

- Les procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché
- Comment bien lire un résumé des caractéristiques

Pr Daniel VITTECOQ

*Médecine et Maladies infectieuses*

*Hôpital Paul Brousse*

*APHP- Faculté Paris Sud*

Président de la commission d'AMM

[daniel.vittecoq@pbr.aphp.fr](mailto:daniel.vittecoq@pbr.aphp.fr)

- **Pourquoi une AMM pour les médicaments?**
- **Qu'est ce que l'AMM?**
- Un exercice à la fois simple et compliqué
- Une évaluation d'un bénéfice et d'un risque à un temps donné?
- Le caractère temporel d'une évaluation...
- Obéit-elle à des règles précises? Non...
  - Il y a des bénéfices et des risques
- Un défi de plus en plus complexe :
  - la situation la plus simple: médicament vs placebo
- Le nouveau challenge: trouver l'équilibre entre une forte demande et la victimisation sociale...

# La variable sociétale:

Le NY Times 12 Janvier 1995:

*« if a murderer kills you, it's homicide. If the FDA kills you, it's just being cautious »*

*à propos de l'accès aux anti protéases dans le cadre du SIDA*

## **10 ans après dans la grande Presse**

.... Si la FDA vous tue, c'est par incompetence...

..... Ou pire, par conflit d'intérêt....

*à propos du Vioxx*

# Histoire de l'AMM

- Une nécessaire rupture entre le politique et l'évaluation du médicament ou des produits de santé:
  - *De la liqueur des jésuites à la ciclosporine...*
- La FDA
  - 1927 les pesticides
  - 1930 le médicament
- L'AMM en France part de l'histoire de la Thalidomide
- Une direction du ministère de la santé (DPhM)
- Puis la création de la commission d'AMM
- L'Agence du médicament
- L'AFSSAPS (Sécurité sanitaire)
- Le niveau européen

# Les Etapes de la construction Européenne sous l'angle du médicament

- 1949 : Traité de Londres : création du Conseil de l'Europe (*protection des droits de l'homme*)
- 1951 : Traité de Paris CE du charbon / acier
- 1958 : Traité de Rome
  - institue la CEE entre 6 ETATS : FR DE BE NL LUX IT
    - ⇒ Libre circulation (personnes, capitaux, services, marchandises), création d'une union douanière
- 1979 : Première élection du parlement européen
- 1986 : **Signature de l' Acte Unique qui stipule qu'on doit avoir une concertation inter états sur l'accès aux médicaments**
- 1995 : **Création de l'agence européenne EMEA European Medicine Evaluation Agency**

**Mais une couverture sociale non homogène et une absence de cohérence de politique de santé...**

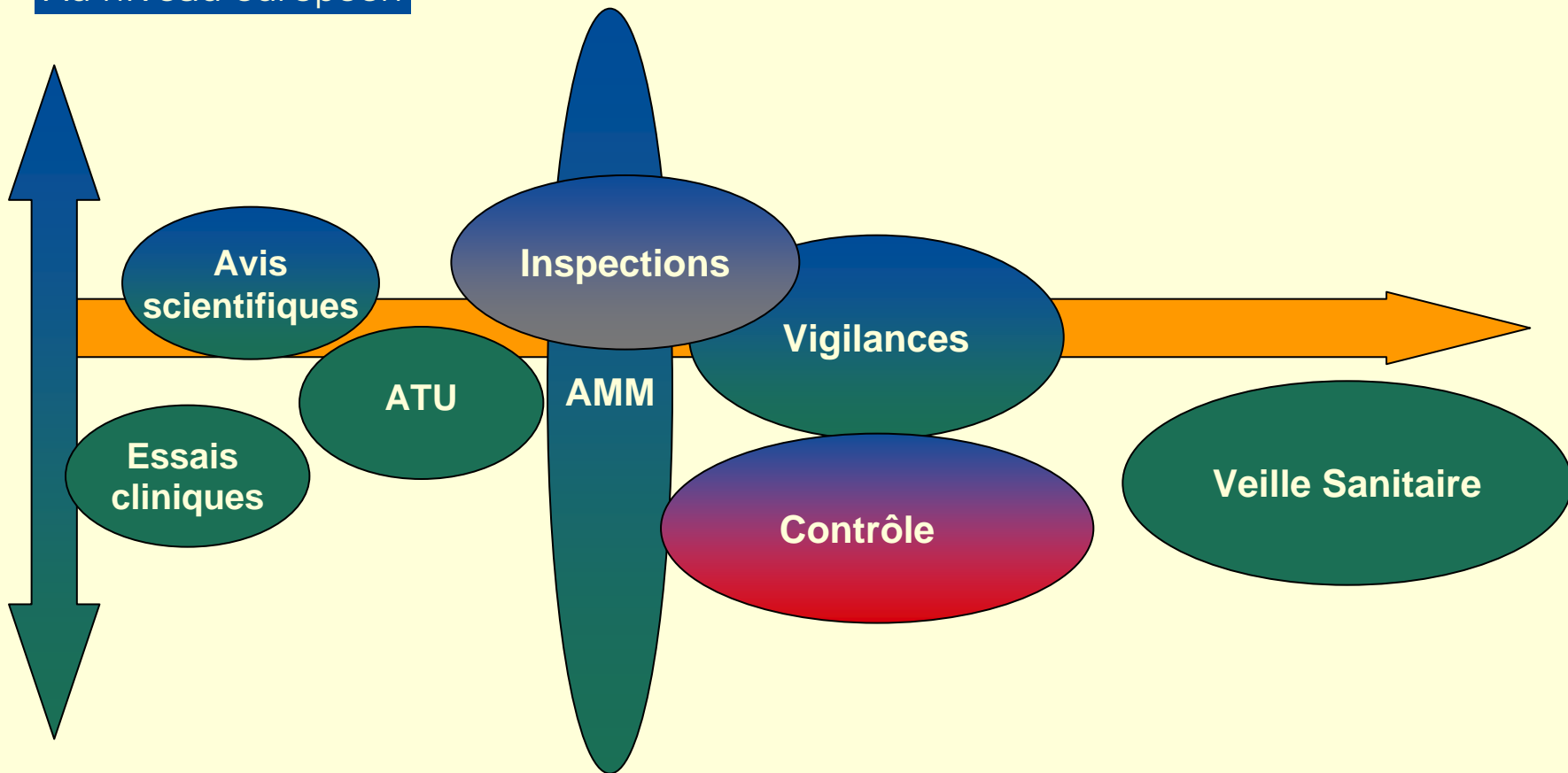
**aujourd'hui 27 pays et le plus gros marché occidental**

# Les interfaces national/europe dans les procédures centralisées

- A ce jour, l'EMA prévaut sur les décisions d'accès au marché
- L'EMA est sous la tutelle de la commission européenne arbitré par le commissaire en charge de l'industrie et pas de la santé
- Une fois les arbitrages rendus les décisions redescendent vers les états pour application de la décision. Les décisions sont contraignantes
  - Di-antalvic.....
  - Vioxx...

# Vie du Médicament

Au niveau européen



Évaluation nationale

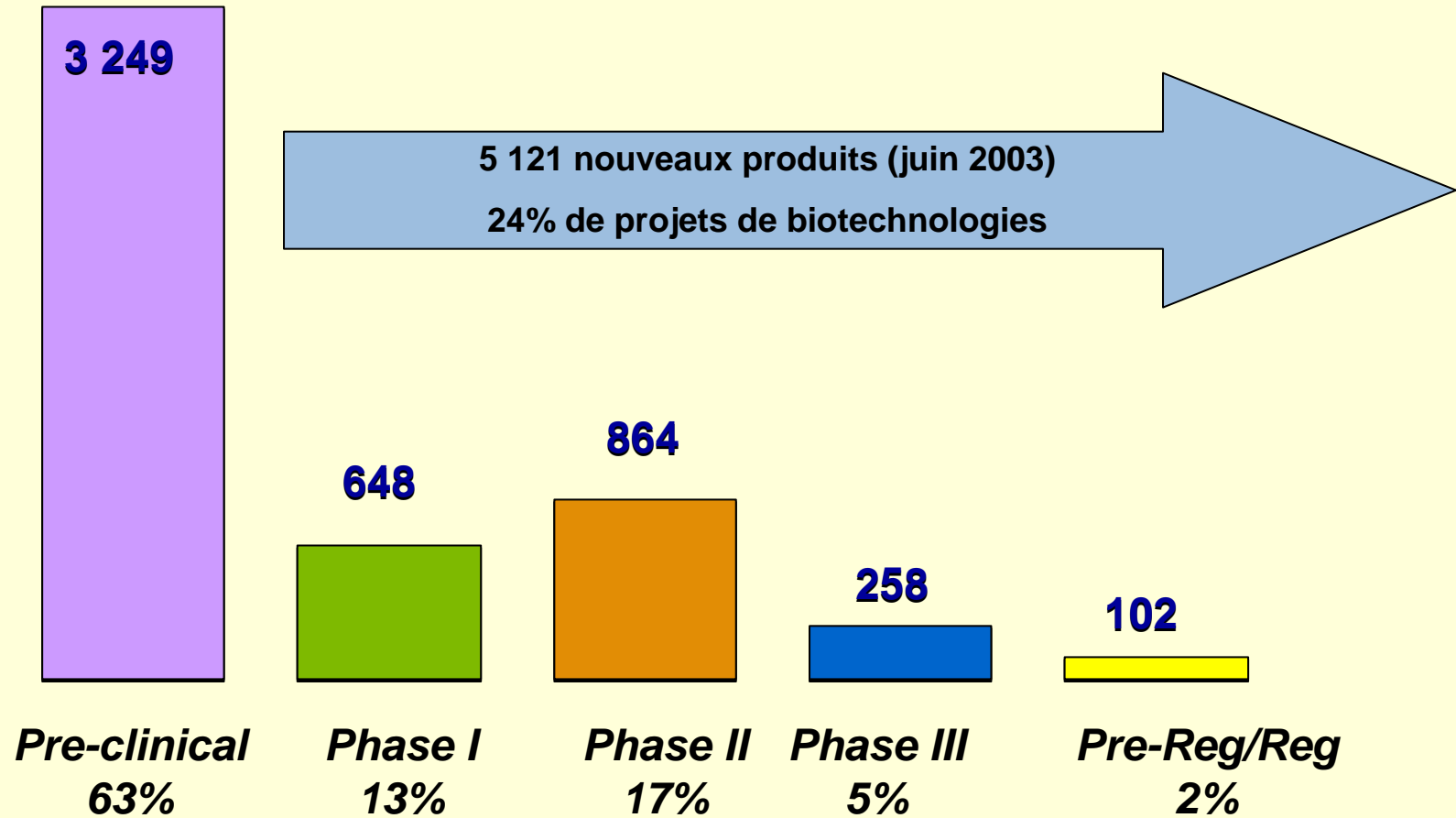
# L'AMM n'a pas de prix

- Pourquoi??
- Le prix dépend d'autres acteurs: La transparence qui évalue le Service Médical Rendu (SMR)
- Le prix dépend encore beaucoup des prérogatives nationales car il n'y a pas d'uniformisation de la prise en charge en Europe...

# Comment se développe un médicament?

- On part d'une hypothèse et on obéit à des règles précises de développement qui garantissent son usage humain
- Un développement pharmaceutique et des essais pré cliniques avant le passage chez l'homme
- 99% des produits qui rentrent dans le pipeline ne verront pas le jour

# Le Pipeline R&D mondial en 2003



# Pourcentage des causes d'arrêt de développement

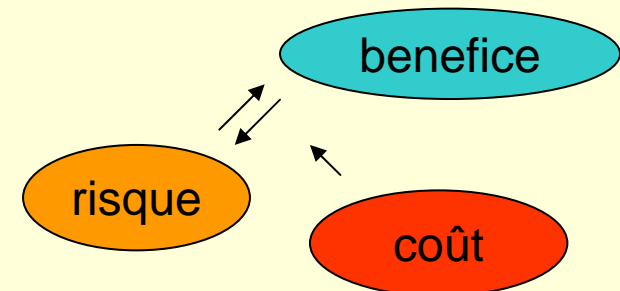
- Phase 1: 36 % dont 33% pour raisons liées à la sécurité
- Phase 2: 44% dont 12 % pour la sécurité, et 32% pour insuffisance de bénéfice
- Phase 3: 80% dont 25% pour la sécurité et 55% pour insuffisance de bénéfice

# Limites du Développement vis-à-vis du bénéfice/risque

- En 15 ans, le nombre de patients inclus dans des essais cliniques a été multiplié par 10 ce qui doit améliorer l'évaluation du B/R mais majore les coûts et les délais
- On prédit l'essentiel des interactions néfastes entre médicaments co-administrés dès le stade précoce, mais...
- En terme de bénéfice, la situation peut évoluer entre le début du développement et le dépôt de dossier.
- On ne peut néanmoins pas prédire des risques iatrogènes de fréquence  $< 1/1000$  avec certitude
- On pense avoir écarté le risque carcinologique et embryo-foetotoxique, mais....
- On sait peu de choses sur le traitement au long/très long cours d'où les nécessaires études post-AMM et les plans de gestion des risques

# Expertise et aspects médico-économiques

- Les enjeux de pouvoir (lobbys) médical, politique, industriel et société civile au regard des coûts: la T2A...
- Le besoin d'expertise pour arbitrer les lobbys
- On attend de l'expert non seulement de la connaissance mais surtout de la clairvoyance
- La gestion des conflits d'intérêt
- Les différents systèmes de recours à l'expertise ou la balance évaluation interne, expertise externe.
- Au-delà des décisions, passage des arbitrages collectifs aux arbitrages individuels



Pour statuer sur un dossier d'AMM  
il faut des essais qui correspondent  
à des règles éthiques

- De quand date la première loi sur les  
essais ?

# Tuskegee ...

- Les syphilitiques de Tuskegee :
  - du début de l'étude jusqu'en en 1972
  - L'oubli de la pénicilline
  - JF Kennedy et la « National Commission for the protection of Human Subjects of Biomedical and behavioral Research » en 1973 qui a jeté les fondements de la place de l'éthique dans la recherche médicale.
  - On sort de Nuremberg
  - Suivront les Accords d'Helsinki
- 1988 : la France se dote de la loi Huriet
- 2004 : l'europe s'accapare la loi Huriet en faisant une loi sur les essais cliniques

# Des règles précises

- Phase 1 à 4
- En plus du pharmaceutique et de la préclinique
- Des essais cliniques autorisés par l'AFSSAPS après avis d'un CPP
- Une inspection qui a ses devoirs avec des règles à un niveau international qui restent à définir
- Des moyens à investir.....

# Les évolutions de l'industrie pharmaceutique

- Un métier à risque à cause du bénéfice mais aussi du risque
- Le coût du développement en raison de la durée d'où la place de la bourse comme interlocuteur
- Le critère temps et la concurrence
- La mondialisation et l'industrie pharmaceutique
- Les juristes et l'industrie: en amont de l'AMM, au stade de l'AMM et en aval de l'AMM.....
- La protection des brevets, la politique des prix vue par l'industrie
- La politique des génériques
- La contrefaçon et la mondialisation
- Le débat nord sud
- Les start ups
- Les CRO (Contract research organization)

# La commission d'AMM

## Elle conseille le Directeur générale de l'AFSSAPS

- Commission d'AMM (*Art R. 5121-53 du code de la santé publique*)
  - 3 membres de droit
  - 5 représentants des commissions
  - 30 membres (+ 30 suppléants) nommés
  - Président : Pr. D. VITTECOQ
  - se réunissant toutes les deux semaines pour émettre des avis sur les dossiers :
    - demande d'AMM, rectificatif d'AMM
    - réévaluation Bénéfice/Risque
    - suspension, retrait de l'AMM etc...



# Le CHMP

- Le CHMP est composé de 27 membres (1 représentant par Etat membre) + le Président choisi parmi les membres
- Réunion tous les mois à l'EMA - Londres
- Le CHMP et l'EMA choisissent parmi ses membres, un rapporteur et un co-rapporteur qui seront chargés d'évaluer le dossier d'AMM et de présenter un rapport d'évaluation sur ce dossier aux autres Etats membres
- Le CHMP émet un avis positif ou négatif et le transmet à la Commission européenne qui prendra la décision administrative d'octroyer ou pas l'AMM

# Procédure CENTRALISEE

- Base légale : Règlement (CEE) n° 726/2004
  - ✓ établi la Procédure Centralisée
  - ✓ institué l'Agence européenne des médicaments (EMA)
- Champ d'application
  - ✓ Obligatoire :
    - médicaments issus des biotechnologies
    - médicaments contenant une nouvelle substance active utilisé dans le traitement :
      - SIDA
      - Cancer
      - Maladie neurodégénérative
      - Diabète
    - médicaments orphelins
  - ✓ - Optionnel pour les produits innovants

# Quelques mots sur la reconnaissance mutuelle

- Une homogénéisation des AMM antérieures
- Une possibilité d'arbitrage européen

# Au total, l'AMM en France

- Une commission consultative
- Des groupes de travail (GTA et GTMSHV...) qui émanent de la commission d'AMM
- Qui font l'essentiel du travail pour porter une voie à l'Europe
- Quelle évolution pour l'Europe : FDA ou non?
- Mais l'Europe est vaste et de cultures différentes: le bénéfice et le risque...

# La pharmacovigilance

- L'histoire des médicaments est pavée de problèmes sur le risque et sa non gestion...
- La pharmacovigilance est un devoir: Une obligation de déclarer les effets secondaires graves et ou inattendus
- Les services de la PV apprécient l'imputabilité et chaque déclaration rentre dans une base nationale et européenne
- Les plans de gestion des risques

# La pharmacovigilance : Professionnels de santé

## NATURE DES EFFETS INDESIRABLES A DECLARER OBLIGATOIREMENT

### 1- EFFETS GRAVES (serious)

- létal
- ou susceptible de mettre la vie en danger
- ou entraînant une invalidité ou une incapacité *importante ou durable*
- ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation
- *anomalie ou malformation congénitale.*

### 2- EFFETS INATTENDUS (unlisted)

- *Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations du RCP*

# La PV : Laboratoires pharmaceutiques

## Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance PSUR : *Periodic Safety Update Report*

Un PSUR est un rapport qui a pour but d'apporter une mise à jour de l'ensemble des informations recueillies dans le monde sur la sécurité d'emploi d'un médicament aux autorités compétentes à des intervalles de temps définis après obtention de son autorisation (***Art. R.5121-173 du code de la santé publique***)

# Dernier point de procédures: les conditions de prescription et délivrance

- Elles sont dans le champ de la responsabilité des états
- Elles prennent en compte les spécificités de la pathologie
- Les spécificités du médicament
- Prescription par un généraliste, un spécialiste, PH, PIH.....
- Prescription est différent de délivrance

# Quelques mots sur les génériques

- Une bioéquivalence chez le volontaire sain à 10% près
- Pb pour les médicaments à marge étroite
- Pb pour la palatabilité

# Comment octroyer une AMM en antibiothérapie

# Les questions

- A-t-on besoin de nouveaux antibiotiques après la décennie historique
- Pour quoi faire
- Pour qui (ville hôpital....)
- Comment les évaluer
- Comment les utiliser au mieux
- Comment en limiter les risques
- Comment mobiliser les industriels après les campagnes justifiées de « les antibiotiques c'est pas automatique.. »

# Les procédures d'AMM en antibiothérapie

- Centralisées pour les nouvelles familles
- Reconnaissance mutuelle
- Nationales
  
- Sur le plan microbiologique on est passé du CA-SFM
- à l'EUCAST (european committee on antimicrobial susceptibility testing)
- Un dialogue commun pour définir les valeurs seuils
- Une discussion commune sur les résistances :  
l'ONERBA (observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques)
- Laisser aux pays l'opportunité de définir leurs pourcentages de résistance

# Un dialogue commun entre les états

## I- Rappel historique et caractéristiques de la nouvelle classification

L'évolution de la classification des espèces depuis ces vingt-cinq dernières années est mentionnée dans le tableau suivant :

1980 – 1993	1993 – 1997	1997-2004	2005 <i>(objet de la présente révision)</i>
S	S	S (%)	S + MS (\$) )
IS	MS	MS (%)	
	IS (Ra : 10-50%)		Ra (10-50%)
Rn	R = Ra > 50 %	Rn	Ra (> 50%) (+)
	et Rn		Rn
		<i>Commentaires :</i> <i>apparition d'une colonne dédiée à la fréquence de résistance acquise en France/en Europe (%)</i>	<i>Commentaires :</i> <i>.disparition de la colonne dédiée à la fréquence de résistance acquise . ajout de (\$) et (+)</i>

S : sensibles

IS : inconstamment sensibles

MS : modérément sensibles

R : résistance

Ra : résistance acquise

Rn : résistance naturelle

# Quelques règles

- Les essais sont habituellement comparatifs contre un produit de référence,
- Il s'agit rarement d'essais de supériorité
- Plus d'essais d'équivalence et de non infériorité,
- Que signifie un essai de non infériorité?
  - Dans les limites des bornes d'équivalence près (10, 13%, je suis mieux ou moins bien)
  - Mais on décide d'assumer ce risque
- Les essais sont si possible en double aveugle (problème du caractère aigu des maladies à inclure)
- L'analyse est en ITT (per protocole en objectif secondaire)
- Le nombre des essais (comparatifs ou non) est variable selon les indications donc les pathologies, les germes
- Ils seront fonction de l'originalité du produit

# Définition des infections et gestion des essais

## Réflexions en amont des essais

- Nécessité d'essais incluant des patients victimes de pathologies dont la guérison ou l'évolution dépend de l'antibiotique administré
  - Ce qui amène la question des endpoints : critères de morbidité; de mortalité ou de qualité de vie)
- Discussion sur les infections médico-chirurgicales
  - Quelle part du reste de la prise en charge sur l'évolution: ex appendicite
- Discussion sur les infections sur corps étranger
- Tenter la documentation microbiologique en se méfiant des contaminants. On sera toujours en ITT
- Engranger le maximum de données cliniques, microbio, endoscopiques, radiologiques et de gravité....
- Vérifier la stérilisation microbiologique si c'est faisable (peu souvent)
- Obtenir des populations homogènes de patients en indication, microbiologie, sensibilité et gravité

# Classification de infections

- Selon le site
- Selon la bactérie
- Selon sa sensibilité
- Selon le terrain et la pathologie associée:
  - Neutropénique
  - Immunodéprimé
  - Âgé
  - Enfant voire nourrisson

# Les critères de jugement

- L'apyrexie (....due au paracétamol)
- Quelle définition de la fièvre
- Caractère durable de l'apyrexie...
- Le reste de la clinique est flou (crépitations....) si ce n'est des critères d'aggravation ou de décharge hospitalière, eux-mêmes variables selon les pays....)
- Savoir que plus de 85% des patients des essais guériront (donc il faudra inclure des populations importantes)
- Microbiologie (le plus simple est l'ECBU...)
- La quantification de l'agent infectieux est complexe, facile en virologie avec la CV plasmatique, non adapté à la bactériologie (hémoculture +/-)
- Problème du pronostic à long terme et de la rechute
- Problème de la surinfection
- Radiologie (des pièges)
- Critères de gravité

# Quels seront les biais au moment de l'analyse et comment y veiller

- En plus des biais classiques à savoir les perdus de vue
- Un traitement de référence discutable (y compris en dose)
- Des pathologies mal définies
- Subjectivité des critères de jugement
- Ne mettre sous le vocable d'infection sévère que des infections peu graves....
- ne pas prendre en compte les traitements adjuvants

# Quelles solutions

- Des essais multicentriques
- Chercher des échelles continues de mesure de l'efficacité: rapidité de l'apyrexie, de l'éradication, disparition des symptômes (échelles de survie)
- Un certain quota d'infections sévères
- Ne pas hésiter à stratifier surtout sur la gravité
- Avoir une bonne définition de la gravité sans se limiter au critère service de réanimation (scores de Mc Cabe, APACHE, IGS...)
- Analyser plusieurs critères de jugement qui sans augmenter la puissance donne de la cohérence
- Analyse des échecs
- Compléter la base par des essais ouverts qui feront le lit de « l'evidence based medicine »

# Détermination de la dose : de la PK à la PD

- Elle doit être argumentée
- Référence à une classe connue
- Prend en compte les CMI
- La PK animal et humaine
- Des études de dose ranging en phase II
- Des doses qui peuvent varier selon le germe, la gravité les indications
- Doses de charge et d'entretien
- Les risques du sous dosage et du surdosage

# Où chercher le plus?

- Les durées de traitement
- Le problème des associations d'antibiotique : « l'evidence based medicine »
  - Toujours associer (le pt de vue du malade et du prescripteur)
  - Jamais associer (éthique et/ou pari)
  - associer de courte durée
- Infections sévères
  - Des considérations éthiques
  - Stratégiques (plutôt en phase IV)
  - Méthodologiques (nombre de co-facteurs comme la pathologie sous jacente, les critères biologiques, hémodynamiques, respiratoires...)
  - Un taux de succès décevant (ex du choc infectieux)
  - Une tolérance moindre
- Un plus économique
- L'impact écologique

# Les infections respiratoires hautes

- Trois pathologies évaluables
  - OAM (nourrisson et moins de 3 ans)
  - Angines (de l'enfant et de l'adulte jeune)
  - Sinusites aiguës
- Le reste ne l'est pas (laryngites, épiglottites, sinusites chroniques...)
- Pathologie ambulatoire, souvent virale
- Nécessité de prélèvements pour diagnostic et dosages dans les phases II
- Discussion sur les essais versus placebo
- Rechercher l'impact des traitements courts

# Les infections respiratoires basses

- Hétérogénéité des diagnostics
- Fréquence des atteintes virales et intrication avec la BPCO
- Manque de sensibilité et/ou de spécificité des examens microbiologiques
- Sur la pneumopathie aigue on doit être actif sur le pneumocoque
- On exige des critères de gravité
- des études comparatives sur les pneumonies dites atypiques sont irréalisables
- Pour la BPCO on demande du double aveugle et les critères d'Anthonisen

# Les autres infections

- Les infections urinaires : Ce qu'il y a de plus simple
- Les infections intestinales : si parfaitement documentées donc pas en France
- Les septicémies : trop vague
- On doit se limiter à l'évaluation dans le sepsis sévère
- Les endocardites : complexe
- Les méningites : sont évaluées en post AMM
- Les infections intra-abdominales sont acceptables si parfaitement documentées, plus dévolues au post opératoire avec de la PK/PD
- les infections ostéo-articulaires : un vrai champ d'évaluation consacré plutôt au post-AMM
- Les infections en ophtalmologie sont plus aisées que les infections en stomatologie
- L'antibioprophylaxie : un champ pas assez exploité par les industriels

# Ce qui reste : les infections cutanées

- Lorsqu'on veut faire croire au grave
- Au germe identifié
- Les érysipèles : ...
- Les impétigos : non
- les cellulites : +/-car chirurgicales
- Le pied diabétique ou le mal perforant : un vrai sujet d'évaluation correspondant à un besoin de santé publique avec le problème de l'identification des bactéries....

# Les besoins urgents...

- L'antibiothérapie du noscomial
- On oscille entre l'orphelin et le contexte épidémique
- Quels antibiotiques actifs sur les carbapénemases...
- Comment en limiter la prescription

# Comment lire un RCP en antibiothérapie

- 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
- 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
- 4. DONNÉES CLINIQUES
  - 4.1 Indications thérapeutiques (ne pas oublier de lire le 5.1 en même temps)
  - 4.2 Posologie et mode d'administration
  - 4.3 Contre-indications
  - 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
  - 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
  - 4.6 Grossesse et allaitement
  - 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
  - 4.8 Effets indésirables
  - 4.9 Surdosage
- 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
  - 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
  - 5.2 Propriétés pharmacocinétiques.
  - 5.3 Données de sécurité précliniques
- 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES
  - 6.1 Liste des excipients
  - 6.2 Incompatibilités
  - 6.3 Durée de conservation
  - 6.4 Précautions particulières de conservation
  - 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
  - 6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

# Date de l'AMM et de ses variations

- S'intéresser à l'ancienneté du médicament. Si l'AMM est ancienne, préférer les consensus (conf de consensus)
- Allez sur le site de l'EMA
- Le RCP est le contrat entre l'industriel et les autorités de santé dans les premières années de la vie
- Le RCP a une valeur juridique
- Les RCP ne peuvent être des traités de médecine
- Ils sont parfois « radicaux » dans un souci d'exiger des industriels des réponses à des questions non résolues au moment de l'AMM
- En infectiologie, la durée de vie des anti-infectieux est parfois brève...

# Exercice

## Le RCP de Tygacil ou Tigecycline

- Début développement 1991, abandonné en 2001 puis repris par Wyeth
- AMM en 2006
- **4.1 Therapeutic indications**
- Tygacil is indicated for the treatment of the following infections:
  - • Complicated skin and soft tissue infections
  - • Complicated intra-abdominal infections
- Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

## **4.4 Special warnings and precautions for use**

- Experience in the use of tigecycline for treatment of infections in patients with severe underlying diseases is limited.
- In clinical trials in complicated skin and soft tissue infections, the most common type of infection in tigecycline treated-patients was cellulitis (59 %), followed by major abscesses (27.5 %). Patients with severe underlying disease, such as those that were immunocompromised, patients with decubitus ulcer infections, or patients that had infections requiring longer than 14 days of treatment (for example, necrotizing fasciitis), were not enrolled. Few patients with diabetic foot infections (5%) were enrolled. A limited number of patients were enrolled with co-morbid factors such as diabetes (20 %), peripheral vascular disease (7 %), intravenous drug abuse (2 %), and HIV-positive infection (1 %). Limited experience is also available in treating patients with concurrent bacteraemia (3 %). Therefore, caution is advised when treating such patients

- In clinical trials in complicated intra-abdominal infections, the most common type of infection in tigecycline treated-patients was complicated appendicitis (51 %), followed by other diagnoses less commonly reported such as complicated cholecystitis (14 %), intra-abdominal abscess (10 %), perforation of intestine (10 %) and gastric or duodenal ulcer perforation less than 24 hours (5 %). Of these patients, 76 % had associated diffuse peritonitis (surgically-apparent peritonitis). There were a limited number of patients with severe underlying disease such as immunocompromised patients, patients with APACHE II scores > 15 (4 %), or with surgically apparent multiple intra-abdominal abscesses (10 %). Limited experience is also available in treating patients with concurrent bacteraemia (6 %). Therefore, caution is advised when treating such patients.

**Table ST 4-8. clinical diagnosis of infections within the ME Population –pooled data from studies 301-WW and 306-WW**

<b>Characteristic</b>	<b>tigecycline (N=512)</b>	<b>imipenem/cilastat in (n=513)</b>	<b>Total (n=1025)</b>	<b>p-value</b>
<b>Clinical diagnosis, n (%)</b>				0.798
<b>Complicated appendicitis</b>	263 (51.4)	262 (51.1)	525 (51.2)	
<b>Complicated cholecystitis</b>	69 (13.5)	74 (14.4)	143 (14.0)	
<b>Intra-abdominal abscess</b>	51 (10.0)	45 (8.8)	96 (9.4)	
<b>Perforation of intestine</b>	51 (10.0)	40 (7.8)	91 (8.9)	
<b>Complicated diverticulitis</b>	32 (6.3)	42 (8.2)	74 (7.2)	
<b>Gastric/duodenal perforation</b>	25 (4.9)	25 (4.9)	50 (4.9)	
<b>Peritonitis</b>	18 (3.5)	20 (3.9)	38 (3.7)	
<b>Other</b>	3 (0.6)	5 (1.0)	8 (0.8)	

Note : approximately 8% of the subjects were older than 75 years;  
the overall severity of illness was moderate.

## Un antibiotique, mais avec bien des incertitudes...

- Le choix des comparateurs pour les essais de phase 3 en pathologie digestive: Vanco aztréonam ou Tienam
- Le problème des bornes de non infériorité (15%)
- Problèmes des critères d'inclusion
- Problème des critères de gravité
- Un peu plus de surmortalité
  
- Au total c'est un pari, alors attention aux infections graves et aux états de choc...

# Pour comprendre la démarche de l'évaluation,

- Allez sur le site de l'EMA
- Human medicine
- EPAR