



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Marcel de Graaff  
Eurodiputado  
Parlamento Europeo  
ASP 06E240  
60, rue Wiertz / Wiertzstraat 60  
B-1047 Bruselas  
Bélgica

Correo electrónico: [marcel.degraaff@europarl.europa.eu](mailto:marcel.degraaff@europarl.europa.eu)

18 de octubre de 2023  
EMA/451828/2023  
Agencia Europea de Medicamentos

Estimados diputados Marcel de Graaff, Gilbert Collard, Francesca Donato, Joachim Kuhs, Mislav Kolakušić, Virginie Joron, Ivan Vilibor Sinčić y Bernhard Zimniok.

Gracias por su carta de 4 de octubre de 2023 en la que solicita la suspensión de las autorizaciones de comercialización de las vacunas de ARNm COVID-19 Comirnaty y Spikevax.

La Agencia Europea de Medicamentos se compromete a proteger la salud pública realizando evaluaciones científicas exhaustivas de los medicamentos para la UE. Nos dedicamos igualmente a garantizar que el público y sus representantes en el Parlamento Europeo estén informados de las razones por las que se autorizan los medicamentos y de las medidas que adoptamos para supervisarlos una vez que están disponibles.

También debemos destacar que la EMA se centra principalmente en un aspecto de la política sanitaria de la UE, a saber, la autorización y supervisión de medicamentos y vacunas. Cuando nuestros comités científicos emiten recomendaciones, otros organismos, como la Comisión Europea, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y las autoridades sanitarias y de vacunación nacionales pueden tenerlas en cuenta a la hora de desarrollar políticas de inmunización para proteger al público.

A continuación encontrará respuestas directas a las preguntas que plantea en su carta.

#### 1. Las indicaciones autorizadas

Usted afirma que, basándose en las indicaciones autorizadas, las vacunas "sólo deben administrarse a personas que busquen protección personal, y no están autorizadas para reducir las tasas de transmisión o infección (control de la transmisión)". También afirma que las indicaciones autorizadas no coinciden con los usos promovidos por "las empresas farmacéuticas, los políticos y los profesionales sanitarios".

En efecto, tiene razón al señalar que las vacunas COVID-19 no han sido autorizadas para prevenir la transmisión de una persona a otra. Las indicaciones son únicamente para proteger a los individuos vacunados.

En la información sobre el producto de las vacunas contra el COVID-19 se indica claramente que las vacunas son para la inmunización activa para prevenir el COVID-19. Además, los informes de evaluación de la EMA sobre la autorización de las vacunas señalan la falta de datos sobre transmisibilidad.

**Dirección oficial** Domenico Scarlattilaan 6 ● 1083 HS Ámsterdam ● Países Bajos

**Dirección para visitas y entregas** Remitirse a [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Envíenos una pregunta** Vaya a [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000 Una agencia de la Unión Europea



Agencia Europea de Medicamentos, 2023. Reproducción autorizada con indicación de la fuente.

La EMA seguirá siendo transparente sobre los usos aprobados de las vacunas COVID -19 e identificará las áreas en las que necesitamos abordar los conceptos erróneos.

## 2. Autorización de vacunas contra la subvariante Omicron XBB.1.5

Usted señala que no se dispone de datos de ensayos clínicos para las vacunas adaptadas dirigidas a la subvariante Omicron XBB.1.5. Teniendo esto en cuenta y el hecho de que la emergencia de salud pública internacional ha t e r m i n a d o , usted cuestiona la necesidad de autorizar las vacunas adaptadas en este m o m e n t o .

Nos gustaría subrayar que la autorización de las vacunas COVID-19 adaptadas no está supeditada a la continuación de la emergencia de salud pública. Las indicaciones autorizadas no restringen el uso de las vacunas a una emergencia.

Además, los datos de los ensayos clínicos no eran un requisito científico para las vacunas adaptadas Omicron XBB.1.5 debido a la información derivada de las vacunas originalmente autorizadas y de las anteriores vacunas adaptadas.

En su decisión de recomendar la autorización de las vacunas dirigidas contra la subvariante Omicron XBB.1.5, el Comité de Medicamentos de Uso Humano ( CHMP) de la EMA consideró todos los datos disponibles tanto sobre las vacunas autorizadas originalmente como sobre las adaptadas anteriormente, incluidos los datos sobre seguridad, eficacia e inmunogenicidad (en qué medida desencadenan respuestas inmunitarias). Además, el Comité evaluó los datos de laboratorio sobre las respuestas de las vacunas adaptadas contra XBB.1.5 y cepas relacionadas de SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Obsérvese también que para Spikevax XBB.1.5, el Comité evaluó algunos datos clínicos de un estudio en curso.

Donde el final de la emergencia de salud pública puede ser relevante es en las estrategias de vacunación de los Estados miembros de la UE y en los consejos que se dan a la población en general. A este r e s p e c t o , en la información sobre el producto de las vacunas COVID-19 se indica que el uso de las vacunas "debe ajustarse a las recomendaciones oficiales".

## 3. Evaluación del riesgo medioambiental de los organismos modificados genéticamente ( OMG)

Tengo entendido que le preocupa el R e g l a m e n t o (UE) nº 2020/1043/UE ("el Reglamento") que, como se indica en su artículo 2, permite la realización de algunos ensayos clínicos con productos que contienen OMG sin una evaluación previa del riesgo para el medio ambiente.

También señala que, según el artículo 4, el Reglamento "se aplicará mientras la OMS haya declarado que COVID-19 es una pandemia o mientras exista un acto de ejecución por el que la Comisión reconozca una situación de emergencia de salud pública debida a COVID-19".

Es importante aclarar en primer lugar que las vacunas de ARNm no se consideran organismos modificados genéticamente. Entendemos que el Reglamento estaba destinado a otras vacunas, como las que "contienen virus atenuados o vectores vivos, que pueden entrar en la definición de OMG "<sup>1</sup>.

Dicho esto, podemos facilitarle información sobre el estado de las evaluaciones de riesgos medioambientales de Comirnaty y Spikevax.

En el momento de las autorizaciones iniciales de Comirnaty y Spikevax, el CHMP señaló en sus informes de evaluación publicados que, debido a su naturaleza, "no es probable que las vacunas y los lípidos den lugar a un riesgo significativo para el medio ambiente". El Comité señaló además que era aceptable que no se aportaran estudios de evaluación del riesgo para el medio ambiente en las solicitudes de autorización de comercialización. Puede encontrar más información en los informes de evaluación publicados en el sitio web de la EMA

---

1 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R1043>

así como la *Directriz del CHMP sobre la evaluación del riesgo medioambiental de los medicamentos de uso humano*.<sup>2</sup>

Basándose en el Reglamento, usted también da a entender que, con el fin de la emergencia de salud pública, las empresas deben proporcionar ahora evaluaciones previas del riesgo medioambiental para las vacunas adaptadas.

Una vez aclarado que las vacunas no son OMG y que, por tanto, no se aplica el Reglamento, también queremos aclarar que las vacunas adaptadas no son vacunas nuevas con autorizaciones de comercialización distintas de las de las vacunas autorizadas originalmente. Se considera que los riesgos medioambientales teóricos que puedan plantear son los mismos que los de las vacunas autorizadas originalmente.

Por otra parte, las autoridades nacionales aprueban los ensayos clínicos en la UE y, por lo tanto, serían las autoridades que recibirían cualquier evaluación de riesgos medioambientales necesaria antes del inicio de un ensayo clínico.

#### 4. Seguridad, eficacia y calidad de las vacunas

##### Seguridad

En respuesta a sus comentarios sobre la seguridad de las vacunas, nos gustaría señalar que la EMA y las autoridades nacionales supervisan continuamente los datos sobre los efectos secundarios notificados. También es importante aclarar que la notificación de un presunto efecto secundario no constituye en sí misma una prueba de que una vacuna haya causado el acontecimiento adverso en cuestión.

Estos acontecimientos adversos pueden producirse por otros motivos en personas vacunadas, al igual que en personas no vacunadas. Dado que una gran proporción de la población general ha recibido las vacunas, es de esperar que se produzcan muchos informes de afecciones ocurridas en el momento de la vacunación o poco después.

Para determinar si una vacuna ha causado un acontecimiento, las autoridades tienen que evaluar todos los datos pertinentes, incluidos los que puedan indicar que la afección se produce en mayor proporción en personas vacunadas o vacunadas recientemente que en otras.

Como se muestra en la información del producto de ambas vacunas, la mayoría de los efectos secundarios son leves, aunque pueden producirse otros más graves. Destaca el riesgo de miocarditis y pericarditis, que la EMA ha evaluado y descrito en la información del producto.<sup>3,4</sup> Toda la información sobre seguridad debe considerarse detenidamente antes de administrar o recomendar la vacunación.

##### Eficacia

Usted afirma que "un requisito fundamental para una vacuna es estimular la inmunidad a largo plazo", y señala que "si una vacuna sólo ofrece protección durante menos de un año, no cumple este criterio crucial". De su comentario deducimos que no debería autorizarse ninguna vacuna sin pruebas de protección a largo plazo.

Aunque la protección a largo plazo siempre es deseable, imponer tal requisito tendría graves consecuencias para la salud pública y pondría en peligro a las personas vulnerables. Además, establecer una protección a largo plazo puede no ser factible y, en el caso del COVID-19, se complicará por la evolución del SARS-CoV-2, una situación que también observamos con la gripe.

---

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-scientific-directriz>

<sup>3</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-noviembre-2-diciembre-2021>

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-myocarditis-pericarditis-tozinameran-covid-19-mrna-vaccine\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-myocarditis-pericarditis-tozinameran-covid-19-mrna-vaccine_es.pdf)

Cuando la EMA recomienda la autorización de una vacuna, facilita información sobre los datos que ha evaluado para ayudar a las autoridades de vacunación y a los profesionales sanitarios a hacer recomendaciones al público en general.

#### Propiedades cualitativas y cuantitativas

En su apartado "Falta de propiedades cualitativas y cuantitativas declaradas", se refiere a la falta de datos sobre la prevención de la transmisión y no a las propiedades cualitativas y cuantitativas de las vacunas. Hemos abordado la cuestión de la transmisibilidad más arriba.

#### Calidad de la documentación presentada

Al argumentar en contra de las autorizaciones de las vacunas, usted hace referencia a "irregularidades e ilegalidades al alterar la categorización de los medicamentos" y a "cambios en los procedimientos de revisión continua y de autorización condicional de comercialización, así como a modificaciones en las definiciones de vacunas e inmunidad". Comentamos estas preocupaciones, en la medida de lo posible, en las secciones siguientes.

También citó un artículo del BMJ de Paul D Thacker sobre Ventavia, una organización de investigación por contrato que trabajó en algunos centros de ensayos clínicos para Comirnaty.<sup>5</sup>

La EMA, en estrecha colaboración con la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU., examinó los problemas señalados en el BMJ y llegó a la conclusión de que las deficiencias detectadas no ponen en peligro la calidad e integridad de los datos del ensayo principal Comirnaty y no repercuten en la evaluación beneficio-riesgo.

El ensayo principal en el que se basó la autorización de Comirnaty incluyó a unas 44.000 personas y se llevó a cabo en unos 150 centros de todo el mundo. Ventavia reclutó a unos 1.000 sujetos en 3 centros de Estados Unidos, lo que representa menos del 3% de la población total del estudio. Los problemas afectaron a uno de esos 3 centros y se referían principalmente a la falta de personal formado, lo que provocó deficiencias como retrasos en la introducción de datos y la resolución de consultas. El titular de la autorización de comercialización auditó a la empresa a finales de 2020, y se tomaron medidas correctivas, incluidas visitas de supervisión y la contratación de personal adicional. Estas medidas se consideraron adecuadas.

Ventavia también reclutó participantes en estudios sobre el uso de Comirnaty en niños y como refuerzo (que representan alrededor del 1,6% y el 3,5% de las poblaciones totales del estudio, respectivamente). Al igual que con el estudio principal, la EMA examinó los datos pertinentes y concluyó que los problemas notificados en el centro en cuestión no tienen ningún impacto en las evaluaciones de los beneficios y riesgos de la vacuna para estos usos. Las medidas correctivas adoptadas por la empresa se pusieron en marcha antes de que estos ensayos posteriores comenzaran a inscribir participantes.

#### Resúmenes de las características del producto y prospectos

Usted señala que los resúmenes de las características del producto ( SmPC) para Comirnaty y Spikevax "son tan voluminosos que se han vuelto ilegibles de facto tanto para los médicos como para los ciudadanos, haciendo imposible el consentimiento informado". También señala un problema similar con los prospectos.

De hecho, estos documentos han aumentado de tamaño a medida que se han aprobado nuevas concentraciones y nuevas vacunas adaptadas. La EMA está estudiando actualmente formas de mejorar la presentación de la información en los SmPC y los prospectos, no sólo para las vacunas COVID-19, sino para todos los medicamentos evaluados de forma centralizada en la UE. También estamos estudiando otras formas de presentar la información en nuestros documentos de preguntas y respuestas en un lenguaje no especializado (lo que llamamos resúmenes de medicamentos).

#### Buenas prácticas de fabricación

---

<sup>5</sup> Thacker PD. Covid-19: Un investigador denuncia los problemas de integridad de los datos en el ensayo de la vacuna de Pfizer. BMJ. 2021;375:n2635. Publicado el 2 de noviembre de 2021. doi:10.1136/bmj.n2635

Usted hace referencia a correos electrónicos publicados por piratas informáticos, algunos de los cuales hacen referencia a la calidad de Comirnaty. Es importante señalar que durante la evaluación de los medicamentos surgen problemas que deben resolverse antes de que la EMA pueda recomendar una autorización. Una recopilación de correos electrónicos seleccionados no puede ofrecer una imagen exacta o completa de cuáles fueron los problemas o cómo se resolvieron. En este caso, el problema se refería a la integridad del ARNm (es decir, si el ARNm de la vacuna permanecía intacto como se esperaba).

Aunque se encontraron algunos trozos de ARNm truncado en la vacuna, el CHMP concluyó en 2020 que "las especificaciones propuestas para la integridad del ARN y 5'-Cap se consideran científicamente justificadas y aceptables. No obstante, se considera importante disponer de datos adicionales para completar la caracterización de la sustancia activa y el producto acabado, y tener en cuenta la experiencia clínica, a fin de confirmar la adecuación de estas especificaciones, y estos datos deberán facilitarse tras la aprobación como obligaciones específicas de la AC [autorización de comercialización]".

Desde entonces, la empresa ha facilitado toda la información requerida y se han cumplido las obligaciones específicas. El CHMP ha aceptado las últimas especificaciones propuestas por la empresa.<sup>6</sup>

## 5. Situación jurídica de las autorizaciones de Comirnaty y Spikevax en la UE

Usted ha planteado una serie de preocupaciones sobre los Reglamentos y Directivas de la UE. Usted cuestiona las autorizaciones de comercialización condicionales iniciales de Comirnaty y Spikevax, ya que considera que el Reglamento (UE) 2019/5<sup>7</sup>, el Reglamento (UE) n° 2020/1043<sup>8</sup> y el Reglamento (UE) n° 2021/756<sup>9</sup> no cumplen el marco establecido:

- sobre evaluación de riesgos medioambientales y presentación de informes en el Reglamento (UE) n° 2001/18<sup>10</sup> y la Directiva 2009/41/CE<sup>11</sup> ;
- sobre la seguridad de los medicamentos establecida en la Directiva 2001/83/CE<sup>12</sup> , la Directiva 2003/63/CE de la Comisión<sup>13</sup> y el Reglamento (CE) n° 1394/2007<sup>14</sup>;
- relativa a la concesión de una licencia sindical establecida en el Reglamento (CE) n° 2004/726<sup>15</sup> y en el Reglamento (CE) n° 2008/1234<sup>16</sup>.

Usted también afirma que los cambios en el Reglamento (UE) 2019/5 "no deben utilizarse para salir del marco de la clasificación y categorización existente, solo se permite la clarificación, no se pueden añadir categorías que entren en conflicto con el sistema actual, para ello se necesita una legislación completa.

Además, usted afirma que "la adición de códigos/secuencias" en el Reglamento (UE) n° 2021/756 "entra en conflicto con la clasificación y categorización" de la Directiva 2001/83/CE, la Directiva 2003/63/CE y el Reglamento (CE) n° 1394/2007.

También afirma que algunas partes del Reglamento (UE) n° 2020/1043 (relativo a los ensayos de OMG para COVID-19) y del Reglamento (UE) n° 2021/756 (relativo a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de vacunas contra el coronavirus) son "contrarias a los artículos 141 y 168" del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea.

---

<sup>6</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0137-epar-assessment-report-renovación\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0137-epar-assessment-report-renovación_es.pdf)

<sup>7</sup> por el que se modifican el Reglamento (CE) n° 726/2004, el Reglamento (CE) n° 1901/2006 (relativo a los medicamentos pediátricos) y el

Directiva 2001/83/CE

<sup>8</sup> En relación con los ensayos de OMG para COVID-19

<sup>9</sup> relativo a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de las vacunas contra la gripe y los coronavirus y por el que se modifica el Reglamento 2008/1234

<sup>10</sup> OMG en el medio ambiente

<sup>11</sup> Uso de OMG

<sup>12</sup> Medicamentos de uso humano en la UE

<sup>13</sup> Modificación de la Directiva 2001/83/CE

<sup>14</sup> En cuanto a los medicamentos de terapia avanzada

<sup>15</sup> Sobre la creación de la EMA y el procedimiento centralizado

<sup>16</sup> Con respecto a las variaciones

Unión Europea. Además, afirma que el Reglamento (UE) 2019/5 se utilizó infringiendo el artículo 290, apartado 1, del Tratado.

Entendemos que estas preocupaciones están relacionadas con los propios Reglamentos y Directivas. Aunque la EMA está obligada por ellos, no estamos en condiciones de comentar la idoneidad de los Reglamentos o Directivas adoptados por el Parlamento y el Consejo ni su compatibilidad con el Tratado.

Con respecto a las prórrogas de las autorizaciones de comercialización, señala que el Reglamento (UE) nº 2021/756 (relativo a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de las vacunas contra la gripe y los coronavirus) se adoptó después de las autorizaciones de Comirnaty y Spikevax. De ello se deduce que el Reglamento no se aplica a las vacunas Comirnaty y Spikevax adaptadas. Obsérvese que el texto del Reglamento reconoce claramente que "basándose en la evaluación científica de la Agencia Europea de Medicamentos, la Comisión ha autorizado hasta ahora varias vacunas COVID-19", y el Reglamento prevé variaciones en las autorizaciones de estas y futuras vacunas.

También destaca usted el artículo 19 del Reglamento (CE) nº 2008/1234 (relativo a las modificaciones), que establece que "a una extensión se le concederá una autorización de comercialización de conformidad con el mismo procedimiento que para la concesión de la autorización de comercialización inicial a la que se refiera, o bien se incluirá en dicha autorización de comercialización". Téngase en cuenta que este artículo no impide basarse en datos pertinentes de la autorización de comercialización inicial. Además, y como ya se ha señalado, la autorización de las vacunas adaptadas para Comirnaty y Spikevax están cubiertas por el Reglamento (UE) nº 2021/756, que modifica el Reglamento (CE) nº 2008/1234.

En relación con el apartado 4 del artículo 1 de la Directiva 2001/83/CE, las vacunas figuran como agentes utilizados para producir inmunidad activa. Usted afirma que no hay pruebas de que estas vacunas proporcionen inmunidad (es decir, protección contra infecciones o enfermedades).

Es cierto que la protección disminuye con el tiempo a medida que evoluciona el propio virus, y ésta es una de las razones por las que se han autorizado vacunas adaptadas. Es importante señalar que con el SRAS-CoV-2, las personas pueden estar expuestas al virus varias veces y la exposición repetida puede aumentar la probabilidad de infección incluso en personas vacunadas.

Las vacunas COVID-19 también proporcionan protección contra la enfermedad grave, incluida la hospitalización. Esto es especialmente importante para las personas vulnerables con mayor riesgo.

También afirman que "una vacuna debe contener un antígeno; este antígeno requiere su propio registro en el archivo principal sobre antígenos de vacuna (VAMF)", tal como establece la Directiva 2003/63/CE. La razón de este método", dice usted, "es que la homogeneidad, la calidad y la dosis activa pueden determinarse por tratamiento. Este no es el caso de las secuencias codificantes".

Es importante señalar que, en el caso de las vacunas de ARNm, el antígeno (la partícula que desencadena una respuesta inmunitaria) no es el propio principio activo del ARNm, sino la proteína en espiga que se forma tras la vacunación.

Dicho esto, nos gustaría aclarar qué es un VAMF. La legislación de la UE prevé la posibilidad de presentar toda la información requerida sobre un antígeno vacunal como un VAMF (es decir, como una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna). Un VAMF es especialmente útil cuando un antígeno vacunal específico se utiliza en diferentes vacunas. En tales casos, con una única evaluación de un VAMF, las autoridades pueden evaluar el mismo antígeno utilizado en varias vacunas al mismo tiempo. Por lo tanto, el sistema de los VAMF sólo pretende simplificar la evaluación de las vacunas, y el uso de los VAMF es opcional. Cuando no se utiliza la opción de un VAMF, las empresas, como para cualquier otro medicamento, tienen que incluir la información pertinente sobre el antígeno de la vacuna directamente en el expediente MAA en cuestión.



Puede encontrar más información en la *Guía sobre los requisitos para la certificación del archivo maestro de antígenos de vacunas (VAMF)* en el sitio web de la EMA.<sup>17</sup>

#### 6. Documentos de reflexión de la EMA

Citando el *documento de reflexión de la EMA sobre la clasificación de los medicamentos de terapia avanzada*<sup>18</sup> y el *documento de reflexión de la EMA sobre los criterios a considerar para la evaluación del estatus de nueva sustancia activa (NAS) de las sustancias biológicas*, usted expone el siguiente argumento: que el ARNm se considera un ejemplo de terapia génica y, por lo tanto, cualquier cambio significativo en la secuencia del ARNm requiere una nueva solicitud.

Como señala en su carta, la Directiva 2009/120/CE de la Comisión no considera las vacunas contra enfermedades infecciosas terapias génicas, ya que el objetivo de la vacunación no es restaurar, corregir o modificar genes humanos. Además, las prórrogas de las autorizaciones de comercialización de las vacunas COVID-19 están cubiertas por el Reglamento (UE) nº 2021/756.

Por último, tomamos nota de su llamamiento a una acción inmediata para suspender las autorizaciones de comercialización de Comirnaty y Spikevax, incluidas las autorizaciones de las vacunas adaptadas dirigidas a la subvariante Omicron XBB.1.5.

El CHMP de la EMA sólo puede recomendar la suspensión de las autorizaciones de comercialización si las pruebas demuestran que los riesgos superan a los beneficios. Las pruebas siguen demostrando que las vacunas proporcionan protección, lo que es especialmente importante para las personas vulnerables. Por tanto, retirar estas vacunas como opción para los Estados miembros de la UE y para los profesionales sanitarios sin tener debidamente en cuenta los datos disponibles sería un gran perjuicio para la UE y para la salud pública.

Le agradezco que haya escrito a la Agencia y espero que esta respuesta responda a sus preocupaciones.

Atentamente,



Emer Cooke Director  
Ejecutivo

---

<sup>17</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-vaccine-antigen-master-file-vamf-certification\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-vaccine-antigen-master-file-vamf-certification_es.pdf)

<sup>18</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-productos-medicinales\\_es-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-productos-medicinales_es-0.pdf)