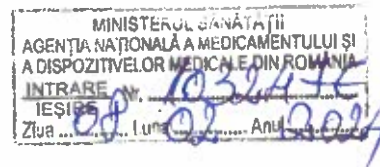




MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro



Către,

Doamna Geanina Hagimă

Email: [REDACTED]

Ca urmare a adresei dumneavoastră, înregistrată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) cu nr. **100258/08.01.2024**, privind vaccinurile, vă comunicăm următoarele:

Referitor la solicitările nr. 1, 2 și 3: *"Folosirea nanotehnologiei și a nanoparticulelor pentru medicamente și vaccinuri este reglementată în România?"*

Folosirea nanotehnologiei și a nanoparticulelor pentru medicamente și vaccinuri este reglementată în Uniunea Europeană?"

Cunoașteți faptul că nanotehnologia și nanoparticulele sunt utilizate pe scară largă în industria farmaceutică, deși nu există o legislație a Uniunii Europene pentru acest domeniu?"

Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor la nivelul Uniunii privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente precum și Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului prevăd dispoziții unitare referitoare la stabilirea procedurii comunitare de autorizare, supraveghere și farmacovigilență a medicamentelor de uz uman și de instituire a Agenției Europene pentru Medicamente (EMA).

Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman este transpusă în legislația națională a tuturor statelor membre și este publicată în Eudralex Volume 1: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-1_en, inclusiv traducerea în limba română.

În România, prevederile Titlului XVIII "Medicamentul" din **Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare** (denumită în continuare "Lege") transpun **Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman**, publicată pe web-site-ul ANMDMR, la adresa web: <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/legislatie/legi-ordonante-si-hotarari-de-guvern/>, iar anexele Directivei sunt transpuse prin **Ordinul ministrului sănătății nr. 615 din 1 iunie 2010 privind modificarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006**, publicat pe web-site-ul ANMDMR, la adresa web: <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/legislatie/ordine-de-ministru/>.

Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor la nivelul Uniunii privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente este direct aplicabil și este publicat în Eudralex Volume 1: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/?uri=CELEX:02004R0726-20190128>.

Articolul 2 al Directivei 2001/83/CE transpus prin art. 699 din Titlul XVIII “Medicamentul” din “Lege” prevede definiția medicamentului:

“1. medicament:

a) orice substanță sau combinație de substanțe prezentată ca având proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om;

sau b) orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi folosită sau administrată la om, fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical”.

Având în vedere faptul că nanomedicamentele conțin substanțe active care au proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om, acestea se încadrează în definiția medicamentelor menționată mai sus, și, ca urmare, intră în scopul **Directivei 2001/83/CE, Legii**, respectiv a **Regulamentului CE nr. 726/2004**.

Orice cerere de autorizare de punere pe piață a tuturor tipurilor de medicamente, inclusiv a medicamentelor care conțin sau constau din elemente care derivă din nanotehnologie și din aplicațiile acesteia, cunoscute și sub denumirea de „nanomedicamente”, depusă prin procedură națională, procedură descentralizată, de recunoaștere mutuală, de utilizare repetată sau centralizată se evaluează în conformitate cu prevederile **Directivei 2001/83/CE** și anexele acesteia, transpuse în legislația națională a tuturor statelor membre (SM).

În afară de prevederile legislative, în România, similar celorlalte state membre ale Uniunii Europene și Agenției Europene pentru Medicamente, evaluarea tuturor medicamentelor de uz uman, indiferent de tip se face în acord cu ghidurile științifice de calitate, siguranță non-clinică și eficacitate clinică publicate pe web-site-ul EMA, la adresa: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines>.

Menționăm că la secțiunea Multidisciplinary: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines>, sunt publicate ghiduri științifice pentru anumite tipuri de medicamente, printre care și “nanomedicamente”.

În conformitate cu **Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene (TFUE)**, pentru ca legislația farmaceutică a Uniunii Europene să asigure aplicarea standardelor comune de calitate, siguranță și eficacitate pentru autorizarea medicamentelor în toate Statele Membre și la nivelul Agenției Europene pentru Medicamente, aceasta poate fi reglementată eficient doar la nivelul Uniunii Europene.

Recomandarea Comisiei Europene din 10 iunie 2022 disponibilă la adresa: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32022H0614%2801%29>, actualizează definiția “nanomaterialului”, prevăzută în Recomandarea 2011/696/UE.



În concluzie, în toate statele membre se face o evaluare a medicamentelor care conțin sau constau din elemente care derivă din nanotehnologie și din aplicațiile acesteia, cunoscute și sub denumirea de „nanomedicamente”, care este în acord cu principiile procesului de evaluare.

Referitor la solicitările nr. 4 și 5: *”Cunoașteți faptul că metodele toxicologice cunoscute și acceptate pe scară largă nu sunt suficiente pentru a detecta posibilele efecte nocive ale nanoparticulelor, acestea având proprietăți diferite față de particulele la scara mai mare*
https://ec.europa.eu/archives/bepa/european-group-ethics/docs/publications/opinion_21_nano_en.pdf

Nanoparticulele pot determina alterarea ADN-ului uman?

Autorizarea „nanomedicamentelor” prin procedură centralizată și prin proceduri europene descentralizate, de recunoaștere mutuală și de utilizare repetată se face în urma evaluării documentației de calitate, siguranță non-clinică și eficacitate depuse de către solicitanții APP, cu stabilirea unui raport beneficiu-risc pozitiv.

Pentru nanomedicamente, studiile non-clinice de mutagenitate și carcinogenitate, efectuate după caz, conform ghidurilor non-clinice EMA, disponibile la adresa web: <https://www.ema.europa.eu/en/scientific-guidelines/non-clinical-guidelines/non-clinical-toxicology>, nu au evidențiat riscuri pentru om legate de componentele acestora obținute prin nanotehnologie.

Referitor la solicitarea nr. 7: *Ce sancțiuni sunt prevăzute pentru folosirea unor tehnologii nereglementate în produsele farmaceutice? Vă rog să-mi indicați legile.* ”

Autorizarea „nanomedicamentelor” este reglementată de legislația farmaceutică generală a Uniunii Europene, de legislația națională a fiecărui stat membru care transpune **Directiva 2001/83/CE și anexele sale**, iar în România prevederile Titlului XVIII “Medicamentul” din **Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare** transpun **Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman**, iar anexele Directivei sunt transpuse prin **Ordinul ministrului sănătății nr. 615 din 1 iunie 2010 privind modificarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor**, aprobate prin **Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006**.

Vă rugăm să aveți în vedere răspunsurile la întrebările nr. 1, 2 și 3.

Referitor la solicitarea nr. 8: *”Menționați care sunt medicamentele orale care au în compoziție nanoparticule și nanotehnologie. Există un site pentru public pe care pot fi vizualizate aceste medicamente?*



Precizăm faptul că pe website-ul EMA și pe web-site-ul Comisiei Europene sunt publicate informații despre toate medicamentele autorizate prin procedură centralizată și nu există o secțiune specială pentru nanomedicamente sau pentru alte tipuri de medicamente.

Medicamentele enumerate mai jos nu sunt o lista exhaustivă a nanomedicamentelor autorizate prin procedură centralizată.

- Renagel 800 mg comprimate filmate care conține sevelamer, un polimer poli (clorhidrat de alilamină), autorizat cu numărul EU/99/123 din anul 1999. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h123.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Rapamune 1 mg drajeuri care conține sirolimus (stratul de drajeifiere conține o nanodispersie (sirolimus și stabilizator), autorizat cu numărul EU/1/01/171 din anul 2001. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h171.htm> și pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, iar Raportul Public de Evaluare, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rapamune#ema-inpage-item-assessment-history> ;

- Emend capsule cu nanoparticule care conține aprepitant, autorizat cu numărul EU/1/03/262 din anul 2003. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h262.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> ;

- Invega comprimate cu eliberare prelungită care conțin paliperidonă, autorizat cu numărul EU/1/07/395 din anul 2007. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h395.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Până în prezent, prin procedura europeană descentralizată, de recunoaștere mutuală și de utilizare repetată nu au fost autorizate "nanomedicamente" cu administrare orală de către ANMDMR.

Referințe pentru medicamentele enumerate anterior:

1. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date: https://www.researchgate.net/publication/303981044_Nanoparticle-Based_Medicines_A_Review_of_FDA-Approved_Materials_and_Clinical_Trials_to_Date

2. Nanomedicine-based commercial formulations: current developments and future prospects: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9761651/>

Referitor la solicitarea nr. 9: *"Care sunt medicamentele/soluțiile injectabile care conțin nanoparticule/nanotehnologie? Care sunt cele care nu conțin nanotehnologie ? Indicați site-ul la care consumatorii pot vizualiza aceste informații."*



Referitor la medicamentele sub formă de soluții/concentrate cu administrare injectabilă/perfuzabilă autorizate prin procedură centralizată, astfel cum am menționat anterior, pe website-ul EMA și pe website-ul Comisiei Europene sunt publicate informații despre toate medicamentele autorizate prin procedură centralizată și nu există o secțiune specială pentru “nanomedicamente” sau pentru alte tipuri de medicamente.

Precizăm că medicamentele enumerate mai jos nu sunt o listă exhaustivă a nanomedicamentelor autorizate prin procedură centralizată:

- Caelyx Pegylated Liposomal 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg într-o formulare lipozomală polietilenglicată, autorizat cu numărul EU/1/96/011 din anul 1996. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h011.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Somavert pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, care conține un conjugat polimer-proteină, autorizat cu numărul EU/1/02/240 din anul 2002. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h240.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Neulasta 6 mg soluție injectabilă conținând pegfilgrastim, un conjugat covalent al factorul de stimulare a creșterii granulocitare uman recombinant (r-metHuG-CSF) cu o singură moleculă de 20 kd polietilenglicol (PEG), autorizat cu numărul EU/1/02/227 din anul 2002. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register, pe website-ul: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h227.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Pegasys 180 micrograme/0,5ml soluție injectabilă în seringă preumplută care conține peginterferon alfa-2a, conjugat covalent al proteinei interferon alfa-2a cu bi-[monometoxi polietilenglicol], autorizat cu numărul EU/1/02/221 din anul 2002. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h221.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Mircera soluție injectabilă în seringă preumplută conținând metoxi-polietilenglicol epoetină beta, autorizat cu numărul EU/1/07/400 din 2007. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h400.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Abraxane 5 mg/ml pulbere pentru dispesie perfuzabilă, care conține paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule, autorizat cu numărul EU/1/07/428 din 2007. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h428.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută conținând certolizumab pegol, autorizat cu numărul EU/1/09/544 din 2009. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h544.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;



- Lonquex soluție injectabilă conține lipegfilgrastim, conjugat covalent al filgrastim cu metoxi-poli(etilenglicol) (PEG) prin intermediul unui carbohidrat de legătură, autorizat cu numărul EU/1/13/856 din anul 2013. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h856.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Plegridy soluție injectabilă în pen preumplut și, respectiv, soluție injectabilă în seringă preumplută, care conține peginterferon beta-1a, conjugat covalent al interferonului beta-1a cu o moleculă metoxi poli(etilenglicol) de 20.000 Dalton (20 kDa) utilizând O-2-metilpropionaldehida ca agent de legare, autorizat cu numărul EU/1/14/934. Informațiile despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h934.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Oncaspar 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă care conține pegaspargază, conjugat covalent de L-asparaginază cu monometoxi propilenglicol, autorizat cu numărul EU/1/15/1070 din 2016. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1070.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Onivyde Pegylated Liposomal 4,3 mg/ml concentrat pentru dispersie perfuzabilă, care conține 43 mg de irinotecan anhidru bază liberă (sub formă de sare de sucrosfat în formulă lipozomală pegilată), autorizat cu numărul EU/1/16/1130 din 2016. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1130.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Adynovi 1000 UI/2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă care conține factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriococog alfa pegol, care este un conjugat covalent al proteinei octocog alfa cu polietilen glicol (PEG) de 20 kDa, autorizat cu numărul EU/1/17/1247 din 2018. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1247.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Onpattro 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține patisiran, furnizat sub formă de nanoparticule lipidice, autorizat cu numărul EU/1/18/1320 din anul 2018. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1320.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Comirnaty, vaccin de tip ARNm COVID-19, înglobat în nanoparticule lipidice, autorizat cu numărul EU/1/20/1528 din anul 2020. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1528.htm> și website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;

- Spikevax dispersie injectabilă care conține elasomeran 100 micrograme, vaccin ARNm COVID-19, cu nucleozide modificate, integrat în nanoparticule lipidice, autorizat cu numărul EU/1/20/1507. Informații despre medicament sunt publicate în Community Register:



<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1507.htm> și website-ul EMA:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Referitor la medicamentele sub formă de soluții injectabile/perfuzabile, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, autorizate prin proceduri europene de către ANMDMR, Rezumatul Caracteristicilor Produsului, prospectul și informațiile privind etichetarea, anexe ale autorizației de punere pe piață (APP), sunt disponibile pe website-ul ANMDMR, la secțiunea "Nomenclatorul medicamentelor de uz uman": <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

Similar ca în cazul medicamentelor autorizate prin procedură centralizată, publicate în Community Register, respectiv pe website-ul EMA, în Nomenclatorul medicamentelor de uz uman sunt publicate informații despre toate medicamentele autorizate de către ANMDMR și nu există o secțiune specială pentru "nanomedicamente" sau pentru alte tipuri de medicamente.

Precizăm că nu există o prevedere legală referitoare la publicarea separată a informațiilor despre "nanomedicamente" sau alte tipuri de medicamente.

Documentația care stă la baza autorizării medicamentelor prin procedură europeană descentralizată, de recunoaștere mutuală și de utilizare repetată depusă la ANMDMR este aceeași în toate statele membre implicate în procedura de evaluare, statul membru de referință (SMR) care conduce procedura și Statele Membre Interesate din procedura respectivă.

1. Eligard 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, cu APP nr. 4208/2012/01-02, care conține acetat de leuprorelină, încorporat într-un sistem polimeric de eliberare a substanței active.

Medicamentul a fost autorizat în România în Septembrie 2007 printr-o procedură europeană de recunoaștere mutuală DE/H/508/003/MR condusă de Germania ca Stat Membru de Referință (SMR) și cu AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, ES, FI, FR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, State Membre Interesate (SMI): <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=DE%2FH%2F508>.

Autorizația de punere pe piață a fost reînnoită în anul 2012, ca urmare a unei proceduri de reînnoire condusă de Germania ca SMR și cu aceleași SMI.

2. Ferinject 50 mg fer/ml dispersie injectabilă/perfuzabilă, soluție coloidală care conține un complex de fer sub formă de carboximaltoză ferică, cu APP nr. 5232/2012/01-07.

Medicamentul a fost autorizat în România în Octombrie 2010 printr-o procedură europeană de utilizare repetată condusă de Marea Britanie ca SMR și BE, BG, CY, FR, HU, IS, IT, MT, NO, RO și SK ca noi SMI, pe lângă Statele Membre din procedura inițială europeană descentralizată de autorizare din Iulie 2007, condusă de Marea Britanie.

APP Ferinject a fost reînnoită în anul 2012, ca urmare a procedurii europene de reînnoire cu Marea Britanie ca SMR și AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, ca SMI.

Procedura a fost preluată ulterior de SE ca SMR, SE/H/1816/001: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=SE%2FH%2F1816>;



3. Copaxone 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută, cu APP nr. 12772/2019/01-02-03-04, conținând acetat de glatiramer (sarea acetică a polipeptidelor sintetice, care conțin patru aminoacizi naturali: L-acid glutamic, L-alanină, L-tirozină și L-lizină, cu o fracție molară cuprinsă între 0,1290,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 și respectiv 0,300-0,374).

Medicamentul a fost autorizat în România în luna ianuarie 2016 prin procedura de utilizare repetată cu UK SMR, UK/H/0453/004/E/01, cu România și Franța, SMI. Medicamentul a fost prima dată evaluat în procedura descentralizată UK/H/0453/004/DC cu UK SMR și AT, BE, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, ES, FI, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, SE, SI și SK, SMI, procedură finalizată la data de 4 Decembrie 2014.

Procedura a fost preluată de DE ca Stat Membru de Referință DE/H/5283/004/DC: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=DE%2FH%2F5283>;

APP a fost reînnoit în Noiembrie 2019 ca urmare a procedurii europene de reînnoire cu Germania SMR și aceleași, SMI.

4. Remurel 20 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută, cu APP nr. 13878/2021/01-02-03-04, conținând acetat de glatiramer (sarea acetat a polipeptidelor sintetice, conținând patru aminoacizi naturali: acidul L-glutamic, L-alanină, L-tirosină și L-lizină, în intervale de fracție molară de 0,1290,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 și, respectiv, 0,300-0,374. Masa moleculară medie a acetatului de glatiramer este în jur de 5000-9000 daltoni.

Medicamentul a fost autorizat în Iunie 2016 prin procedura descentralizată NL/H/3211/001/DC cu Țările de Jos SMR și BG, CY, CZ, DK, EE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LV, MT, NO, PL, RO, SE, SI, SK, UK, SMI: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=NL%2FH%2F3211%2F001>.

APP a fost reînnoit în Noiembrie 2022 ca urmare a procedurii cu Țările de Jos Stat Membru de Referință și aceleași SMI.

5. Remurel 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută, cu APP nr. 15034/2023/01-02-03, conținând acetat de glatiramer (sarea acetică a polipeptidelor sintetice care conțin patru aminoacizi naturali: L-acid glutamic, L-alanină, L-tirozină și L-lizină cu o fracție molară cuprinsă între 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 și respectiv 0,300-0,374. Greutatea moleculară medie a acetatului de glatiramer este cuprinsă între 5000-9000 daltoni.

Medicamentul a fost autorizat în Februarie 2018 prin procedura descentralizată NL/H/3778/001/DC cu Țările de Jos SMR și BG, CZ, EE, HR, HU, IS, LT, LV, PL, RO, SI, SK, SMI: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=NL%2FH%2F3778%2F001>.

APP a fost reînnoit în Iunie 2023 ca urmare a procedurii cu Țările de Jos SMR și, aceleași SMI.

6. Xabogard 50 mg fer/ml soluție injectabilă/perfuzabilă, cu APP 14841/2023/01-02-03-04-05-06-07, soluție coloidală care conține fer sub formă de carboximaltoză ferică.

Medicamentul a fost autorizat în 2023 printr-o procedură europeană descentralizată condusă de Țările de Jos (NL) SMR și AT, BE, BG, FI, DE, HR, IE, IT, MT, PT, RO, SK, SI, ES, SE, SMI: <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=NL%2FH%2F5359%2F001>;



Referințe pentru medicamentele enumerate anterior:

1. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date: https://www.researchgate.net/publication/303981044_Nanoparticle-Based_Medicines_A_Review_of_FDA-Approved_Materials_and_Clinical_Trials_to_Date
2. Nanomedicine-based commercial formulations: current developments and future prospects: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9761651/>.

Referitor la solicitările nr. 10 și 11: *"Nanotehnologia, nanoparticulele intră în compoziția anestezicelor dentare? Care anestezice dentare conțin nanotehnologie/ nanoparticule? Care anestezice dentare nu conțin nanotehnologie?"*

Precizăm că niciun anestezic indicat în anestezia dentară aprobat de către ANMDMR nu este fabricat prin nanotehnologie.

Referitor la solicitarea nr. 12 : *"Prospectele medicamentelor conțin toate substanțele din compoziția acestora? Ce elemente din compoziție nu apar în prospectul medicamentelor?"*

Prospectul medicamentelor de uz uman este redactat în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Compoziția medicamentelor în ceea ce privește substanțele active și excipienții, inclusiv pentru vaccinuri, este prezentată în prospectul fiecărui medicament, conform prevederilor **art. 781 alin. (1) lit. f (iv) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare:**

" Art. 781 - (1) Prospectul este întocmit în acord cu rezumatul caracteristicilor produsului și include o serie de informații, în următoarea ordine: (...)

f) o referire la data de expirare înscrisă pe ambalaj, cu: (...)

(iv) compoziția calitativă completă (substanțe active și excipienți) și compoziția cantitativă în substanțe active, folosindu-se denumiri comune, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;".

Mai mult decât atât, în redactarea prospectelor se au în vedere și ghidurile reglementare în vigoare publicate în: Eudralex Volume 2 Notice to Applicants Volume 2C – Regulatory Guideline Guideline on Summary of Product Characteristics, precum și *Guideline on the Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use*, ultimul ghid conținând detalii privind excipienții care trebuie declarați pe ambalajul medicamentelor și atenționările corespunzătoare din prospect: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en.

Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospectul pentru pacient, anexe ale autorizației de punere pe piață, au rubrici specifice în care se scrie compoziția medicamentului (substanța activă/substanțele active și excipienții). Pentru medicamentele autorizate în România aceste anexe sunt publice și pot fi accesate la adresa <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

Referitor la solicitarea nr. 13: *"Sunt analize private de microscopie electronică cu raze X care au constatat prezența în vaccinuri dar și în unele anestezice dentare a siliciului, dar și a unor atomi de metale care nu apar în prospectele acestor produse. ANMDMR verifică dacă compoziția trecută în prospectul medicamentelor/vaccinurilor din România corespunde cu cea reală?"*

În timpul evaluării unui medicament în vederea autorizării pentru punerea pe piață, ANMDMR verifică dacă compoziția înscrisă în prospectul medicamentelor de uz uman este în conformitate cu documentația referitoare la calitatea medicamentului depusă de către solicitanții autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor (Secțiunea 3.2.P.1 Compoziția medicamentului, Secțiunea 3.2.P.3.2 Formula seriei de fabricație).

Menționăm că, în cazul procedurii europene descentralizate, de recunoaștere mutuală și de utilizare repetată, documentația depusă de solicitanți este aceeași în toate statele membre care participă la procedura de autorizare și este evaluată simultan de către agențiile de reglementare din toate aceste state, nu doar de către ANMDMR.

Vaccinurile intră sub incidența procedurii Uniunii Europene pentru eliberarea oficială a seriei de către autoritatea de control (Office Control Authority Batch Release, OCABR), elaborate de către Directorul European pentru Calitatea Medicamentului și Îngrijirea Sănătății (European Director for the Quality of Medicine and Healthcare, EDQM) și aplicabilă autorităților competente din statele membre ale Uniunii Europene și statelor care au semnat Acordul spațiului Economic European (SEE): Norvegia, Islanda și Liechtenstein.

Procedura OCABR se realizează conform legislației Uniunii Europene, în baza art. 114 din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, astfel cum a fost transpusă prin prevederile **art. 862 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare.**

Eliberarea oficială a seriilor de vaccin de către autoritatea de control se efectuează înainte de intrarea pe piață, pentru fiecare serie de vaccin și se adaugă aceleia care trebuie efectuată de către fabricant pentru o serie dată.

Procedura Uniunii Europene pentru eliberarea oficială a seriei de către autoritatea de control constă în testări de laborator specifice, precum și evaluarea critică a protocolului de producție și control al seriei (analiza informațiilor specifice colectate de producător în timpul fabricației); aplicantul pune la dispoziția OMCL toate detaliile relevante privind testările în proces, testarea produsului finit, etichetare, metodele de testare și specificațiile aprobate la autorizarea vaccinului și orice alte documente considerate necesare pentru evaluarea seriei.

Conform procedurii Uniunii Europene de eliberare oficială a seriilor, pentru fiecare serie de vaccin testată de un Laborator oficial de control a medicamentului (OMCL) al unei autorități competente din rețeaua europeană, se emite, în cazul conformității tuturor parametrilor testați, certificatul de eliberare oficială a seriei (OCABR), care permite comercializarea ulterioară a seriei respective în Uniunea Europeană. Acest document certifică faptul că seria de produs a fost



examinată și testată de către un OMCL în conformitate cu prevederile ghidurilor OCABR referitoare la medicament și specificațiile aprobate, prevăzute în monografiile relevante ale Farmacopeei Europene și în autorizația de punere pe piață.

În România, OMCL-ul ANMDMR este membru atestat EDQM, cu drepturi depline în rețeaua Laboratoarelor Oficiale de Control al Medicamentului (Official Medicines Control Laboratories = OMCL) din Uniunea Europeană.

În conformitate cu prevederile Legii nr. 95/2006, republicată, cu modificările și completările ulterioare, ANMDMR recunoaște eliberarea oficială a seriilor efectuată de autoritatea de control din alt stat membru al Uniunii Europene. Eliberarea oficială a seriei efectuată de o autoritate de control dintr-un stat membru al Uniunii Europene pentru o serie de vaccin este valabilă în toate celelalte state membre, inclusiv în România.

Referitor la solicitarea nr. 14: "Care este lista completă de excipienți a vaccinului PRIORIX, aceasta lipsind din descrierea produsului de pe site-ul EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/priorix-article-30-referral-annex-iii_en.pdf. Unde este postată/publicată această listă de către ANMDMR?"

Informații privind vaccinul Priorix se regăsesc în Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman, disponibil pe site-ul ANMDMR la Secțiunea "Medicamente de uz uman – Nomenclatorul medicamentelor de uz uman". Rezumatul caracteristicilor produsului conține informații privind compoziția vaccinului, inclusiv excipienții utilizați.

Referitor la solicitările nr. 15 și 16: "În ce condiții ANMDMR poate dispune efectuarea unor teste fizico-chimice, inclusiv investigații pentru prezența sau nu a nanotehnologiei în medicamente/ vaccinuri.

Ce spectru de teste poate efectua ANMDMR pentru detectarea nanotehnologiei și a compoziției medicamentelor?"

Vă rugăm să aveți în vedere răspunsul la întrebarea nr. 13.

În cazul în care există nenconcordanțe în documentația prezentată de solicitanții APP, iar aceștia nu răspund adecvat solicitărilor de clarificare/completare a documentației, se poate solicita efectuarea testării unui medicament în timpul procedurii de autorizare.

Referitor la solicitarea nr. 17: "De când se utilizează nanotehnologia, nanoparticulele în medicamentele utilizate în România?"

Referitor la autorizarea de punere pe piață în România prin procedură descentralizată, de recunoaștere mutuală și de utilizare repetată, primul medicament autorizat este Eligard 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Vă rugăm să aveți în vedere răspunsul la întrebarea nr. 9.



Referitor la solicitarea nr. 18: *"Vaccinurile anticovid conțin nanotehnologie? Ce tip de nanotehnologie (nanostructuri pasive/ nanostructuri active/ nanosisteme/ nanosenzori ce pot comunica la distanță , etc) conțin aceste produse? Vă rog să menționați pentru fiecare vaccin în parte."*

Pentru vaccinurile Comirnaty și Spikevax, vă rog să aveți în vedere răspunsul la întrebarea numărul 9.

Vaccinurile COVID-19 sunt autorizate centralizat de către Agenția Europeană a Medicamentului.

Situația autorizării vaccinurilor COVID-19 poate fi consultată pe site-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines>.

Detaliile publice privind descrierea vaccinurilor, dezvoltarea farmaceutică, mecanismul de acțiune, tehnologia de fabricație, dar și alte aspecte relevante ale evaluării realizate de experții EMA, se regăsesc în Rapoartele de evaluare publice europene (EPAR), disponibile pe site-ul EMA.

De asemenea, informații sigure, inclusiv cu privire la eficacitatea vaccinurilor autorizate se regăsesc pe site-ul EMA la adresa: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/covid-19-vaccines-key-facts>.

În ceea ce privește solicitările nr. 19: *"Vaccinurile anti-covid ARNm conțin siliciu? Dar yttriu, titan, aluminiu, staniu?"*

Vaccinurile COVID-19 sunt autorizate centralizat de către Agenția Europeană a Medicamentului.

Situația autorizării vaccinurilor COVID-19 poate fi consultată pe site-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines>.

Detaliile publice privind descrierea vaccinurilor, dezvoltarea farmaceutică, mecanismul de acțiune, tehnologia de fabricație, dar și alte aspecte relevante ale evaluării realizate de experții EMA, se regăsesc în Rapoartele de evaluare publice europene (EPAR), disponibile pe site-ul EMA.

De asemenea, informații sigure, inclusiv cu privire la eficacitatea vaccinurilor autorizate se regăsesc pe site-ul EMA la adresa: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/covid-19-vaccines-key-facts>.



Referitor la solicitările nr. 22-25: ” Care este numărul de decese în legătură cu vaccinarea covid (vă rog să menționați menționați pentru fiecare vaccin în parte), raportat de România? La ce interval de timp în raport cu momentul vaccinării s-a produs decesul? Câte astfel de decese au fost raportate în Europa?

Care este numărul de reacții adverse severe pe termen scurt, mediu și lung raportat de România pentru fiecare din vaccinurile anti-covid?

Care este procentul deceselor și al reacțiilor adverse severe din populația vaccinată declarat de România după vaccinarea covid ? Cum este acest procent față de cel raportat de alte state din UE? Cum explicați diferența?

Au fost analizate din punct de vedere al compoziției loturile de vaccin anticovid care au determinat decese/reacții adverse severe? Unde sunt publicate/postate rezultatele acestor investigații? ”

Orice reacție adversă suspectată raportată la ANMDMR este înregistrată de către ANMDMR și transmisă în format electronic către baza de date și rețeaua informatică menționată la **art. 24 din Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor la nivelul Uniunii privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și de înființare a unei Agenții Europene pentru Medicamente**, denumită în continuare EudraVigilance, care conține toate reacțiile adverse suspectate raportate la medicamente de uz uman în UE.

Activitățile de farmacovigilență la nivelul Uniunii Europene sunt reglementate de Directiva 2010/84/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 15 decembrie 2010 de modificare, în ceea ce privește farmacovigilența, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, precum și de Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 al Parlamentului European și al Consiliului din 15 decembrie 2010 privind modificarea, în ceea ce privește farmacovigilența medicamentelor de uz uman, a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente și a Regulamentului (CE) nr. 1394/2007 privind medicamentele pentru terapie avansată.

Conform unui protocol de colaborare în vigoare, cu caracter permanent, între ANMDMR prin Direcția farmacovigilență și managementul riscului (DFVMR) și Institutul Național de Sănătate Publică (INSP) prin Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (CNSCBT) privind gestionarea reacțiilor adverse postimunizare (RAPI), se realizează informarea reciprocă privind RAPI raportate de medici și pacienți, inclusiv RAPI la vaccinuri COVID-19.

Astfel, reacțiile adverse suspectate raportate la ANMDMR referitoare la vaccinuri sunt transmise către INSP-CNSCBT pentru investigare, în conformitate cu protocolul în vigoare.

În conformitate cu Metodologia de supraveghere a reacțiilor adverse post-vaccinale indezirabile – RAPI a CNSCBT, responsabilitatea pentru clasificarea și investigarea RAPI, inclusiv determinarea reacției de cauzalitate și realizarea bazei de date la nivel național de Reacții Adverse Postvaccinale Indezirabile, revine Institutul Național de Sănătate Publică (INSP) prin Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (CNSCBT).



Prin urmare, vă îndrumăm să vă adresați acestei instituții pentru obținerea informațiilor solicitate.

Pentru a obține informații cu privire la toate reacțiile adverse suspectate raportate în Spațiul Economic European (SEE) pentru un medicament de uz uman, inclusiv vaccinuri COVID-19, puteți accesa Baza de date europeană a rapoartelor despre reacții adverse suspectate la medicamente (https://www.adrreports.eu/ro/search_subst.html) și să căutați substanța activă a respectivului medicament.

Platforma online ADDREPORTS reprezintă baza de date europeană a rapoartelor despre reacții adverse suspectate la medicamente și a fost lansată de către EMA în anul 2012, pentru a oferi publicului larg acces la rapoartele de reacții adverse suspectate la medicamente autorizate în SEE.

Rapoartele pentru vaccinurile COVID-19 sunt disponibile pe site-ul https://www.adrreports.eu/ro/search_subst.html#.

În mod specific, pentru a accesa cazurile de deces suspectate a fi asociate unui vaccin COVID-19, se accesează vaccinul respectiv, apoi secțiunea "Line Listing" și se introduce cuvântul "death" (deces) în secțiunea "Reported Suspected Reaction". Se dă ulterior click "Run Line Listing Report" și se obține o listă a cazurilor de deces suspectate a fi asociate respectivului vaccin COVID-19.

ANMDMR a pus la dispoziția publicului larg un manual de utilizare a acestei platforme online ADERREPORTS, disponibil pe website-ul ANMDMR, la secțiunea: Raportează o reacție adversă: https://www.anm.ro/_FARMACOVIGILENTA/Manual%20de%20utilizare%20ADRREPORTS%20pentru%20medicamente.pdf.

EMA și autoritățile competente din statele membre UE supraveghează și monitorizează în permanență siguranța vaccinurilor COVID-19 autorizate în UE, pentru a se asigura că balanța beneficiu/risc rămâne neschimbată.

Informațiile aprobate pentru vaccinurile Covid-19 sunt actualizate de câte ori este nevoie pentru a include informații noi despre reacțiile adverse, noi atenționări precum și pentru completarea altor informații deja incluse.

De asemenea, ANMDMR încurajează pacienții, reprezentanții legali ai pacienților, persoanele care asigură îngrijirea pacienților, profesioniștii din domeniul sănătății (medici, farmaciști, asistenți medicali/de farmacie) să raporteze reacțiile adverse suspectate la medicamente și la vaccinuri.

Referitor la solicitarea nr. 26: *"Au fost finalizate studiile clinice prospective pentru fiecare dintre vaccinurile anticovid? Unde sunt publicate în limba Română aceste date?"*

Evaluarea datelor de eficacitate și siguranță din studiile clinice care susțin indicația terapeutică pentru fiecare vaccin COVID-19 sunt publicate pe:

- website-ul EMA, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, în rapoartele publice de evaluare ale fiecărui vaccin, în limba engleză și,

- în Rezumatul Caracteristicilor Produsului al fiecărui vaccin, disponibil în toate limbile statelor membre pe website-ul Comisiei Europene, Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/> și pe website-ul EMA la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) constituie baza informațiilor pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care permite utilizarea unui medicament în condiții de siguranță și eficacitate.

Referitor la prezentarea rezultatelor studiilor clinice care susțin indicația terapeutică la punctul 5.1 - Proprietăți farmacodinamice din RCP, Ghidul Comisiei Europene privind Rezumatul Caracteristicilor Produsului, publicat în Eudralex Volume 2C Regulatory Guideline, la: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en, recomandă:

“Ar fi adecvat să se furnizeze informații limitate, relevante pentru medicul prescriptor, cum ar fi principalele rezultate (convingătoare din punct de vedere statistic și relevante din punct de vedere clinic) cu privire la criteriile finale (end points) prespecificate sau rezultatele clinice în studiile pivot și oferirea principalelor caracteristici ale populației de pacienți. Astfel de informații despre studiile clinice ar trebui să fie concise, clare, relevante și echilibrate și ar trebui să rezume dovezile din studiile relevante care susțin indicația.”

Datele de siguranță din studiile clinice pentru fiecare vaccin COVID-19 sunt prezentate la punctul 4.8 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului și la punctul 4 - Reacții adverse posibile din prospect, disponibile în toate limbile statelor membre.

Comirnaty EU/1/20/1528, vaccine COVID-19 mRNA (nucleoside-modified)

Studiul clinic C4591001, inclus ca obligație specifică a autorizației condiționate de punere pe piață în Anexa II a Deciziei (2020)9598 din 21.12.2020, a fost finalizat la data de 10.02.2023. Raportul final al studiului clinic a fost depus pe 09.08.2023.

În Rezumatul Caracteristicilor Produsului la punctul 5.1 sunt incluse rezultatele principale ale studiilor clinice care susțin indicația terapeutică, printre care și rezultatele finale ale studiului clinic C4591001, informații disponibile în toate limbile statelor membre pe website-ul Comisiei Europene în anexele Deciziei (2023)8400 din 29.11.2023 la <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1528.htm> și pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#ema-inpage-item-product-info>

Raportul final al studiului clinic C4591007, inclus ca obligație specifică a autorizației condiționate de punere pe piață, adăugată prin Decizia (2021)8740 din 26 noiembrie 2021, reclasificat ca studiu de farmacovigilență din Planul de Management al Riscului (RMP) ca urmare a evaluării datelor disponibile până la reînnoirea autorizației, are dată de finalizare decembrie 2024.

Evaluarea datelor din toate studiile clinice efectuate cu Comirnaty și stadiul finalizării lor sunt publicate pe website-ul EMA, în rapoartele publice de evaluare la:



<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#ema-inpage-item-assessment-history>.

Spikevax EU/1/20/1507 dispersie injectabilă vaccin de tip ARNm COVID-19

Studiul clinic mRNA-1273-P301 s-a finalizat la 20.01.2023 (ultima vizită a ultimului participant).

Raportul final al studiului clinic mRNA-1273-P301, inclus ca obligație specifică în Anexa II a Deciziei (2021)94 din 06 ianuarie 2021, trebuie depus de către DAPP pe 19 decembrie 2023. După evaluare, datele finale principale vor fi publicate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului în toate limbile Statelor Membre.

În raportul public de evaluare pentru procedura EMEA/H/C/005791/II/0104/G de pe website-ul EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna#ema-inpage-item-assessment-history>, se menționează următoarele:

- raportul final al studiului clinic mRNA-1273-P203, inclus ca obligație specifică în Anexa II a Deciziei (2021)5686 din 23 Iulie 2012, reclasificat ca studiu din Planul de Management al Riscului (RMP) ca urmare a evaluării datelor depuse până la reînnoirea autorizației, are data de depunere 15 iulie 2025. Raportul de evaluare EMA prezintă și datele la care au fost depuse rapoartele interimare ale studiului clinic.

- raportul final al studiului clinic mRNA-1273-P204, inclus ca obligație specifică în Anexa II a Deciziei (2022)1430 din 02 martie 2022, reclasificat ca studiu din Planul de Management al Riscului (RMP) ca urmare a evaluării datelor depuse până la reînnoirea autorizației, are data de depunere 31 martie 2024. Raportul de evaluare EMA prezintă și datele la care au fost depuse rapoartele interimare ale studiului clinic.

Evaluarea datelor din studiile clinice efectuate cu Spikevax sunt publicate pe web-site-ul EMA, în:

- Rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil în toate limbile statelor membre în Community Register, web-site-ul Comisiei Europene: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1507.htm> și pe website-ul EMA la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna#ema-inpage-item-product-info>
- în rapoartele publice de evaluare în limba engleză, pe website-ul EMA, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna#ema-inpage-item-assessment-history>

Vaxzevria EU/1/21/1529 suspensie injectabilă, Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])



Rapoartele finale ale studiilor clinice pivot COV001, COV002, COV003 și COV005 au fost depuse. Evaluarea datelor este inclusă în Rezumatul caracteristicilor produsului aprobat prin decizia COM (2023)6333 din 15. 09.2023.

Raportul final al studiului clinic D8110C00001 trebuie depus la data de 31.03.2024; evaluarea analizei primare a datelor din studiu a fost aprobată prin Decizia Comisiei Europene din 15/10/2021 și inclusă în Rezumatul caracteristicilor produsului aprobat cu decizia COM din 15/10/2021.

Rezumatul Caracteristicilor Produsului este disponibil în toate limbile statelor membre în:

- Community Register, website-ul Comisiei Europene, la:
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1529.htm>

și pe website-ul EMA, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca#ema-inpage-item-product-info>

Evaluarea datelor de eficacitate și siguranță din studiile clinice efectuate cu Vaxzevria sunt publicate pe website-ul EMA, în rapoartele publice de evaluare la:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca#ema-inpage-item-assessment-history>

JCOVDEN EU/1/20/1525 suspensie injectabilă vaccin COVID-19 (Ad26.COVS2-S recombinant)]

Studiul clinic pivot VAC31518COV3001 care susține indicația terapeutică s-a finalizat la data de 08.05.2023. Raportul final al studiului clinic VAC31518COV3001 a fost depus la data de 22.12.2023. După evaluarea raportului final al studiului clinic, datele finale principale vor fi incluse în Rezumatul caracteristicilor produsului.

Evaluarea datelor de eficacitate și siguranță din studiile clinice efectuate cu Jcovden este publicată în:

- Rezumatul caracteristicilor produsului în toate limbile statelor membre pe website-ul Comisiei Europene, la: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1525.htm>

și pe website-ul EMA, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen#ema-inpage-item-product-info>.

- În rapoartele publice de evaluare în limba engleză, pe website-ul EMA, la:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen#ema-inpage-item-assessment-history> și

Nuvaxovid EU/1/21/1618 Vaccin COVID-19 (recombinant, cu adjuvant)

Nuvaxovid a fost autorizat fără obligații specifice de eficacitate și siguranță, astfel cum se poate vedea în Anexa II a Deciziei de autorizare (2021)9893 din 20.12.2021, publicată pe website-ul Comisiei Europene, la: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1618.htm>



Datele finale principale din studiul 2019nCoV-501 care susține indicația terapeutică au fost incluse în Rezumatul caracteristicilor produsului aprobat prin Decizia (2022)6541 din 06.09.2022 și sunt publicate în toate limbile statelor membre

- pe website-ul Comisiei Europene, Community Register, la: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1618.htm> și pe website-ul EMA, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid#ema-inpage-item-product-info>.

Evaluarea datelor de eficacitate și siguranță din studiile clinice efectuate cu Jcovden sunt publicate pe website-ul EMA, în rapoartele publice de evaluare în limba engleză, la adresa:

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid#ema-inpage-item-assessment-history>.

VidPrevtyl Beta EU/1/21/1580 soluție și emulsie pentru emulsie injectabilă Vaccin COVID-19 (recombinant, cu adjuvant)

Autorizarea de punere pe piață a VidPrevtyl Beta nu a fost condiționată. Studiile clinice care susțin indicația terapeutică au fost finalizate.

Evaluarea datelor de eficacitate și siguranță din studiile clinice efectuate cu VidPrevtyl Beta este publicată în:

- Rezumatul caracteristicilor produsului în toate limbile statelor membre pe website-ul Comisiei Europene, la: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1580.htm> și pe website-ul EMA, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vidprevtyl-beta#ema-inpage-item-product-info>.

- în rapoartele publice de evaluare în limba engleză, pe website-ul EMA la adresa: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vidprevtyl-beta#ema-inpage-item-assessment-history>

Bimervax EU/1/22/1709 emulsie injectabilă vaccin împotriva COVID-19 (recombinant, cu adjuvant)

Autorizarea de punere pe piață a Bimervax nu a fost condiționată. Studiile clinice care susțin indicația terapeutică au fost finalizate.

Evaluarea datelor de eficacitate și siguranță din studiile clinice efectuate cu Bimervax este publicată pe website-ul EMA, în:

- Rezumatul caracteristicilor produsului este publicat în toate limbile statelor membre pe website-ul Comisiei Europene, la: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1709.htm> și pe website-ul EMA, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimervax#ema-inpage-item-product-info>.



- rapoartele publice de evaluare în limba engleză, pe website-ul EMA, la:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimervax#ema-inpage-item-assessment-history>

Referitor la solicitarea nr. 27: *"Vaccinurile anticovid au autorizare condiționată sau au primit deja autorizare definitivă?"*

Vaccinurile COVID-19 sunt autorizate centralizat de către Agenția Europeană a Medicamentului.

Situația autorizării vaccinurilor COVID-19 poate fi consultată pe site-ul EMA:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines>.

Detaliile publice privind descrierea vaccinurilor, dezvoltarea farmaceutică, mecanismul de acțiune, tehnologia de fabricație, dar și alte aspecte relevante ale evaluării realizate de experții EMA, se regăsesc în Rapoartele de evaluare publice europene (EPAR), disponibile pe site-ul EMA.

De asemenea, informații sigure, inclusiv cu privire la eficacitatea vaccinurilor autorizate se regăsesc pe site-ul EMA la adresa: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/covid-19-vaccines-key-facts>.

Referitor la autorizarea vaccinurilor COVID-19:

Comirnaty vaccin COVID-19 mRNA (nucleoside-modified), autorizat cu numărul EU/1/20/1528.

La data de 10.10.2022, Comisia Europeană a emis Decizia (2022)7342 de înlocuire a autorizației condiționate de punere pe piață cu o autorizație de punere pe piață fără obligații specific. Decizia este disponibilă în Community Register, inclusiv în limba română: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1528.htm>.

Spikevax dispersie injectabilă vaccin de tip ARNm COVID-19, autorizat cu numărul EU/1/20/1507

La data de 03.10.2022, Comisia Europeană a emis Decizia (2022)7163 de înlocuire a autorizației condiționate de punere pe piață cu o autorizație de punere pe piață fără obligații specific. Decizia este disponibilă în Community Register, inclusiv în limba română: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1507.htm>.

Vaxzevria suspensie injectabilă, Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant]), autorizat cu numărul EU/1/21/1529

La data de 31.10.2022, Comisia Europeană a emis Decizia (2022)8011 de înlocuire a autorizației condiționate de punere pe piață cu o autorizație de punere pe piață fără obligații specific. Decizia este disponibilă în Community Register, inclusiv în limba română: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1529.htm>.

JCOVDEN suspensie injectabilă vaccin COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinant]), autorizat cu numărul EU/1/20/1525

La data de 09.01.2023, Comisia Europeană a emis Decizia (2023)286 de înlocuire a autorizației condiționate de punere pe piață cu o autorizație de punere pe piață fără obligații specific. Decizia este disponibilă în Community Register, inclusiv în limba română: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1525.htm>.

Nuvaxovid Vaccin COVID-19 (recombinant, cu adjuvant), autorizat cu numărul EU/1/21/1618

La data de 04.07.2023, Comisia Europeană a emis Decizia (2023)4652 de înlocuire a autorizației condiționate de punere pe piață cu o autorizație de punere pe piață fără obligații specific. Decizia este disponibilă în Community Register, inclusiv în limba română: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1618.htm>.

VidPrevtyl Beta soluție și emulsie pentru emulsie injectabilă Vaccin COVID-19 (recombinant, cu adjuvant), autorizat cu numărul EU/1/21/1580

La data de 10.11.2022, VidPrevtyl Beta a fost autorizat prin Decizia Comisiei Europene numărul (2022)8248. Această autorizare de punere pe piață nu a fost condiționată. Decizia este disponibilă în Community Register, inclusiv în limba română: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1580.htm>.

Bimervax emulsie injectabilă vaccin împotriva COVID-19 (recombinant, cu adjuvant), autorizat cu numărul EU/1/22/1709

La data de 30.03.2023, BIMERVAX a fost autorizat prin Decizia Comisiei Europene numărul (2023)2354. Această autorizare de punere pe piață nu a fost condiționată. Decizia este disponibilă în Community Register, inclusiv în limba română: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1709.htm>.

Referitor la solicitările nr. 28, 29, 31 și 32: "Vaccinurile "clasice" conțin nanotehnologie sau nanoparticule? Vă rog să precizați acest lucru pentru fiecare dintre vaccinurile aflate în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății.

Au fost efectuate studii toxicologice pentru nanoparticulele și nanotehnologiile utilizate în vaccinuri? Vă rog să le precizați pentru fiecare dintre vaccinurile aflate în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății.

Care vaccinuri din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății conțin aluminiu?

Care este conținutul în aluminiu al fiecărui vaccins care este doza totală cumulată a aluminiului din vaccinurile recomandate în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății?"

Precizăm că vaccinurile conținute în schema de vaccinare/calendarul de vaccinare al Ministerului Sănătății nu conțin sau constau din elemente care derivă din nanotehnologie și din aplicațiile acesteia.



Informații detaliate privind vaccinurile din schema de vaccinare, inclusiv descrierea, compoziția în substanța activă și excipienți se regăsesc pe site-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, în cazul vaccinurilor autorizate prin procedură centralizată, respectiv pe site-ul ANMDMR la secțiunea "Medicamente de uz uman – Nomenclatorul medicamentelor de uz uman".

Precizăm că aluminiul introdus în unele vaccinuri sub forma unui compus de tip hidroxid de aluminiu/fosfat de aluminiu are rol de adjuvant, făcând antigenele din vaccin mai "vizibile" pentru sistemul imunitar.

Farmacopeea Europeană prevede o limită de maximum 1,25 mg aluminiu per doză de vaccin, atunci când acesta este utilizat. Așa cum se poate constata și din documentele disponibile public pentru fiecare medicament pe site-ul EMA și ANMDMR, menționate mai sus, vaccinurile utilizate în schema națională de vaccinare care utilizează aluminiul ca adjuvant, conțin mult mai puțin aluminiu decât limita maximă prevăzută. Conținutul în aluminiu per doză este precizat, pentru fiecare vaccin, în informațiile despre medicament și variază, în funcție de vaccin, între 0,125-0,6 mg/doză.

Referitor la solicitarea nr. 30: *"Se specifica în prospectele medicamentelor/vaccinurilor folosirea nanotehnologiei/nanoparticulelor?"*

Compoziția medicamentelor, inclusiv a vaccinurilor este prezentată în prospectul fiecărui medicament, inclusiv vaccinuri, în ceea ce privește substanțele active și excipienții, conform prevederilor **art. 781 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare**, disponibilă pe web-site-ul ANMDMR, la <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/legislatie/legi-ordonante-si-hotarari-de-guvern/>:

(iv) compoziția calitativă completă (substanțe active și excipienți) și compoziția cantitativă în substanțe active, folosindu-se denumiri comune, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

Nu există prevederi legislative referitoare la specificarea/includerea unei mențiuni referitoare la utilizarea nanotehnologiei/nanoparticulelor în prospectele medicamentelor, inclusiv a vaccinurilor.

Prospectul pentru pacient, anexă a autorizației de punere pe piață, are rubrici specifice în care se scrie compoziția medicamentului (substanța activă/substanțele active și excipienții). Pentru medicamentele autorizate în România aceste anexe sunt publice și pot fi accesate la adresa <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

Referitor la solicitările nr. 33, 34, 37 și 38: *"Ce studii prospective, dublu orb, randomizate au fost efectuate pentru a evalua toxicitatea aluminiului pentru dozele raportate în vaccinuri? Dar pentru doza totală de aluminiu a tuturor vaccinurilor recomandate în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății?"*



Care sunt studiile de siguranță (de orice tip) /efectele negative asupra organismului uman ale aluminiului din fiecare vaccin dar și pentru doza totală aluminiului din toate vaccinurile din schema de vaccinare recomandată de Ministerul Sănătății?

Ce efect are aluminiul asupra creierului uman? Indicați studiile.

Ce efect are aluminiul asupra epifizei (glandei pineale) umane? Indicați studiile.

Monografiile Farmacopeei Europene pentru vaccinuri prevăd o limită de maximum 1,25 mg aluminiu per doză de vaccin, atunci când se utilizează hidroxid de aluminiu sau fosfat de aluminiu. Vaccinurile din schema Ministerului Sănătății conțin mult mai puțin aluminiu decât limita prevăzută de Farmacopeea Europeană.

Sărurile de aluminiu nu sunt adjuvanți nou utilizați în vaccinuri, astfel, în Raportul Public de Evaluare al Infanrix Hexa autorizat în anul 2000, cu numărul EU/1/00/152, vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B), se specifică faptul că sărurile de aluminiu (hidroxidul de aluminiu și fosfatul de aluminiu) utilizate ca adsorbante pentru potențarea răspunsului imunitar al anatoxinelor tetanice, difterice, antigenelor *Bordetella pertussis*, antigenului de suprafață al virusului hepatitis (HBsAg), fosfat de poliribozilribitol, PRP, sunt agenți de imunopotențare bine-cunoscuți și universal acceptați: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/infanrix-hexa#ema-inpage-item-assessment-history>:

“Pentru a potența răspunsul imun, antigenele D, T, pertussis (PT, FHA și PRN) și HBsAg sunt adsorbite pe săruri de aluminiu (hidroxid de aluminiu și fosfat de aluminiu) care sunt agenți de imunopotențare bine cunoscuți și acceptați universal.”

În acord cu ghidurile clinice care stau la baza evaluării vaccinurilor (menționate în răspunsurile la întrebările următoare), nu se fac studii de toxicitate la om. Studii de siguranță se efectuează la animale, în acord cu ghidurile non-clinice.

Notă: Informațiile următoare sunt prezentate pentru toate vaccinurile autorizate de punere pe piață în România prin procedura centralizată (PC) și prin proceduri de recunoaștere mutuală (MRP) și de utilizare repetată (RUP), care conțin combinația de substanțe active (antigene, anatoxine, vaccinuri vii(componente)) din schema de imunizare a Ministerului Sănătății, indiferent dacă vaccinul respectiv a fost utilizat efectiv sau nu în schema de imunizare.

Rezultatele studiilor de siguranță sunt prezentate la punctul 5.3 Date preclinice de siguranță, din Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) pentru fiecare vaccin (care conține combinația de substanțe active din schema de imunizare a Ministerului Sănătății) în parte. RCP-urile sunt publicate în Nomenclatorul medicamentelor de uz uman pe website-ul ANMDMR pentru vaccinurile autorizate prin MRP și RUP și, respectiv, în Community Register și pe website-ul EMA în toate limbile statelor membre, pentru vaccinurile autorizate prin PC, disponibile la adresele:

- Infanrix Hexa: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h152.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>



- Hexacima: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h828.htm> și
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

- Adacel Polio: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>

- Boostrix-IPV: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>

- Synflorix: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h508.htm> și
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

- Prevenar-13: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h590.htm> și
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Datele din studiile non-clince privind evaluarea siguranței și toxicității efectuate cu vaccinurile care conțin săruri de aluminiu ca adjuvanți nu au evidențiat niciun risc special sau de efecte toxice sistemice pentru om.

Referitor la solicitările nr. 35, 36, 39 și 40: *"Care este biodistribuția, biodisponibilitatea aluminiului din vaccinuri la injectarea intramusculară? - Vă rog să indicați studiile.*

Aluminiul din vaccinurile cu administrare intramusculară traversează bariera hematoencefalică? Dar în cazul vaccinurilor cu administrare subcutanată? Indicați, vă rog, studiile.

Pe ce căi se elimină aluminiul din organism, care este timpul de înjumătățire și în ce interval se elimină complet din organism? Indicați, vă rog, studiile.

Au fost efectuate studii pentru biodisponibilitatea/ biodistribuția vaccinurilor utilizate în schema de vaccinare a Ministerului sănătății? Vă rog să le precizați pentru fiecare dintre vaccinurile din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății."

Evaluarea clinică a a vaccinurilor s-a făcut în Statele Membre ale Uniunii Europene și de către Agenția Europeană pentru Medicamente în acord cu ghidurile științifice în vigoare la momentul autorizării:

- *Guideline on clinical evaluation of new vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/2005)* în vigoare din 1 Februarie 2007, disponibil pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline>, în care se specifică faptul că studii de farmacocinetică nu sunt de regulă necesare pentru vaccinuri.

- *Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1)* <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline>, în vigoare din 1 august 2023,

În ghidurile menționate se specifică faptul că studiile clinice de farmacocinetică nu sunt discutate/abordate în ghidurile respective, deoarece nu sunt necesare pentru vaccinuri.

Ca urmare, în Rezumatele caracteristicilor produsului pentru toate vaccinurile autorizate se specifică faptul că evaluarea proprietăților farmacocinetice, care include și biodisponibilitatea/biodistribuția, nu este necesară pentru vaccinuri.

Notă: Informațiile următoare sunt prezentate pentru toate vaccinurile autorizate de punere pe piață în România prin procedura centralizată (PC) și prin proceduri de recunoaștere mutuală



(MRP) și de utilizare repetată (RUP), care conțin combinația de substanțe active (antigene, anatoxine, vaccinuri vii(componente)) din schema de imunizare a Ministerului Sănătății, indiferent dacă vaccinul respectiv a fost utilizat efectiv sau nu în schema de imunizare.

Precizarea faptului că evaluarea proprietăților farmacocinetice nu este necesară pentru vaccinuri este inclusă la punctul 5.2 Proprietăți farmacocinetice din RCP-urile vaccinurilor, care sunt publicate în Nomenclatorul medicamentelor de uz uman pe website-ul ANMDMR pentru vaccinurile autorizate prin MRP și RUP și, respectiv, în Community Register și pe website-ul EMA în toate limbile statelor membre, pentru vaccinurile autorizate prin PC, și este disponibilă la:

- Infanrix Hexa: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h152.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Hexacima: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h828.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- M-M-RVaxPro: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h337.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Adacel Polio: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>
- Boostrix: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>
- Synflorix: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h508.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Prevenar-13: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h590.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Referitor la solicitarea nr. 41: *"Au fost efectuate studii de impact asupra fertilității masculine și feminine pentru vaccinurile din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății? Vă rog să le precizați pentru fiecare dintre vaccinurile din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății."*

Studii privind efectele asupra funcției de reproducere/fertilității sunt efectuate, dacă este cazul, ca parte a dezvoltării non-clinice a unui medicament, inclusiv vaccin. Evaluarea non-clinică a vaccinurilor s-a făcut în Statele Membre ale Uniunii Europene prin proceduri de recunoaștere mutuală (Mutual Recognition Procedure - MRP) și de utilizare repetată (Repeat use - RUP) și de către Agenția Europeană pentru Medicamente prin procedură centralizată (PC) în acord cu ghidurile științifice în vigoare la momentul autorizării:

- *"Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (CPMP/SWP/465/95)"*, în vigoare din iunie 1998 până în iulie 2016, publicat pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines/multidisciplinary-vaccines>, în care se specifică:

"Datele privind funcția de reproducere (fertilitate) nu sunt de obicei necesare. Histopatologia în studiul de toxicitate poate oferi suficiente informații cu privire la integritatea organelor de reproducere."

- înlocuit din iulie 2016 prin *Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines*, care specifică, următoarele:

“Studiile de toxicitate asupra dezvoltării nu sunt de obicei necesare pentru vaccinurile indicate pentru imunizare la copii. Cu toate acestea, dacă populația țintă pentru vaccin include femei gravide și femei cu potențial fertil, ar trebui luate în considerare studiile de toxicitate asupra dezvoltării, cu excepția cazului în care producătorul prezintă un argument științific și solid din punct de vedere clinic pentru a demonstra că efectuarea unor astfel de studii este inutilă. Pentru un vaccin preventiv, evaluările toxicității asupra reproducerii sunt, în general, limitate la studiile de dezvoltare prenatală și postnatală, deoarece preocuparea principală este orice efect negativ potențial asupra embrionului, fătului în curs de dezvoltare sau nou-născutului. Necesitatea efectuării studiilor privind efectele asupra fertilității și după întreruperea alăptării ar trebui luată în considerare de la caz la caz.”

Notă: Informațiile următoare sunt prezentate pentru toate vaccinurile autorizate de punere pe piață în România prin procedura centralizată (PC) și prin proceduri de recunoaștere mutuală (MRP) și de utilizare repetată (RUP), care conțin combinația de substanțe active (antigene, anatoxine, vaccinuri vii(componente)) din schema de imunizare a Ministerului Sănătății, indiferent dacă vaccinul respectiv a fost utilizat efectiv sau nu în schema de imunizare.

Pentru vaccinurile autorizate prin procedura centralizată (PC), indicate numai pentru imunizarea copiilor, Infanrix Hexa (PC), Hexacima (PC), M-M-R-VaxPro (PC), inclusiv vaccinul pneumococcic conjugat autorizat numai la copii, Synflorix (PC), nu s-au efectuat studii privind efectele asupra fertilității, în acord cu ghidurile științifice ale EMA și OMS. Rezumatele Caracteristicilor Produsului publicate pe website-ul ANMDMR și pe website-ul EMA, după caz, specifică faptul că aceste studii nu sunt necesare/disponibile, deoarece aceste vaccinuri nu sunt autorizate pentru imunizarea adulților.

Pentru vaccinurile autorizate prin proceduri europene (MRP, RUP), Adacel Polio (RUP), Boostrix (MRP), autorizate la copii, dar și la adulți:

Adacel Polio – nu s-au efectuat studii privind efectele asupra fertilității; s-au efectuat studiile la animale care nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale.

Boostrix – s-au efectuat studii la animale privind efectele asupra fertilității, care nu au arătat riscuri specifice pentru om; de asemenea, s-au făcut studii privind dezvoltarea embrion-fetală la animale, și, de asemenea, asupra nașterii și toxicității post-partum la animale (până la finalizarea perioadei de lactație).

În acord cu *Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines*, menționată anterior, dacă populația țintă pentru vaccin include femei gravide și femei cu potențial fertil, s-au efectuat studii de toxicitate asupra dezvoltării, care pentru vaccinuri preventive, cum sunt Adacel Polio și Boostrix, sunt restrânse la evaluarea toxicității asupra reproducerii și sunt, în general, limitate la studiile de dezvoltare prenatală și postnatală, deoarece preocuparea principală este

orice efect negativ potențial asupra embrionului și fătului în curs de dezvoltare sau nou-născutului. În plus, astfel cum se menționează în ghid, necesitatea efectuării studiilor asupra fertilității și după întreruperea alăptării se ia în considerare de la caz la caz.

Pentru vaccinul pneumococic conjugat care conține combinații de substanțe active din schema Ministerului Sănătății/Calendarul național de vaccinare autorizat prin procedura centralizată (PC), care este indicat și la adulți, Prevenar-13, autorizat din 2009, s-au efectuat studii non-clinice care nu au indicat efecte dăunătoare asupra funcției de reproducere.

Informații referitoare la aceste aspecte sunt incluse la punctele 4.6 - Fertilitatea, sarcina și alăptarea și 5.3 - Date preclinice de siguranță din Rezumatele caracteristicilor produsului pentru fiecare vaccin în parte, care sunt publicate în Nomenclatorul medicamentelor de uz uman pe website-ul ANMDMR pentru vaccinurile autorizate prin MRP și RUP și, respectiv, în Community Register și pe website-ul EMA în toate limbile statelor membre, pentru vaccinurile autorizate prin PC, și sunt disponibile la:

- Infanrix Hexa: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h152.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Hexacima: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h828.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- M-M-RVaxPro: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h337.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Adacel Polio: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>
- Boostrix: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>
- Synflorix: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h508.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Prevenar-13: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h590.htm> și <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Referitor la solicitarea nr. 42: *"Au fost efectuate studii privitoare la carcinogenitate/genotoxicitate pentru vaccinurile din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății? Vă rog să le precizați pentru fiecare dintre vaccinurile din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății. Pentru ce perioadă au fost urmărite aceste efecte în studiile clinice?"*

Referitor la studiile non-clinice de mutagenitate și carcinogenitate, ghidurile științifice specifice:

- "Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (CPMP/SWP/465/95)", în vigoare din iunie 1998 până în iulie 2016, publicat pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines/multidisciplinary-vaccines>:

"D/E Potențialul mutagen și carcinogen

"De regulă, studii de genotoxicitate și carcinogenitate nu sunt necesare."



- înlocuit din iulie 2016 prin *Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines*, care specifică, următoarele:

“De regulă, studiile de genotoxicitate nu sunt necesare pentru formularea finală a vaccinului. Cu toate acestea, ele ar putea fi necesare pentru anumite componente ale vaccinului cum ar fi adjuvanți sau aditivi noi.

Studii de carcinogenitate nu sunt necesare/solicitate pentru antigenele vaccinurilor. Cu toate acestea, ele ar putea fi necesare pentru anumite componente ale vaccinului cum ar fi adjuvanți sau aditivi noi.”

Notă: Informațiile următoare sunt prezentate pentru toate vaccinurile autorizate de punere pe piață în România prin procedura centralizată (PC) și prin proceduri de recunoaștere mutuală (MRP) și de utilizare repetată (RUP), care conțin combinația de substanțe active (antigene, anatoxine, vaccinuri vii(componente)) din schema de imunizare a Ministerului Sănătății, indiferent dacă vaccinul respectiv a fost utilizat efectiv sau nu în schema de imunizare.

Astfel cum se precizează în Rapoartele Publice de Evaluare, în acord cu ghidurile non-clinice care stau la baza evaluării vaccinurilor, nu s-au efectuat studii de carcinogenitate/genotoxicitate pentru aceste vaccinuri. Așa cum am menționat în răspunsul la întrebările 33, 34, 37 și 38, care face referire la Raportul Public de Evaluare al Infanrix Hexa autorizat în anul 2000, cu numărul EU/1/00/152, sărurile de aluminiu nu sunt adjuvanți nou utilizați în vaccinuri, ci sunt agenți de imunopotențare bine-cunoscuți și universal acceptați: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/infanrix-hexa#ema-inpage-item-assessment-history>.

Aceste vaccinuri nu conțin adjuvanți sau aditivi noi care să necesite efectuarea studiilor de genotoxicitate și carcinogenitate.

Rapoartele publice de evaluare pentru vaccinurile autorizate prin procedură centralizată, Infanrix Hexa, Hexacima, M-M-RVaxPro, Synflorix, Prevenar-13, sunt disponibile pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Referitor la solicitările nr. 44, 46, 47: *“Vă rog să enumerați studiile prospective, dublu orb, randomizate care să indice eficacitatea în PREVENIREA APARIȚIEI BOLII RESPECTIVE pentru fiecare dintre vaccinurile achiziționate de Ministerului Sănătății. Care a fost scăderea riscului absolut de boală? Dar a celui relativ? Vă rog să precizați aceste rezultate pentru fiecare dintre vaccinurile achiziționate de Ministerului Sănătății.*

Vă rog să enumerați studiile prospective, dublu orb, randomizate care să indice eficacitatea în APARIȚIA IMUNITĂȚII UMORALE pentru fiecare dintre vaccinurile recomandate în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății.

Vă rog să indicați care este NIVELUL DE ANTICORPI CONSIDERAT PROTECTOR obținut prin vaccinare și STUDIILE DIN CARE REZULTĂ EFICACITATEA NIVELULUI PROTECTOR

AL ANTICORPILOR (PROTECTIA ÎMPOTRIVA BOLII). Precizați aceste informații pentru fiecare dintre vaccinurile recomandate în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății.

Astfel cum s-a precizat în răspunsul la întrebările 35, 36, 39 și 40, evaluarea clinică a vaccinurilor s-a făcut/se face în statele membre ale Uniunii Europene și de către Agenția Europeană pentru Medicamente în acord cu ghidurile științifice în vigoare la momentul autorizării:

- Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines (CPMP/EWP/463/97) din anul 1997;

- Guideline on clinical evaluation of new vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/2005) în vigoare din 1 Februarie 2007, disponibil pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline>.

Astfel, referitor la demonstrarea/stabilirea eficacității protective (prevenirea apariției bolii respective), se specifică următoarele:

“Un studiu al eficacității protective (prevenirea apariției infecției/bolii) nu este necesar dacă solicitantul poate justifica utilizarea datelor imunologice pentru a prezice protecția împotriva infecției. De exemplu, atunci când există o corelație imunologică stabilită de protecție (indice de protecție) împotriva unei infecții specifice (de exemplu, difterie, tetanos), vaccinul candidat ar trebui să obțină răspunsuri satisfăcătoare pe baza corelațiilor relevante (indici de protecție).”

“Dacă nu este fezabil să se efectueze un studiu de eficacitate și nu există o corelație imunologică de protecție, uneori poate fi justificat să se măsoare eficacitatea probabilă a un vaccin prin compararea răspunsurilor imunologice cu cele observate în studiile anterioare cu vaccinuri similare cu eficacitate protectivă dovedită (de exemplu, vaccinuri pertussis aceluare).”

Referitor la eficiența vaccinurilor post-autorizare, se menționează că poate fi estimată, de exemplu, din studii observaționale de cohortă, care descriu incidența bolii care trebuie prevenită în rândul populației țintă de-a lungul timpului, studii prospective caz-control, studii de monitorizare pe termen lung.

Notă: Informațiile următoare sunt prezentate pentru toate vaccinurile autorizate de punere pe piață în România prin procedura centralizată (PC) și prin proceduri de recunoaștere mutuală (MRP) și de utilizare repetată (RUP), care conțin combinația de substanțe active (antigene, anatoxine, vaccinuri vii(componente)) din schema de imunizare a Ministerului Sănătății, indiferent dacă vaccinul respectiv a fost utilizat efectiv sau nu în schema de imunizare.

Infanrix Hexa (Vaccin adsorbit difteric (D), tetanic (T), pertussis (acelular, componente) (Pa), hepatitic B (VHB) (ADNr), poliomieltic (inactivat) (VPI) și Haemophilus influenzae tip b (Hib) conjugat

1. Referitor la eficacitatea protectivă (prevenirea apariției infecției/bolii)

Nu s-au efectuat studii de eficacitate.



Studiile efectuate au fost studii de imunogenitate, care au evaluat:

- **eficacitatea protectivă prin corelația imunologică stabilită de protecție (indice de protecție)** pentru difterie, tetanos, polimielită și Hepatită B și *Haemophilus influenzae* tip B.
- **răspunsurilor imunologice comparativ cu cele observate în studiile anterioare cu vaccinuri similare cu eficacitate protectivă dovedită**, adică Infanrix (DTPa), pentru *Bordetella pertussis* pentru care nu există o corelație imunologică stabilită de protecție (indice de protecție).

La punctul 5.1 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului se specifică faptul că **eficacitatea protectivă a componentei pertussis a Infanrix (DTPa) față de tusea convulsivă tipică așa cum este definită de OMS (≥ 21 de zile de tuse convulsivă) a fost demonstrată după administrarea schemei de imunizare primară cu 3 doze**", în următoarele studii:

- studiu în care au fost incluși contacții familiari (prospectiv, orb) desfășurat în Germania pentru schema de vaccinare primară cu trei doze, la 3,4,5 luni, pe baza datelor colectate de la contacții secundari în familiile în care a fost un caz index cu *pertussis* tipic;
- studiu de eficacitate tip cohortă desfășurat în Italia pentru schema de vaccinare primară cu trei doze, la 2,4,6 luni

Rezultatele acestor studii privind eficacitatea protectivă a componentei *pertussis* a Infanrix (DTPa) sunt prezentate la punctul 5.1 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Date post-autorizare privind eficacitatea protectivă împotriva *Bordetella pertussis* provin din monitorizarea pe termen lung în Suedia și sunt prezentate la punctul 5.1 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Date post-autorizare privind **eficacitatea componentei Hib din Infanrix hexa**, provenind din:

- un studiu largit de supraveghere după punerea pe piață, realizat în Germania, cu o perioadă de urmărire de șapte ani;
 - supravegherea națională de rutină aflată în desfășurare în Italia,
- sunt prezentate la punctul 5.1 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Referitor la solicitarea de enumerare a studiilor efectuate privind eficacitatea protectivă, studii privind apariția imunității celulare, studii din care să rezulte eficacitatea nivelului de anticorpi

Deoarece în Raportul Public de evaluare disponibil pe website-ul EMA numai în limba engleză: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/infanrix-hexa#ema-inpage-item-assessment-history>, nu sunt menționate denumirile și codurile studiilor clinice efectuate, nu pot fi identificate cu exactitate, și, ca urmare, nu se pot enumera. Se precizează faptul că s-au efectuat 5 studii randomizate deschise care au evaluat imunogenitatea și/sau siguranța vaccinului candidat în acord cu diferite scheme de vaccinare.

2. Referitor la apariția imunității umorale

Date din studiile clinice și titrurile de *anticorpi seroprotectivi (valoarea minima eficace acceptată ca indice de protecție) sau seropozitivi* la o lună după administrarea schemei primare de vaccinare cu trei doze, respectiv după administrarea schemei primare de vaccinare cu două doze se regăsesc la punctul 5.1 - Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

3. Referitor la nivelul de anticorpi considerat protector după vaccinare

Valorile minime eficace ale anticorpilor acceptate ca indice de protecție se regăsesc la punctul 5.1-Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

4. Referitor la demonstrarea capacității schemei de imunizare primară de inducere a memoriei imunitare (răspuns imun celular) prin studii de rapel

Date din studiile clinice și titrurile de *anticorpi seroprotectivi (valoarea minima eficace acceptată ca indice de protecție) sau seropozitivi* la o lună după doza de rapel după administrarea schemei primare de vaccinare cu trei doze, respectiv la o lună după doza de rapel după administrarea schemei primare de vaccinare cu două doze se regăsesc la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

5. Confirmarea memoriei imunitare prin persistența răspunsului imunitar

Titrurile de anticorpi seroprotectivi (valoarea minima eficace acceptată ca indice de protecție) sau seropozitivi la copii cu vârste între 4-8 ani după administrarea Infanrix Hexa în schema de vaccinare primară cu 3 doze (la 2-3-4, 3-4-5 sau 2-4-6 luni de viață) și ca doză de rapel (în al doilea an de viață) sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Rezumatul caracteristicilor produsului este disponibil în toate limbile statelor membre, pe website-ul Comisiei Europene, Community Register, la:
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h152.htm>

- și pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/infanrix-hexa#ema-inpage-item-product-info>

Hexacima (Vaccin (adsorbit) împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului (acelular, componente), hepatitei B (rADN), poliomielitei (inactivat) și Haemophilus influenzae tip b conjugat.

1. Referitor la eficacitatea protectivă (prevenirea apariției infecției/bolii)

Nu s-au efectuat studii de eficacitate.

Studiile efectuate au fost de imunogenitate și au evaluat eficacitatea protectivă prin corelația imunologică stabilită de protecție (indice de protecție) pentru difterie, tetanos, poliomielită, hepatită B, *Haemophilus influenzae tip b* sau surogate de protecție pentru *Bordetella pertussis*.

Date indirecte privind eficiența protectivă împotriva *pertussis*, eficiența protectivă împotriva bolii invazive induse de *Haemophilus influenzae tip B (HiB)*, sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului:

Eficacitatea și eficiența vaccinării cu antigene de *pertussis* acelar (aP) conținute în compoziția Hexacima:

- studiu randomizat, dublu-orb, privind eficacitatea împotriva celor mai severe tipuri de boli induse de *pertussis* definite de OMS (≥ 21 zile paroxistică), efectuat într-o țară cu nivel endemic ridicat (Senegal), la sugari, la care s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu 3 doze, utilizând un vaccin DTaP;
- în cadrul unei supravegheri naționale a *pertussis*ului, privind capacitatea pe termen lung a antigenelor de *pertussis* acelar (aP) conținute și în compoziția Hexacima de a reduce incidența *pertussis*ului și a controla boala *pertussis* în copilărie, cu durată de 10 ani, desfășurată în Suedia, în cazul administrării unui vaccin pentavalent DTaP-IPV/Hib utilizându-se o schemă de vaccinare la vârstele de 3, 5, 12 luni.

Eficiența în protecția împotriva bolii invazive induse de *Haemophilus influenzae tip B (HiB)*

Studiu de supraveghere după punerea pe piață extins (desfășurat în decursul unei perioade de urmărire de cinci ani) în Germania, privind eficacitatea vaccinării împotriva bolii invazive induse de Hib, în cazul utilizării de vaccinuri combinate DTaP și Hib (vaccinuri pentavalent și hexavalent, inclusiv vaccinuri care conțin antigenul Hib din compoziția Hexacima).

2. Referitor la apariția imunității umorale

Date referitoare la ratele de seroconversie/seroprotecție pe baza titrurilor de anticorpi considerați protectori prin corelațiile imunologice stabilite de protecție (indicii de protecție), respectiv surogatele de protecție (valoarea minimă eficace acceptată ca indice de protecție), la o lună după schema de vaccinare primară cu două doze, respectiv la o lună după schema de vaccinare primară cu trei doze, se regăsesc la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Studii privind apariția imunității umorale – studii cu schema de vaccinare primară: A3L02, A3L04 (imunogenitate obiectiv secundar), A3L10, A3L11, A3L12, A3L15ps, A3L17, A3L24

Notă

Studiile sunt prezentate ca în Raportul Public de Evaluare de la autorizare, de pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hexacima#ema-inpage-item-assessment-history>.



Studiul A3L02: studiu de fază II, efectuat în Argentina, care a utilizat *Pertussis* acelușar și polio inactivat (componente) în brașul comparator

Studiul A3L04: studiu de fază III, care a conșinut un braș de studiu la sugari care au fost vaccinați împotriva virusului Hepatitei B la naștere (numai în centrele de studiu din Peru. Vaccinul polio oral a fost utilizat în grupul comparator. Acest studiu a fost cel mai mare studiu cu obiectiv principal de siguranță și imunogenitate, obiectiv secundar.

Studiul A3L10: studio de fază III, singurul studiu European; a utilizat *Pertussis* acelușar și polio inactivat (componente) în brașul comparator. A fost permisă vaccinarea BCG la naștere. Studiu de rapel correspondent: A3L22.

Studiul A3L11: a evaluat consistența în ceea ce privește producția Hexacima; trei loturi au fost testate față de comparatorul activ Infanrix hexa (*Pertussis* acelușar și Polio inactivat (componente)). A fost permisă vaccinarea BCG la naștere. Studiu de rapel correspondent: A3L21.

Studiul A3L12: evaluarea utilizării concomitente a Hexacima cu Prevenar 7; comparatorul activ utilizat, Infanrix hexa (*Pertussis* acelușar și Polio inactivat (componente)). Nu s-a evaluat impactul utilizării concomitente asupra serotipurilor Prevenar.

Studiul A3L15ps: a utilizat un vaccinul polio oral și *Pertussis* celular ca și comparator. S-a desfășurat în Africa de Sud. A fost permisă vaccinarea BCG la naștere. Studiu de rapel correspondent: A3L15bo.

Studiul A3L17: a evaluat imunogenitatea și siguranța Hexacima aproape de sfârșitul perioadei de valabilitate. În plus, a analizat efectul imunologic al practicii locale de vaccinare a femeilor însărcinate împotriva difteriei și tetanosului asupra sugarilor din Peru. Comparatorul activ folosit a fost Infanrix hexa (*pertussis* acelușar și polio inactivat (componente)). Vaccinarea BCG fusese făcută la naștere.

Studiul A3L24: a evaluat utilizarea concomitentă cu Prevenar și Rotarix în comparație cu Infanrix Hexa. Participanții au primit 3 doze în lunile 2, 4 și 6. Acesta a fost un studiu de non-inferioritate lot la lot cu rezultate descriptive pentru utilizare concomitentă.

3. Referitor la nivelul de anticorpi considerat protector după vaccinare

Următorul tabel prezintă titrurile de anticorpi considerați protectori prin corelațiile imunologice stabilite de protecție (indicii de protecție), respectiv surgatele de protecție (EPAR Hexacima disponibil numai în limba engleză: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hexacima#ema-inpage-item-assessment-history>)

Table 7: Correlates of protection and surrogates for protection used in the main studies

Antigen	Antibody titre as level of protection	Priority
Diphtheria	≥0,01 IU/ml (short-term) ≥0,1 IU/ml (long-term)	Established correlate
Tetanus	≥0,01 IU/ml (short-term) ≥0,1 IU/ml (long-term)	Established correlate
Polio 1,2,3	≥8 (1/dil)	Established correlate
PRP (Hib)	≥0,15 µg/ml (short-term) ≥1µg/ml (long-term)	Established correlate
Hepatitis B	≥10 IU/ml ≥100 IU/ml	Established correlate
PT, FHA (Pertussis)	≥4 fold titer increase from baseline to post dose 3	Accepted surrogate
Measles	≥ 300 mIU/ml Anti-measles Neutralizing Ab titer ≥ 120mIU/ml	<u>accepted surrogate</u> ≥ 120mIU/ml
Mumps	≥500 U/ml by ELISA or Neutralization ≥ 60 I/dil	Not defined
Rubella	≥10 mIU/ml	accepted surrogate
Varicella	≥300 mIU/ml ≥4 I/dil (FAMA)	Accepted surrogate ≥1/64 dilution; ≥5 IU/ml

4. Referitor la demonstrarea capacității schemei de imunizare primară de inducere a memoriei imunitare (răspuns imun celular) prin studii de rapel

Date referitoare la ratele de seroconversie/seroprotecție pe baza titrurilor de anticorpi considerați protectori prin corelațiile imunologice stabilite de protecție (indicii de protecție), respectiv surogatele de protecție (valoarea minima eficace acceptată ca indice de protecție), la o lună după rapel, se regăsesc la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului

Studii de rapel: A3L01, A3L16, A3L22, A3L21, A3L15

Studiul A3L01: un studiu mic (Faza I), în care un rapel de Hexacima a fost comparat cu un rapel de Hexavac.

Studiul A3L15: dozele de Hexacima au fost comparate cu 4 doze de CombActHib + 3 doze de Engerix (fără rapel de Engerix în al doilea an de viață). Utilizarea concomitentă a MMRV.

Rezultate imunologice descriptive pentru toate valențele pre și post-rapel.

Studiul A3L16: studiu de urmărire al studiului A3L02 (Hexacima vs. Pentaxim + Engerix), rapelul a fost Pentaxim.



Studiul A3L21: s-a evaluat dacă un rapel cu Hexacima este imunogen chiar dacă vaccinarea primară a fost făcută cu Infanrix hexa

Studiul A3L22: s-a evaluat dacă un rapel cu Hexacima este la fel de imunogen chiar dacă vaccinarea primară a fost făcută cu Pentaxim plus Engerix.

Datele sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

5. Confirmarea memoriei imunologice prin persistența răspunsului imunitar

Studiu la autorizare de persistență a anticorpilor: A3L26

Studiul A3L26: desfășurat în Africa de Sud, a fost un studiu de urmărire al studiului A3L15. Titrurile de anticorpi/seroprotecția au fost evaluate la 2 și 3 ani după rapel

Datele sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Ratele de seroprotecție la vârsta de 4,5 ani după vaccinarea cu Hexacima sunt disponibile la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Rezumatul caracteristicilor produsului este publicat în toate limbile statelor membre pe:

-website-ul Comisiei Europene, Community Register:
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h828.htm> și pe

-website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hexacima#ema-inpage-item-product-info>

M-M-RVaxPro (vaccin rujeolic, urlian și rubeolic (cu virusuri vii atenuate))

1. Referitor la eficacitatea protectivă (prevenirea apariției bolii/infecției)

Nu s-au efectuat studii de eficacitate.

Studiile efectuate au fost de imunogenitate și de siguranță și au evaluat ratele de seroprotecție împotriva virusurilor rujeolic, urlian și rubeolic la săptămâna 6 după vaccinare.

Astfel cum se menționează în Raportul Public de Evaluare, disponibil în limba engleză pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/m-m-rvaxpro#ema-inpage-item-assessment-history>, vaccinuri împotriva virusurilor rujeolic, urlian și rubeolic vii atenuate monovalente, bivalente și trivalente sunt autorizate în toate statele din 1978 până în 1999.

Referitor la eficacitatea protectivă cu alte vaccinuri rujeolic, urlian și rubeolic, fabricate de solicitant, a se vedea punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

2. Referitor la apariția imunității umorale



Date referitoare la evaluarea imunogenității (ratele de seroprotecție împotriva virusurilor rujeolic, urlian și rubeolic) la săptămâna 6 după prima doză și la săptămâna 6 după a doua doză sunt prezentate la punctul 5.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Studii clinice: 007 și 009

Notă: descrierea studiilor clinice este din raportul public de evaluare

Studiul 007: Un studiu asupra vaccinului rujeolic, urlian și rubeolic (cu virusuri vii) la expirarea dozei de vaccin urlian la copiii sănătoși cu vârsta între 12 și 18 luni

Studiul 009: O comparație a siguranței, tolerabilității și imunogenității a M-M-RVAXPRO fabricat cu rHA versus vaccin rujeolic, urlian și rubeolic (cu virusuri vii), fabricat cu HSA la copii sănătoși cu vârsta între 12 și 18 ani

Rezumatul caracteristicilor produsului este disponibil în toate limbile statelor membre, pe:

- website-ul Comisiei Europene: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h337.htm> și pe
- website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/m-m-rvaxpro#ema-inpage-item-product-info>

3. Referitor la titrul de anticorpi considerați protectori

Nivelul de anticorpi considerați protectori sunt prezentați tabelar la punctul 5.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului.

4. Confirmarea memoriei imunitare prin persistența răspunsului imunitar

Pentru persistența răspunsurilor anticorpilor (confirmarea memoriei imunitare) la rujeolă, oreion și rubeolă la 1 an după vaccinare la subiecții care au răspuns la 6 săptămâni după vaccinare, a se vedea Raportul Public de Evaluare disponibil în limba engleză pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/m-m-rvaxpro#ema-inpage-item-assessment-history>

Prevenar 13 (vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit))

1. Referitor la eficacitatea protectivă (prevenirea apariției bolii)

Studiile clinice la autorizarea de punere pe piață au constatat în studii de imunogenitate și siguranță. În special, a fost evaluată non-inferioritatea răspunsului imun al vaccinului candidat Prevenar-13 față de vaccinul autorizat Prevenar (7-valent).

În acord cu punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *“conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), evaluarea eficacității posibile împotriva bolii pneumococice invazive (BPI) la sugari și copii s-a bazat pe o comparare a răspunsurilor la cele șapte serotipuri commune între Prevenar 13-valent și Prevenar*

7-valent, pentru care a fost demonstrată eficacitatea în ceea ce privește protecția. De asemenea, au fost măsurate răspunsurile imune la cele 6 serotipuri suplimentare”.

Eficiența Prevenar (7-valent) autorizat anterior (comparator activ)

La punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului Prevenar-13 sunt prezentate:

- rezultatele de eficiență pentru vaccinul Prevenar (7-valent) autorizat – rezultatele referitoare la eficiență în boala pneumococică invazivă, pneumonie și otită medie acută;
- rezultate privind eficiența (prin efect atât direct cât și indirect) Prevenar 7-valent, împotriva bolii pneumococice în cadrul programelor de imunizare cu schema de vaccinare primară la sugar, în remiterea bolii pneumococice și în otita medie acută prin evaluare în cadrul programelor naționale de imunizare.

Eficiența protectivă a Prevenar 13 față de Prevenar 7 – post-autorizare

La punctul 5.1 Date farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului se prezintă date referitoare la eficiența Prevenar 13 obținute după autorizare, în:

- reducerea suplimentară a incidenței bolii pneumococice invazive cauzată de cele 7 serotipuri incluse în Prevenar – datele publicate de Public Health England;
- reducerea incidenței otitei medii – în cadrul unui sistem de supraveghere activă a populației efectuat în Israel;
- reducerea cazurilor de pneumonie dobândită în comunitate față de Prevenar 7-valent- în cadrul unui studiu observațional multicentric efectuat în Franța;
- reducerea vizitelor în regim ambulatoriu și a spitalizărilor pentru pneumonie alveolară dobândită în comunitate față de Prevenar 7-valent – în cadrul unui sistem de supraveghere continuă (2004 -2013)
- scăderea portajului orofaringian față de Prevenar 7-valent- studiu dublu-orb, randomizat, desfășurat în Israel, și într-un studiu de supraveghere epidemiologică desfășurat în Franța

2. Referitor la apariția imunității umorale

Răspunsuri imunitare la schema de vaccinare primară

La punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului – Prevenar-13 se specifică:

“Răspunsurile imune pneumococice au fost comparate utilizând un set de criterii de non-inferioritate, care au inclus: procentul de subiecți cu concentrație plasmatică a IgG specifice serotipului anti-polizaharidic $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ la o lună după schema primară de vaccinare cu trei doze, la o lună după schema de vaccinare primară cu două doze și compararea mediei geometrice a concentrațiilor IgG (MGC determinate prin ELISA); în plus, s-au comparat titrurile anticorpilor funcționali (OPA) la subiecții cărora li s-a administrat Prevenar 13 și Prevenar.”

Rezultatele după schema de vaccinare primară sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.



Studii clinice care indică apariția imunității umorale: 6096A1-003, 6096A1-004, 6096A1-006, 6096A1-007, 6096A1-008, 6096A1-009, 6096A1-011, 6096A1-500, 6096A1-501, 6096A1-3000, 6096A1-3005, 6096A1-3007

Notă: prezentarea studiilor clinice are la bază raportul public de evaluare

Studiul 003: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare primară din UE cu trei doze, la 2, 4 și 6 luni

Studiul 6096A1-004: studiu pivot de non-inferioritate față de Prevenar, dublu-orb, controlat, randomizat, la sugari, cu vaccinări administrate la vârsta de 2, 4, 6 și 12 până la 15 luni

Studiul 6096A1-006: studiu pivot de non-inferioritate față de Prevenar, dublu-orb, controlat, randomizat, la sugari, cu vaccinări administrate la vârsta de 2, 3, 4 și 11 până la 12 luni

Studiul 6096A1-007: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare primară cu două doze la 2 și 4 luni

Studiul 6096A1-008: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare primară din UE, cu trei doze la 2, 3 și 4 luni

Studiul 6096A1-009: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare din UE cu trei doze, la 2, 3 și 4 luni

Studiul 6096A1-011: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema primară de vaccinare cu 3 doze, la 6, 10 și 14 săptămâni

Studiul 6096A1-500: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare primară cu două doze la 3 și 5 luni

Studiul 6096A1-501: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare primară din UE cu trei doze, la 2, 4 și 6 luni

Studiul 6096A1-3000: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare primară din UE cu trei doze la 2, 3 și 4 luni

Studiul 6096A1-3005: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare primară din UE cu trei doze, la 2, 4 și 6 luni

Studiul 6096A1-3007: studiu privind imunogenitatea Prevenar 13 în schema de vaccinare primară din UE cu trei doze la 2, 4 și 6 luni

3. Referitor la titrul de anticorpi considerați protectori după vaccinare

Valoarea prag de referință OMS de 0.35 $\mu\text{g/ml}$ concentrație plasmatică a IgG specifice serotipului anti-polizaharidic a fost utilizată ca și criteriu final principal (primary endpoint) de non-inferioritate în studiile clinice cu Prevenar 13.

În Raportul Public de Evaluare al Prevenar-13 de la autorizarea de punere pe piață, disponibil în limba engleză pe website-ul EMA:



<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-13#ema-inpage-item-assessment-history> , se specifică următoarele:

“Valoarea prag de referință de 0.35 μ g/ml a concentrației plasmatice a IgG specifice serotipului anti-polizaharidic a fost determinată printr-o analiză cumulată a datelor din studiile de eficacitate cu criterii finale de evaluare privind boala invazivă care au fost finalizate în prealabil. Această valoare prag nu prezice neapărat protecția la un subiect”.

Studii clinice: 004, 006, 007, 008, 009, 3000, 3005, 501

Titrul anticorpilor OPA (anticorpi funcționali) $\geq 1:8$ a fost utilizat ca și criteriu comparator.

Studii pentru demonstrarea răspunsului imunitar la anticorpii funcționali: 004 și 006

4. Referitor la demonstrarea capacității schemei de imunizare primară de inducere a memoriei imunitare (răspuns imun celular) prin studii de rapel

Studii clinice: 004, 006, 007, 008, 009, 3000, 3005, 501

5. Confirmarea memoriei imunitare prin persistența răspunsului imunitar

Studii clinice: 004, 006, 007, 008, 009, 3000, 3005, 501

Rezumatul caracteristicilor produsului este disponibil în limbile tuturor statelor membre pe:

- website-ul Comisiei Europene, Community Register:
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h590.htm> și pe
- website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-13#ema-inpage-item-product-info>

Synflorix (vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit))

1. Referitor la eficacitatea protectivă a vaccinului (prevenirea apariției bolii)

La autorizarea de punere pe piață

Eficacitatea în otita medie pneumococică

Studiul dublu-orb randomizat Undeca-Pn-010 (POET) și extensia sa Undeca-Pn-037 – studiul privind eficacitatea în otita medie pneumococică în care au fost administrate vaccinuri pneumococice conjugate care au în compoziție proteina D: Synflorix și, respectiv, un vaccin investigațional conjugat cu 11 valențe (care conținea în plus serotipul 3)

După autorizarea de punere pe piață

Eficacitatea sau eficiența vaccinului (EV) în prevenirea bolii pneumococice

Studiu clinic efectuat în Finlanda (FinIP), de fază III/IV, pe scară largă, dublu-orb, randomizat



Studiu clinic de fază III, pe scară largă, dublu-orb, randomizat (Studiu Clinic al Otitei Medii și al Pneumoniei- 10PN-PD-DiT-028 COMPAS), în desfășurare la data autorizării

Eficacitatea împotriva pneumoniei

Studiu clinic de fază III, pe scară largă, dublu-orb, randomizat (Studiu Clinic al Otitei Medii și al Pneumoniei-10PN-PD-DiT-028 COMPAS), în desfășurare la data autorizării

Eficacitatea împotriva otitei medii acute

Studiu clinic de fază III, pe scară largă, dublu-orb, randomizat (Studiu Clinic al Otitei Medii și al Pneumoniei-10PN-PD-DiT-028 COMPAS), în desfășurare la data autorizării

Impactul asupra portajului faringian

2 studii, dublu-orb randomizate, care utilizau un grup de control inactiv: studiului conex din FinIP din Finlanda și studiului Studiu Clinic al Otitei Medii și al Pneumoniei-10PN-PD-DiT-028 COMPAS, în desfășurare la data autorizării

Eficacitatea în cadrul supravegherii după punerea pe piață

- în cadrul programului național de imunizare (PNI) din Brazilia folosind o schema de administrare la copii de 3+1 doze (la vârsta de 2, 4 și 6 luni, cu o doză de rapel la 12 luni) și în cadrul unei campanii de vaccinare tardivă la copiii cu vârste până în 2 ani;
- în cadrul programului național de imunizare din Finlanda folosind o schemă de administrare la copii de 2+1 doze (la vârsta de 3 și 5 luni, cu o doză de rapel la 12 luni), fără campanie de vaccinare tardivă.

Date referitoare la eficacitatea și eficiența vaccinului provenite din studiile clinice și din cadrul programelor naționale de imunizare sunt disponibile la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

La autorizarea de punere pe piață

Evaluarea eficacității potențiale asupra bolii pneumococice invazive (BPI) prin studii de imunogenitate de non-inferioritate

La punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului se specifică:

“Așa cum recomandă OMS, evaluarea eficacității potențiale asupra bolii pneumococice invazive (BPI) se bazează pe compararea răspunsurilor imune obținute în cazul celor șapte serotipuri comune pentru Synflorix și un alt vaccin pneumococic conjugat (adică, Prevenar septavalent), pentru care eficacitatea protectoare a fost evaluată în prealabil. Au fost, de asemenea, măsurate răspunsurile imunitare obținute la cele trei serotipuri care există în plus în Synflorix.”

2. Referitor la apariția imunității umorale

Notă: Prezentarea studiilor clinice provine din Raportul Public de Evaluare, disponibil în limba engleză, la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synflorix#ema-inpage-item-assessment-history>

Studii clinice

Vaccinarea primară cu 3 doze, urmată de o doză de rapel în al doilea an de viață:

- 2-3-4 luni (studiile 10PN-PD-DIT-001, -002 și -003);
- 3-4-5 luni (studiile 10PN-PD-DIT-010 și -013);
- 2-4-6 luni (studiile 10PN-PD-DIT-005, -011 și -012);
- 6-10-14 săptămâni (studiul clinic 10PN-PD-DIT-012)

Vaccinarea primară cu 2 doze, urmată de o doză de rapel la vârsta de 11 luni:

2-4 (-11) (studiul clinic 10PN-PD-DIT-002)

Pentru analiza comparativă între Prevenar septavalent și Synflorix, în procente de subiecți cu concentrații în anticorpi $> 0,20 \mu\text{g/ml}$, la o lună după administrarea dozei 3, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului

3. Referitor la demonstrarea capacității schemei de imunizare primară de inducere a memoriei imunitare (răspuns imun celular) prin studii de rapel

Studii clinice: 10PN-PD-DIT-002, -007, -013, -014, -017 și -022

4. Referitor la titrul de anticorpi considerat protector

Valoarea prag a concentrației plasmatice a IgG specifice serotipului anti-polizaharidic = $0.2 \mu\text{g/ml}$ la o lună după schema de vaccinare primară, respectiv la o lună după administrarea dozei de rapel, pentru *evaluarea eficacității potențiale asupra bolii pneumococice invazive (BPI)*

Această valoare a fost determinată prin ELISA (a treia generație utilizată de solicitantul autorizației) și a fost echivalentă cu valoarea prag a concentrației plasmatice a IgG specifice serotipului anti-polizaharidic de $0.35 \mu\text{g/ml}$ OMS.

Titrul anticorpilor OPA (anticorpi funcționali) ≥ 8 la o lună după administrarea schemei de vaccinare primară, respectiv la o lună după administrarea dozei de rapel

Studii clinice privind schema de vaccinare primară: a se vedea mai sus

Studii clinice privind vaccinarea de rapel: a se vedea mai sus

5. Confirmarea memoriei imunitare prin persistența răspunsului imunitar

Studiul 10PN-PD-DIT-008



Rezultatele din studiile clinice sunt disponibile în Rezumatul caracteristicilor produsului disponibil în toate limbile statelor membre,

- pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synflorix#ema-inpage-item-product-info> și pe
- pe website-ul Comisiei Europene, Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h508.htm>

Adacel Polio (autorizat în Germania cu denumirea comercială Repevax) vaccin difteric, tetanic, pertussis (acelular, componente) și poliomieltic (inactivat), (adsorbit, cu conținut redus de antigen(e))

1. Referitor la eficacitatea protectivă (prevenirea apariției bolii)

Studiul Sweden I

Studiu de siguranță, imunogenitate și eficacitate de fază III dublu-orb, controlat, randomizat, efectuat în Suedia cu trei vaccinuri diftero-tetano-pertussis (unul conținând vaccinul pertussis celular întreg și două conținând pertussis acelular) comparat cu control vaccin difteric tetanic la sugari imunizați la 2, 4, și 6 luni de viață.

Rezultatele sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Studii observaționale retrospective

Eficacitatea vaccinului împotriva *pertussis* (tusei convulsive) la sugarii și copii mici, născuți de mame vaccinate în timpul sarcinii cu Adacel Polio sau Adacel.

Rezultatele sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Studiile de imunogenitate care au evaluat *eficacitatea protectivă prin corelația imunologică stabilită de protecție (indice de protecție)* pentru difterie, tetanos, poliomieltă, și prin *posibile surrogate de protecție*, pentru *Bordetella pertussis*.

Studiul Sweden I citat mai sus

Studiul Canadian TC9704

Siguranța și imunogenitatea unui lot de vaccin cu anatoxine tetanică și difterică adsorbite combinat cu trei loturi de vaccin pertussis (TdcP) în comparație cu vaccinul adsorbit împotriva anatoxinelor tetanică și difterică (Td) adsorbate și vaccinul pertussis (componente) (cP), administrate separat adulților și adolescenților

Studiul Canadian TD9707



Siguranța și imunogenitatea pertussis aceluilar combinat cu vaccinul poliomieltic adsorbit și inactivat împotriva anatoxinelor tetanice și difterice la adolescenți și adulți în comparație cu anatoxină tetanică și anatoxină difterică adsorbite și vaccin poliomieltic inactivat și pertussis (componente) administrate separat la adolescenți și în comparație cu vaccinul pertussis (componente) și poliomieltic inactivat (TdP-IPV=Repevax=Aadacel Polio) sau cu TdVc separat sau vaccinul pertussis (componente) separate, la adulți

Studiul Canadian TD9805

Siguranța și imunogenitatea anatoxinelor tetanice și difterice adsorbite în combinație cu vaccinul pertussis (TdP) în comparație cu anatoxinele tetanice și difterice adsorbite combinate cu vaccinul pertussis (TdP) și vaccinul recombinant împotriva hepatitei B administrate concomitent, la adolescenți cu vârsta de 11-14 ani

Studiul Canadian TD9809

Siguranța și imunogenitatea anatoxinelor tetanice și difterice adsorbite în combinație cu vaccinul pertussis (componente) și poliomieltic inactivat cultivat pe celule Vero (TdP-IPV = Repevax=Adacel Polio) în comparație cu anatoxinele tetanice și difterice adsorbite combinate cu vaccinul pertussis (componente) și poliomieltic inactivat (TdP-IPV=Repevax) și vaccinul recombinant împotriva hepatitei B administrate concomitent la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 și 14 ani

Studiul E01-TD5I-301

Studiu clinic de fază III deschis, controlat, randomizat pentru a evalua imunogenitatea și reactogenitatea vaccinului TdP-IPV (Adacel Polio) față de DTacP+OPV (polio oral) la copii de 6 ani imunizați anterior cu 4 doze de DTwP și OPV (polio oral) începând cu vârsta de 2 luni

2. Referitor la apariția imunității umorale la Adacel Polio

Răspunsurile imunitare la o lună după vaccinarea cu Adacel Polio la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 6 ani, adolescenți și adulți sunt prezentate în Tabelul 2 de la punctul 5.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului.

La punctul 5.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului, se specifică:

“Utilizarea Adacel Polio la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 6 ani se bazează pe studii în care Adacel Polio a fost administrat ca a patra doză (primul rapel) de vaccinuri difteric, tetanic, pertussis și poliomieltic.”

“Vaccinarea primară s-a făcut fie cu un vaccin împotriva pertussis cu celule întregi (DTwP) și vaccin poliomieltic oral (OPV) (studii din Marea Britanie; copii cu vârste cuprinse între 3-5

ani), fie cu un vaccin cu pertussis acelar (DTaP) și IPV (poliomielitic inactivat) (studiu în Suedia; copii cu vârste cuprinse între 5 și 6 ani).”

Studii clinice: U01-Td5I-303 și U02-Td5I-402 efectuate în Marea Britanie, TD9707 și TD9809 efectuate în Canada și studiul Suedia 5.5

3. Referitor la titrul de anticorpi considerat protector după imunizare

Valorile minime eficace ale anticorpilor acceptate ca *indice de protecție* pentru difterie, tetanos, poliomielită sau *posibile surogate de protecție* pentru *Bordetella pertussis* sunt prezentate în următorul tabel de la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Anticorp Anti-	Criteriu
Difterie (SN, UI/ml)	$\geq 0,1$
Tetanos (ELISA, UI/ml sau UE/ml) ⁴	$\geq 0,1$
Pertussis (ELISA, UE/ml) Anatoxină pertussis Hemaglutinină filamentoasă Pertactină Fimbrii de tip 2 și 3	$\geq 5^5$
IPV (SN, titru) Tip 1 Tip 2 Tip 3	$\geq 1:8$

⁴ Unitățile de tetanos au diferit în funcție de laboratorul de testare. Rezultatele au fost în UI/ml pentru studiul Suedia 5.5 și în UE/ml pentru celelalte studii

⁵ Concentrațiile de anticorpi ≥ 5 UE/ml au fost postulate ca posibili markeri surrogat pentru protecția împotriva pertussis de către Storsaeter J. et al. Vaccine 1998;16:1907-16.

4. Eficacitatea protectivă a anticorpilor

Eficacitate protectivă împotriva pertussis – Studiul Sweden I (citat anterior)

5. Studii de persistență a anticorpilor - confirmarea memoriei imunitare prin persistența răspunsului imunitar

Persistența ratelor de seroprotecție/seropozitivitate la copii, adolescenți și adulți la 1, 3, 5 și 10 ani după o doză de Adacel Polio (populație ITT) sunt prezentate în Tabelul 4 de la punctul 5.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului.



Studii clinice:

Studiul U01-Td5I-303-LT realizat în Marea Britanie la copii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 ani

Studiul TD9707-LT realizat în Canada la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani și adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani

Rezultate de imunogenitate după vaccinare repetată cu Adacel sunt prezentate la punctul 5.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Rezumatul caracteristicilor produsului este disponibil pe web-site-ul ANMDMR, la: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

Boostrix-IPV (vaccin difteric, tetanic, pertussis (acelular, componente) și poliomieltic (inactivat) (adsorbit, cu conținut redus de antigene))

1. Referitor la eficacitatea protectivă (prevenirea apariției bolii)

Eficacitatea împotriva pertussis

Eficacitatea împotriva *pertussis* la sugarii născuți de femei vaccinate în timpul sarcinii a fost evaluată în trei studii observaționale, în Marea Britanie (studiu retrospectiv, metodă de screening), Spania (studiu prospectiv, caz-martor) și Australia (studiu prospectiv, caz-martor).

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 6 de la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Eficacitatea împotriva *pertussis* (demonstrată indirect) din studiu de eficacitate cu Infanrix după vaccinarea primară în care au fost incluși contacții familiali.

Conform RCP: "*antigenele de pertussis conținute de Boostrix-IPV reprezintă o parte integrantă a vaccinului pediatric combinat pertussis acelular (Infanrix)*"

Rezultatele sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Protecție pasivă împotriva *pertussis* la sugarii (cu vârsta sub 3 luni) născuți de mame vaccinate în timpul sarcinii - studiu randomizat, încrucișat, controlat cu placebo, efectuat cu Boostrix.

Rezultatele sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Studii de imunogenitate care au evaluat eficacitatea protectivă prin corelația imunologică stabilită de protecție (indice de protecție) pentru difterie, tetanos, poliomieltă, și prin posibilele surrogate de protecție, pentru *Bordetella pertussis*.

2. Referitor la apariția imunității umorale

Răspunsurile imunitare la o lună după vaccinarea cu Boostrix-IPV la copii, adolescenți și adulți sunt prezentate în Tabelul 4 de la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Studii clinice: dTpa-IPV-001, dTpa-IPV-002 și dTpa-IPV-003

Notă: Descrierea studiilor clinice este din raportul de evaluare

“dTpa-IPV-001 efectuat în Germania: subiecții de vârstă preșcolară (4-8 ani) au primit anterior patru doze de vaccin pertussis aceluilar într-un program de vaccinare primară la 3, 4 și 5 luni, cu o doză de rapel în al doilea an de viață și cel puțin trei doze de vaccin antipolio (OPV sau IPV)

dTpa-IPV-002 efectuat în Chile și Argentina: la copii de 10-14 ani. Ambele țări administrează DTPw și OPV într-un program de vaccinare primară de 2, 4 și 6 luni, cu o a patra doză la vârsta de 12 luni.

dTpa-IPV-003 efectuat în Franța și Germania: la copii cu vârste peste 15 ani și adulți până la vârsta de 93 ani. Subiecții trebuiau să fi primit vaccinarea primară cu anatoxină difterică și tetanică în trecut. Vaccinarea anterioară cu vaccinuri împotriva poliomielitei sau pertussis nu a fost obligatorie.”

3. Referitor la titrul de anticorpi considerat protector după imunizare

Valorile minime eficace ale anticorpilor acceptate ca *indice de protecție* pentru difterie, tetanos, poliomielită sau *posibile surrogate de protecție* pentru *Bordetella pertussis* sunt prezentate în Tabelul 4 de la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Antigen	Răspuns
Difterie	$\geq 0,1$ UI/ml $\geq 0,016$ UI/ml ⁽¹⁾
Tetanos	$\geq 0,1$ UI/ml
Pertussis Anatoxină pertussis Hemaglutinină filamentoasă Pertactină	Răspuns la rapel ⁽³⁾
Virus poliomielitic inactivat Tip 1 Tip 2 Tip 3	≥ 8 DE50

⁽¹⁾ Procentul de subiecți care au prezentat titruri de anticorpi corelate cu protecția împotriva bolii ($\geq 0,1$ UI/ml, măsurate conform testului ELISA sau $\geq 0,016$ UI/ml, măsurate conform testului *in-vitro* de neutralizare a celulelor Vero).

⁽³⁾ Răspunsul la rapel definit ca:

- la subiecții seronegativi la momentul administrării vaccinării de rapel, titrul de anticorpi este de cel puțin patru ori mai mare decât titrul mediu acceptat (titrul post-vaccinare > 20 EI U/ml)
- la subiecții seropozitivi la momentul administrării vaccinării de rapel, cu un titru > 5 EI U/ml și < 20 EI U/ml înainte de vaccinarea de rapel: o creștere a titrului de anticorpi de cel puțin patru ori față de titrul anterior vaccinării de rapel
- la subiecții seropozitivi la momentul administrării vaccinării de rapel, cu un titru > 20 EI U/ml înainte de vaccinarea de rapel: o creștere a titrului de anticorpi de cel puțin două ori față de titrul anterior vaccinării de rapel

4. Eficacitatea protectivă a anticorpilor

A se vedea mai sus studiile clinice privind eficacitatea împotriva *pertussis*

5. Referitor la confirmarea memoriei imunitare prin persistența răspunsului imunitar - studii de persistență a anticorpilor

Ratele de seroprotecție/seropozitivitate observate la un interval de cinci ani după vaccinare cu Boostrix-IPV la copii și la un interval de 10 ani după vaccinare cu Boostrix-IPV la adulți și adolescenți sunt prezentate în Tabelul 5 de la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Referitor la răspunsul imunitar după o doză repetată de Boostrix-IPV administrat la interval de 5 ani după o primă vaccinare de rapel cu Boostrix-IPV la subiecții cu vârsta cuprinsă între 4 și 8 ani, respectiv la adulți după administrare de Boostrix-IPV la interval de 10 ani după doza anterioară, a se vedea punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Rezumatul caracteristicilor produsului este disponibil pe website-ul ANMDMR, la adresa:
<https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

Referitor la solicitarea nr. 45: *"Vă rog să enumerați studiile prospective, dublu orb, randomizate care indică eficacitatea în APARIȚIA IMUNITĂȚII CELULARE pentru fiecare dintre vaccinurile recomandate în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății. "*

Vă rugăm să aveți în vedere răspunsurile la întrebările 44, 46, 47.

Referitor la solicitarea nr. 48: *"Vă rog să enumerați studiile prospective, dublu orb , randomizate raportate la placebo (nu la adjuvanți) care EVALUEAZĂ REACȚIILE ADVERSE pe termen scurt, mediu și lung pentru fiecare dintre vaccinurile recomandate în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății."*

Nu deținem informații privind studii clinice placebo-controlate (cu placebo care să nu conțină adjuvanți) pentru Infanrix Hexa, Hexacima, Prevenar 13, Synflorix, Adacel Polio și Boostrix-IPV care să evalueze reacțiile adverse.

Pentru Boostrix (nu Boostrix IPV) a fost efectuat un studiu de fază IV, orb pentru observator, randomizat, încrucișat, placebo-controlat (placebo = clorură de sodiu), multicentric pentru evaluarea imunogenității și siguranței după o singură doză de Boostrix la femeile însărcinate.

Studiul BOOSTRIX-047 (EudraCT number: 2014-001119-38): rezultate publicate la:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001119-38/results>.

În ceea ce privește solicitarea nr. 51: *"Care sunt efectele adverse pentru fiecare dintre vaccinurile din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății? Care dintre aceste efecte adverse au fost depistate în cadrul studiilor clinice și care au fost depistate postmarketing? Pe ce perioadă au fost urmărite efectele secundare în studiile clinice? (enumerați studiile)"*

Calendarul național de vaccinare este stabilit de către Institutul Național de Sănătate Publică. Informațiile despre produs (Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospect) pentru vaccinurile care au autorizație de punere pe piață în România, includ informații cu privire la reacțiile adverse ale acestora și pot fi consultate pe site-ul ANMDMR la secțiunea "Medicamente de uz uman – Nomenclatorul medicamentelor de uz uman".

Reacțiile adverse ale medicamentelor autorizate de punere pe piață, inclusiv ale vaccinurilor COVID-19, sunt incluse la secțiunea 4 - Reacții adverse posibile în Prospectul fiecărui medicament, document destinat pacienților și utilizatorilor, care este inclus în ambalajul medicamentului, și la secțiunea 4.8 - Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) fiecărui medicament, document destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.



Infanrix Hexa

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate la punctul 4.8 - Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și la secțiunea 4 - Reacții adverse posibile din prospect, care sunt disponibile în toate limbile Statelor Membre, pe website-ul Comisiei Europene, Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h152.htm> și pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/infanrix-hexa#ema-inpage-item-product-info>.

Tabelul de la punctul 4.8 - Reacții adverse din RCP prezintă reacțiile adverse din studii clinice și din supravegherea după punerea pe piață. Reacțiile adverse raportate în urma raportărilor spontane după punerea pe piață sunt marcate în tabel cu ².

Perioada de monitorizare în timpul studiilor clinice a fost de 4 zile după vaccinare.

Astfel cum s-a precizat în răspunsul la întrebările 44, 46 și 47, deoarece în Raportul Public de Evaluare nu sunt precizate numele și codurile studiilor clinice, iar designul acestora nu este descris pentru toate studiile clinice efectuate, nu se pot identifica cu exactitate studiile clinice în care s-au raportat reacțiile adverse.

Hexacima

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate la punctul 4.8 Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și la punctul 4. Reacții adverse posibile din Prospect, care sunt disponibile în toate limbile statelor membre, pe website-ul Comisiei Europene, Community Register, la: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h828.htm> și pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hexacima#ema-inpage-item-product-info>.

Tabelul 1 de la punctul 4.8 Reacții adverse din RCP prezintă reacțiile adverse din studii clinice și din supravegherea după punerea pe piață. Reacțiile adverse raportate în urma raportărilor spontane după punerea pe piață sunt marcate în tabel cu *.

Din datele prezentate în Raportul Public de Evaluare, perioada de urmărire a evenimentelor adverse în studiile clinice de la autorizare a fost de: 6 luni după administrare ultimei doze de vaccin în studiile A3L10, A3L04, A3L11, A3L12, A3L17, A3L22, A3L21, A3L24 și o lună după administrare ultimei doze de vaccin în studiul A3L02. De asemenea, studiul A3L01 a fost de siguranță, dar nu s-a precizat perioada de urmărire a evenimentelor adverse.

M-M-RVaxPro

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate la punctul 4.8 Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și la punctul 4. Reacții adverse posibile din prospect, care sunt disponibile în toate limbile statelor membre, pe website-ul Comisiei Europene, Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h337.htm> și pe website-

ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/m-m-rvaxpro#ema-inpage-item-product-info>.

La punctul 4.8 Reacții adverse din RCP sunt prezentate reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice, reacții adverse raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a M-M-RvaxPro și/sau în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață a formulărilor precedente ale vaccinurilor monovalente și combinate rujeolice, urliene și rubeolice, fabricate de deținătorul autorizației de punere pe piață, indiferent de relația de cauzalitate sau frecvență. Nu se prezintă separat reacțiile adverse raportate în studiile clinice față de cele raportate după punerea pe piață.

Perioada de urmărire a reacțiilor adverse în studiul clinic 009 a fost de 42 zile după vaccinare.

Prevenar 13

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate la punctul 4.8 Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și la punctul 4. Reacții adverse posibile din prospect, care sunt disponibile în toate limbile statelor membre, pe website-ul Comisiei Europene, Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h590.htm> și pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-13#ema-inpage-item-product-info>

La punctul 4.8 Reacții adverse din RCP sunt prezentate separat reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice, respectiv reacțiile adverse raportate după punerea pe piață.

Pentru reacțiile locale și reacțiile adverse sistemice, perioada de urmărire în studiile clinice de la autorizare a fost de: 4 zile după fiecare doză pentru toate studiile, cu excepția studiilor 003 (etapa 1 = 15 zile; etapa 2 = 8 zile), 004 și 3005 (7 zile).

Studii clinice de la autorizare în care s-au urmărit reacțiile adverse: 003, 004, 006, 007, 008, 009, 011, 500, 501, 3000, 3005, 3007.

Synflorix

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate la punctul 4.8 Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și la punctul 4. Reacții adverse posibile din prospect, care sunt disponibile în toate limbile statelor membre, pe website-ul Comisiei Europene, Community Register, la: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h508.htm> și pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synflorix#ema-inpage-item-product-info>.

Tabelul de la punctul 4.8 Reacții adverse din RCP prezintă separat reacțiile adverse din studiile clinice și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață.

Pentru reacțiile locale și reacțiile adverse sistemice, perioada de urmărire în studiile clinice de la autorizare a fost de: 4 zile

Studiile clinice de la autorizare în care s-au urmărit reacțiile adverse sunt: 10PN-PD-DIT-001, -002, -003, -004, -005, -007, -008, -010, -011, -012, -013, -014, -017 și -022.

Adacel Polio

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate la punctul 4.8 Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și la punctul 4. Reacții adverse posibile din prospect, care sunt disponibile pe website-ul ANMDMR, la: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

Tabelul 1 de la punctul 4.8 - Reacții din RCP prezintă reacțiile adverse din studii clinice și experiența după punerea pe piață la nivel mondial. Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață a vaccinului sunt marcate în tabel cu *.

Perioada de urmărire a reacțiilor adverse în studiile clinice a fost de:

- studiul 1: zilele 1 și 14 după imunizare și înainte de dozele 2 și 3;
- studiul 2: la 24 ore, 72 ore și în zilele 8-10 după imunizare;
- studiile 3, 4 și 5: la 24 ore, 72 ore și în zilele 3-14 după imunizare.

Boostrix-IPV

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate la punctul 4.8 Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și la punctul 4 - Reacții adverse posibile din prospect, care sunt disponibile pe website-ul ANMDMR: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinic și cele raportate după punerea pe piață sunt prezentate separate.

Perioada de urmărire a reacțiilor adverse în studiile clinice dTap-IPV-001, dTap-IPV-002, și dTap-IPV-003 a fost de 14 zile după vaccinare.

Referitor la solicitarea nr. 53: *"Care este biodistribuția particulelor VLPs? Vă rog să indicați studiile."*

Datele disponibile sunt cuprinse în ghidul *CHMP Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines*, disponibil la: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines>, și *"Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/2005)"*, disponibil la: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines>.

Referitor la solicitarea nr. 54: *"Particulele VLPs fuzionează și cu membrana celulară a celulelor nonimune?"*

La punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului se specifică:

"VLP nu pot infecta celulele, nu se pot reproduce sau determina boala. Se consideră că eficacitatea vaccinurilor care conțin VLP ale L1 este mediată de apariția unui răspuns imun prin formarea de anticorpi (umoral)."



În Raportul Public de Evaluare al Gardasil 9, disponibil pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9#ema-inpage-item-assessment-history>, se specifică următoarele:

“Nu s-au efectuat studii de farmacodinamie secundară cu vaccinul 9vHPV, deoarece acesta nu a arătat alte efecte decât răspunsul imunitar așteptat.”

Astfel cum se menționează în *“Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (CPMP/ICH/539/00)”*, disponibil pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7a-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>, studiile de farmacodinamie secundară sunt studii referitoare la modul de acțiune și/sau efectele unei substanțe care nu sunt legate de ținta sa terapeutică.

Referitor la solicitarea nr. 55: *“Care sunt studiile care demonstrează SCĂDEREA CANCERULUI DE COL UTERIN (nu doar a leziunilor precanceroase) la persoanele vaccinate anti HPV?”*

Gardasil 9 ((HPV-9)

Împotriva HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58

Partea B a studiul 001 – a urmărit eficacitatea împotriva infecției persistente și a afecțiunilor determinate de HPV tipurile 31, 33, 45, 52 și 58

Criteriu final principal de eficacitate a fost incidența combinată a anomaliilor cervicale de grad înalt legate de HPV 31-, 33-, 45-, 52- și 58 (CIN 2/3), adenocarcinom in situ (AIS), neoplasm cervical invaziv, neoplazie intraepitelială vulvară de grad înalt (VIN 2/3), neoplazie intraepitelială vaginală de grad înalt (VaIN 2/3), cancer vulvar sau cancer vaginal

În acord cu RCP nu s-au diagnosticat cazuri de neoplasm cervical.

Împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18

1. În acord cu informațiile din RCP Gardasil 9 (HPV-9), eficacitatea HPV-9 se bazează pe eficacitatea vaccinului Gardasil (HPV-4) împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18.

Pentru Gardasil (HPV-4) neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) de grad 2/3 (displazie moderată până la grad înalt) și adenocarcinomul in situ (AIS) au fost utilizați în studiile clinice ca *marker surogat* pentru cancerul cervical.

Și pe

2. Corelarea imunogenității vaccinului HPV-4 (Gardasil) cu cea a Gardasil 9 pentru HPV tipurile 6, 11, 16, 18 - Studiul 001 la femei cu vârsta de 16 până la 26 ani.

Rezultatele studiilor sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil în toate limbile statelor membre pe:

- website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9#ema-inpage-item-product-info> și pe



- website-ul Comisiei Europene, Community Register:
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1007.htm>

Referitor la prevenția primară a cancerului cervical, a se vedea recomandările Ghidului Practic al Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) "*Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*", disponibil la: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gynaecological-cancers/cervical-cancer>

Referitor la solicitarea nr. 56: "*Care este eficacitatea vaccinării anti HPV pentru femeile 18-25 ani? Dar pentru grupul de vârstă de peste 25 de ani? Vă rog să indicați studiile.*"

Date privind eficacitatea vaccinării anti HPV la femeile cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani, respectiv la femei cu vârsta peste 26 ani sunt prezentate la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din Rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil în toate limbile statelor membre pe:

- website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9#ema-inpage-item-product-info> și pe

- website-ul Comisiei Europene, Community Register:
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1007.htm>

Studii clinice

La femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

1. Partea B a studiului 001 - un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu Gardasil.

- Partea B: sub-studiul de fază III privind imunogenitatea și sub-studiul de eficacitate.

Acestea au comparat Gardasil 9 cu Gardasil pentru imunogenitate, eficacitate și siguranță într-un regim de 3 doze.

Sub-studiul de imunogenitate a cuprins toți subiecții înscriși în partea B și a reprezentat un subset al sub-studiului de eficacitate.

2. Protocolul 006 - a evaluat administrarea Gardasil 9 la fete și femei cu vârsta de 12 până la 26 ani vaccinate anterior cu vaccinul HPV-4.
3. Studiu extins de tip registru, de monitorizare pe termen lung a femeilor cu vârsta de 16-23 ani
4. Studiu de extensie pe termen lung a studiului 001

La femei cu vârsta peste 26 ani

Pentru eficacitatea Gardasil 9



1. Protocolul 019, FUTURE III (studiu clinic de fază III placebo-controlat, dublu-orb, randomizat, împotriva HPV tipurile 6, 11, 16, 18, efectuat cu Gardasil la femei cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani
2. Protocolul 004 – studiu de fază III care a evaluat imunogenitatea și tolerabilitatea Gardasil 9 la femei cu vârsta între 27 și 45 ani comparativ cu femei cu vârste cuprinse între 16 și 26 ani.

Referitor la solicitarea nr. 57: *"Care este eficacitatea repetării dozelor pentru vaccinurile din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății? Vă rog să menționați care sunt studiile care stau la baza recomandării repetării dozelor de vaccin pentru fiecare dintre vaccinurile din schema de vaccinare a Ministerului Sănătății."*

Stabilirea schemei de vaccinare nu intră în atribuțiile ANMDMR..

Utilizarea acestor vaccinuri la nivel național se face în conformitate cu recomandările oficiale ale autorităților naționale competente în stabilirea schemelor de vaccinare din fiecare Stat Membru.

La punctul 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru Infanrix Hexa, Hexacima, Prevenar 13, Synflorix, Adacel Polio și Boostrix-IPV, sunt precizate schemele de vaccinare care au fost evaluate în studiile clinice cu aceste vaccinuri.

Referitor la schemele de vaccinare, astfel cum sunt precizate la punctul 4.2 din RCP, a se vedea studiile efectuate privind schema de imunizare primară, studiile de rapel, pentru demonstrarea capacității schemei de imunizare primară de inducere a memoriei imunitare, și **studiile de confirmare a persistenței memoriei imunitare**, menționate în răspunsurile la întrebările 42, 44 și 45, pentru vaccinurile menționate anterior.

Referitor la eficacitatea repetării dozelor de vaccinuri, astfel cum se prevede la punctul 4.2 din RCP, a se vedea, pe lângă studiile imunologice menționate anterior și studiile clinice de eficacitate și/sau eficiență efectuate pre-autorizare și/sau post-autorizare, unde este cazul, care sunt prezentate în răspunsurile la întrebările 42, 44 și 45.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare dintre vaccinurile autorizate centralizat, Infanrix Hexa, Hexacima, Prevenar 13 și Synflorix, este disponibil în toate limbile Statelor Membre pe website-ul Comisiei Europene, Community Register: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/> și pe website-ul EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vaccinurile autorizate prin proceduri MRP și RUP de către ANMDMR, Adacel Polio și Boostrix-IPV, sunt disponibile în Nomenclatorul medicamentelor de uz uman: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

În ceea ce privește celelalte solicitări din adresa dumneavoastră, acestea excedează sferei de competență atribuită ANMDMR prin dispozițiile **art. 2 din Legea nr. 134/2019 privind**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative, cu modificările și completările ulterioare.

Cu stimă,

PREȘEDINTE,

Răzvan Vihaș PRISADA

