1. Codes concernant les effets de réactogénicité

Effet	HLGT	HLT	PT
Locaux			
<i>Réactions au site d'administration</i>	10001316		
Généraux			
<i>Complications liées à une vaccination</i>		10068755	
<i>Fièvre</i>		10016286	
<i>Céphalées</i>	10019231		
<i>Diarrhée</i>		10012736	
<i>Douleur articulaire</i>			10003239
<i>Asthénie/Fatigue/Malaise</i>		10003550	
<i>Frissons</i>			10008531
<i>Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>		10068757	
<i>Myalgies</i>			
<i>Nausée/Vomissement</i>		10028817	

II. ANNEXE 2. Codes concernant les effets d'intérêt particulier

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
Cardiaque					
Arythmie	20000051				
Cardiomyopathie provoquée par le stress		10066286			
Maladie coronarienne (Cardiopathie ischémique)	20000043				
Insuffisance cardiaque	20000004				
Microangiopathie		10054044 OU 10067466 OU 10062198 OU 10043645			
Myocardite			10029548		
Cutanée					
Erythème polymorphe		10015218			
Lésions type engelures		10022119 OU 10081993			
Vasculite	20000174				
Gastro-intestinale					
Affections hépatiques aiguës	20000006				
Hématologie/Circulation					
AVC	20000061				
Embolie Pulmonaire		10037377			
Maladie hémorragique	20000038				
Ischémie des membres			10034640 OU 10034572		
Thrombocytopénie			10043555		
Thrombose veineuse profonde	20000084				
Immunologie					
Arthrite	20000216				
Réaction anaphylactique	20000021				
Choc anaphylactique	20000071				
Syndrome inflammatoire		10023320; 10084767			

Effet	SMQ	PT	HLT	HLGT	Autres
multisystémique de l'enfant					
Diabète tout confondu	20000041				
Neurologie					
Anosmie ou agueusie		10002653; 10001480			
Convulsions généralisées	20000212				
Narcolepsie		10028714			
Encéphalomyélite disséminée aiguë		10012302			
Méningoencéphalite		10014581			
Méningite aseptique		10027201			
Myélite transverse		10028527			
Paralysie faciale		10016062			
Syndrome de Guillain-Barré	20000131				
Rein					
Insuffisance rénale aiguë	20000003				
Respiratoire					
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		10001052			
Autres effets d'intérêt					
Mortalité toute cause*				10053 172	DECES dans champs évolution OU gravité
Mort subite		10042434			
COVID-19	20000237				

III. ANNEXE 3. Codes concernant les effets graves

HARMONISATION CODAGE GRAVITE



Problématique :

L'information du critère de gravité des cas patients tel qu'apparent sur le portail des signalements des événements indésirables du ministère de la santé ne reprend pas les termes ci-dessus.

Par ailleurs, certains cas actuellement codés en « médicalement significatif » n'ont pas une « gravité » clinique avérée et peut conduire à surestimer la sévérité des effets indésirables rapportés avec les vaccins.

Critères de gravité en pharmacovigilance, rappel ¹

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité / invalidité
- Anomalie congénitale
- Médicalement significatif

Définition du critère « médicalement significatif » ²

"Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether other situations should be considered serious such as important medical events that might not be immediately life-threatening or result in death or hospitalisation but might jeopardise the patient or might require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm, blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization, or development of drug dependency or drug abuse. "

Critères de sévérité des EI ³

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (cf ci-dessous)
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Activités de la vie quotidienne :

- **Les activités instrumentales** de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...
- **Les activités élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

Propositions

Les critères de gravité suivants seront codés dans la BNPV si l'information est clairement apparente dans les précisions apportées dans la déclaration ou au cours de la documentation du cas :

- Décès
- Mise en jeu (immédiate) du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour l'EI
- Incapacité / invalidité (importante ou durable)
- Anomalie|congénitale

Pour le critère codé dans la BNPV « médicalement significatif », il est proposé de le sélectionner, **au minimum**, pour les situations suivantes lorsqu'elles sont mentionnées clairement dans la notification ou lors de la documentation du cas :

- Arrêt de travail
- Interruption de scolarité
- Consultation dans un service d'urgence si EI grade 3 ou plus
- Réalisation d'un examen invasif (ex : biopsie) ou une imagerie (scanner, IRM, échographie) pour explorer l'effet/événement indésirable (EI) déclaré
- EI « sévère », c'est-à-dire correspondant à un EI classé grade 3 ou plus selon l'échelle définie ci-dessus. Un certain nombre d'EI ont fait l'objet d'une classification et sont publiés par le NCI/CTC (depuis la version 4, les EI sont classés en accord avec le dictionnaire MedDRA³). Pour les effets indésirables liés aux vaccins, un guide a été publié par la FDA pour les industriels promoteurs d'essais cliniques afin de proposer des définitions pour la sévérité des principaux effets rencontrés⁴
- Terme inclus dans la liste « Designated Medical Events » de l'EMA⁵

Ne pas coder systématiquement en grave une réaction allergique ne répondant pas aux critères ci-dessus.

Références

1. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf
2. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf
3. http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf
4. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/ucm091977>
5. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500212079