A blue and white logo

Description automatically generated with low confidence

Evropska poslanka Kathleen Van Brempt,

predsednica posebnega odbora COVI

Evropski parlament

Rue Wiertz 60, 1147

Bruselj, Belgija

20. april 2023

EMA/150586/2023

**Zadeva: Odgovori po izmenjavi mnenj COVI z dne 27. marca 2023**

Spoštovana gospa van Brempt,

Spoštovani člani posebnega odbora COVI

Zahvaljujem se vam za vabilo na izmenjavo mnenj s Posebnim odborom za pandemijo COVID-19 (COVI) 27. marca 2023. Kot je bilo obljubljeno ob koncu izmenjave mnenj, v nadaljevanju najdete nekaj dodatnih informacij, ki sem se jih zavezal zagotoviti v zvezi z nekaterimi bolj specifičnimi vprašanji, ki so bila naslovljena name.

Poslanec Evropskega parlamenta Robert ROOS se je skliceval na izjave iz poročila o neklinični oceni zdravila Comirnaty iz januarja 2021, ki ga je objavila avstralska agencija Therapeutics Goods Administration (TGA). Poslanec ROOS je vprašal tudi o biološki porazdelitvi lipidnih nanodelcev cepiva mRNA COVID-19 po vnosu le-tega; konkretno je vprašal, ali se agencija EMA zaveda, da se cepivo razširi po celotnem telesu in ne ostane okoli mesta vbrizgavanja, ter ali bi lahko obstajala morebitna povezava s stranskimi učinki cepiva. V naslednjem pismu je prosil za komentar objave Röltgena in drugih, objavljene v Cellii, ki navaja, da je mRNA možno zaznati v bezgavkah še šestdeset dni po vbrizgu.

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 **●** 1083 HS Amsterdam **●** The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

**Send us a question** Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2023. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Dovolite mi, da najprej pojasnim način delovanja cepiv z messenger RNA: cepivo dostavi mRNA, ki vsebuje navodila za proizvodnjo beljakovine spike SARS-CoV-2, ki sproži imunski odziv. Lipidni nanodelci so majhni maščobni delci, ki se uporabljajo v cepivih mRNA, da pomagajo dostaviti mRNA v človeške celice. Pomagajo tudi pri zagotavljanju kakovosti cepiva v obdobju shranjevanja, npr. pri ohranjanju stabilnosti in zagotavljanju delovanja sestavin cepiva.

Rad bi poudaril, da sta agencija TGA in agencija EMA prejeli enake neklinične podatke iz dokumentacije Comirnaty. Ocene agencije EMA in TGA so dejansko usklajene, CHMP pa je neodvisno prišel do enakih zaključkov kot TGAiii. V objavljenem poročilu agencije EMA o oceni zdravila Comirnaty, ki povzema znanstveno oceno zdravila Comirnaty v času prvega dovoljenja za promet, je navedeno, da se lahko lipidni nanodelci precej nespecifično porazdelijo po več organih, kot so jetra, vranica, srce, ledvice, pljuča in možgani, pri čemer se zdi, da so jetra organ, po katerem se lipidni nanodelci najbolj porazdelijo. Rezultati študij ponovnih odmerkov in biološke porazdelitve (farmakokinetike), ki jih je ocenil odbor CHMP in so bile izvedene na podganah z uporabo radijsko označenih lipidnih nanodelcev in modificirane mRNA luciferaze, niso pokazali toksikoloških ugotovitev v gonadah, kar kaže, da širša biološka porazdelitev ni varnostni problem. Veliko večji odmerek cepiva, uporabljen pri podganah kot pri ljudeh (500-kratna meja glede na odmerek pri človeku glede na težo), prav tako potrjuje majhno tveganje porazdelitve v gonade pri ljudeh. Prosimo, da mi dovolite da pojasnim, da so študije, ki jih tu omenjam, enake tistim, ki jih navaja gospod ROOS v poročilu o oceni TGA. Ti razpoložljivi dokazi kažejo, da je količina mRNA, ki se razporedi po telesnih organih, zelo majhna in se razgradi v 6 do 9 dneh po injiciranju, kar je v skladu s procesom razgradnje, ki bi se naravno zgodil pri vseh mRNA, ki so na fiziološki ravni prisotne v celicah. Te študije na živalih dajejo razumno zagotovilo, da pri cepivih za ljudi ni pričakovati varnostnih težav zaradi začasnega kopičenja lipidnih nanodelcev in mRNA v organih. To potrjuje tudi dejstvo, da pri spremljanju varnosti po dajanju cepiva na trg doslej niso poročali o nobenih varnostnih težavah, ki bi lahko bile povezane z razporeditvijo cepiva v človeškem telesu, čeprav so bila ta cepiva uporabljena že na več sto milijonov posameznikov po vsem svetu.

V zvezi z nedavno študijo, objavljeno v reviji Cell.com o cepljenih osebah ki kaže, da lahko mRNA in iz nje izpeljani protein spike dlje časa ostane v bezgavkah, lahko potrdimo, da so to študijo pregledali naši znanstveni strokovnjaki in da ne spreminja splošne ocene koristi in tveganja za cepiva mRNA, saj je daljša prisotnost antigenov v bezgavkah naravno pričakovana. V študiji je navedeno tudi, da se antigen cepiva (beljakovina spike) pri cepljenih osebah hitro odstrani iz krvnega obtoka (sistemskega obtoka).

Za zaključek o biološki porazdelitvi bi rad dodal, da podjetja, ki razvijajo in tržijo cepiva mRNA, izvajajo načrtovane dodatne neklinične študije poleg tistih, ki so obravnavane v javnih poročilih o oceni agencije EMA, da bi dodatno opredelila in ocenila biološko porazdelitev in razgradnjo mRNA in beljakovine spike. Rezultati teh študij bodo agenciji EMA predloženi v oceno leta 2023 in 2024.

V dodatnem pismu, poslanem 31. marca 2023, me je gospod ROOS tudi prosil, naj pojasnim, kako lahko cepiva COVID-19 veljajo za varna in učinkovita za novorojenčke, ženske v rodni dobi, nosečnice in njihove otroke, če učinki na plodnost niso bili pregledani, saj so bile te skupine izključene iz kliničnih preskušanj. Kot sem pojasnil med izmenjavo COVI, je ustaljena praksa za vsako inovativno zdravilo (ne le za COVID-19), da se nosečnice izključijo iz začetnih kliničnih preskušanj, da ne bi bile izpostavljene morebitnim tveganjem v teh zgodnjih fazah razvoja, ko se znanje o učinkih zdravila še zbira. Zakonodaja EU zahteva študije o toksičnosti za razmnoževanje na živalih za pridobitev dovoljenja za promet in za podporo vključitvi nosečnic v prihodnja klinična preskušanja. Te študije so bile predložene ob izdaji dovoljenja za promet in niso pokazale škodljivih učinkov na plodnost in brejost ter na razvoj zarodka in ploda ali potomcev. Poleg tega tudi podatki o ženskah, ki so bile vključene v začetna klinična preskušanja in so zanosile med fazo kliničnega preskušanja, niso pokazali škodljivih učinkov na nosečnost ali poporodni razvoj. Poleg začetnih kliničnih preskušanj so bile zbrane velike količine podatkov o nosečnicah, ki so se cepile v dejanskem življenju. V opazovalnih študijah so bili zbrani ti podatki iz resničnega življenja, ki so bili predloženi agenciji EMA, ta pa jih je ocenila in s tem zagotovila potrebna zagotovila o varnosti cepiva v tej populaciji. Zlasti pregled več študij, ki jih je opravila delovna skupina EMA COVID-19 (ETF) in so vključevale približno 65,000 nosečnosti v različnih fazah, ni pokazal znakov povečanega tveganja za zaplete v nosečnosti, splave, prezgodnje porode ali neželene učinke pri nerojenih otrocih po cepljenju s cepivom COVID-19. Najpogostejši neželeni učinki, opaženi pri nosečnicah, se ujemajo s tistimi, opaženimi v celotni cepljeni populaciji. Ti vključujejo bolečino in oteklino na mestu injiciranja, utrujenost, glavobol, rdečico, bolečine v mišicah in mrzlico. Na podlagi teh dokazov je bilo potrjeno, da je cepivo COVID-19 varno in učinkovito tudi za nosečnice.

Zato sta bila na zahtevo Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini pri EMA (CHMP) februarja 2022 poglavje 4.6 Povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavje 2 Navodila za uporabo za bolnike za cepivi Comirnaty in Spikevax posodobljena tako, da odražata veliko količino podatkov iz opazovanj, ki so bili zbrani leta 2021 od nosečnic, cepljenih s tema cepivoma.

Ker je nosečnost povezana z večjim tveganjem za hudo obliko COVID-19, zlasti v drugem in tretjem trimesečju, se osebe, ki so noseče ali bi lahko zanosile v bližnji prihodnosti, še vedno spodbuja, da se cepijo v skladu z državnimi priporočili.

Drugo vprašanje gospoda ROOS-a z dne 31. marca se je nanašalo na prekomerno umrljivost, ki ga je na seji odbora zastavil tudi poslanec ANDERSON, zato bom v nadaljevanju tega pisma obravnaval obe vprašanji skupaj.

Poslanec Evropskega parlamenta Cristian TERHEŞ je vprašal, ali je bila agencija EMA seznanjena z obstojem SARS-CoV-2 pred decembrom 2019, in prosil za pojasnilo o času izvedbe nekaterih študij, ki so jih podjetja za cepiva mRNA izvedla že v letih 2016-2017. Agencija EMA je razmere na Kitajskem spremljala od decembra 2019, ko so začeli dosledno poročati o nenavadnih primerih dvostranske pljučnice iz neznanih vzrokov. Takrat je agencija EMA začela razprave z ustreznimi strokovnjaki iz svoje znanstvene mreže v skladu s svojim načrtom zdravstvenih groženjvi, ki je bil vzpostavljen že pred pandemijo gripe leta 2009.

Kot sem pojasnil med izmenjavo COVI, se je tehnologija mRNA kot platforma za cepivo pojavila že dolgo pred pojavom SARS-CoV-2. Tehnologija je bila odkrita v poznih šestdesetih letih prejšnjega stoletja in nato od začetka devetdesetih let prejšnjega stoletja obsežneje preizkušena proti raku, alergiji in drugim patogenom, kot so steklina, HIV, gripa in citomegalovirus (CMV). Več velikih farmacevtskih podjetij se je s tehnologijo mRNA začelo ukvarjati leta 2000. Te desetletne izkušnje in agilnost, povezana s to tehnologijo, so na primer podjetju Moderna omogočile, da je prototip cepiva COVID-19 izdelalo domnevno v enem mesecu po tem, ko je bilo zaporedje genoma virusa 10. januarja 2020 na voljo na spletu. Družba Moderna naj bi nato skupaj z znanstveniki ameriškega Nacionalnega inštituta za Zdravje, testirala prve odmerke svojega najbolj obetavnega kandidata za cepivo COVID-19 na ljudeh 16. marca 2020. Poleg tega, kot se morda člani združenja COVI zavedajo, sta SARS (hud akutni respiratorni sindrom) in MERS (bližnjevzhodni respiratorni sindrom), ki sta koronavirusa iz iste družine kot SARS-COV-2, povzročila hude izbruhe v začetku leta 2000 in 2010, v teh obdobjih pa je bilo za te viruse razvitih in preizkušenih že veliko kandidatnih cepiv, čeprav niso napredovala v pozno stopnjo kliničnega razvoja. Pred pojavom SARS-CoV-2 je bilo torej na voljo veliko znanja o drugih koronavirusih, do začetka leta 2000 pa je bilo pridobljenih precej izkušenj s tehnologijami mRNA na terapevtskih področjih, ki niso okužbe dihal, kot je onkologija.

Evropska poslanka Virginie JORON je vprašala, ali bi bilo mogoče na agenciji EMA vzpostaviti brezplačno telefonsko številko, na katero bi bolniki lahko poročali o neželenih učinkih cepiva COVID-19. Rada bi opozorila, da veljavna zakonodaja EU določa, da morajo bolniki sami ali prek svojega zdravstvenega delavca o vseh domnevnih neželenih učinkih v EU poročati svojim državnim pristojnim organom ali zadevnemu imetniku dovoljenja za promet z zdravilom (MAH). Ugotavljamo, da so države članice v okviru sedanjega sistema EU vzpostavile kanale za poročanje v svojih narodnih jezikih, ki naj bi dodatno olajšali spontano poročanje bolnikov, ti kanali pa so se izkazali za dobro delujoče. To je razvidno iz dejstva, da je število poročil, ki so jih bolniki in potrošniki predložili neposredno prek pristojnih državnih organov in imetnikov dovoljenj, že zelo veliko, kar kaže na uspešnost teh ukrepov. Dodatna odprta telefonska linija pri agenciji EMA bi se verjetno podvajala in prekrivala z obstoječimi državnimi kanali za poročanje, ne da bi prinesla dodatno vrednost. Kar lahko agencija EMA stori na tem področju, je izmenjava informacij in ozaveščanje o tem, kako poročati o neželenih učinkih v državah članicah, ter obveščanje o tem, katere vrste informacij je treba sporočiti, kar je dejansko na voljo na spletni strani agencije EMA na naslovu: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-healththreats/coronavirus-disease-covid-19/public-health-advice-during-covid-19-pandemic#reportingsuspected-side-effects-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-healththreats/coronavirus-disease-covid-19/public-health-advice-during-covid-19-pandemic%23reportingsuspected-side-effects-section). To vključuje bralcu prijazne "informativne kartice" posebej za bolnike in zdravstvene delavce v vseh jezikih EU. Ta dodatna informacijska gradiva je agencija EMA razvila v sodelovanju z bolniki in zdravstvenimi delavcix.

Poslanka Evropskega parlamenta Francesca DONATO je vprašala, zakaj agencija EMA v evropski zbirki podatkov o poročilih o domnevnih neželenih učinkih zdravil (ali na javnem portalu Adrreports.eu)xi ne objavi številk serij stekleničk, povezanih s prijavljenimi domnevnimi neželenimi učinki. Čeprav se zdi, da je težko ponovno identificirati bolnike s sumom neželenega učinka zgolj na podlagi številke serije, pa se lahko, če se slednja bere v kombinaciji in navzkrižnem sklicevanju z drugimi elementi podatkov, ki se zbirajo skupaj s poročilom o varnosti (npr. država, datum rojstva, spol itd.), poveča verjetnost ponovne identifikacije bolnikov, zlasti v državah z majhno populacijo ali v državah, kjer so objavljeni ali dostopni distribucijski seznami številk serij, kar bi bilo v nasprotju z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov in temeljno pravico do zasebnosti državljanov EU. Evropska zakonodaja nalaga agenciji EMA, da zdravstvenim delavcem in javnosti zagotovi ustrezno raven dostopa do sistema EudraVigilance, ki je zbirka podatkov o domnevnih neželenih učinkih zdravil, pri čemer zagotavlja varstvo osebnih podatkov. Zato je bil v politiki agencije EMA o dostopu do podatkov v EudraVigilancexiii sprejet previdnostni pristop za zmanjšanje tveganja ponovne identifikacije in trenutno številke serij niso aktivno objavljene na javnem portalu. Politika o dostopu do podatkov v sistemu EudraVigilance se trenutno pregleduje in v prihodnosti bo morda javno dostopnih več podatkovnih elementov v zvezi s prijavljenimi domnevnimi neželenimi učinki, vendar odločitev še ni bila sprejeta, saj čakamo na celovito oceno učinka in nadaljnje razprave z našimi znanstvenimi strokovnjaki iz držav članic. Vse spremembe politike dostopa do sistema EudraVigilance bodo morale odobriti vse države članice EGP, zastopane v Odboru za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri agenciji EMA, nato pa jih bo moral potrditi upravni odbor agencije EMA, preden se bodo začele uporabljati.

Gospa DONATO me je vprašala tudi o dolgem COVID-u in kako ga EMA razlikuje od neželenih učinkov cepiva COVID-19. V odgovor na to je treba poudariti, da se dolgi COVID nanaša na več sindromov, ki so posledica dejanske okužbe s SARS-CoV-2, in da je pri razvrščanju in poročanju o tem heterogenem stanju ali kombinaciji stanj še vedno veliko izzivov. Kljub temu do zdaj na podlagi zelo velike količine objavljenih podatkov nič ne kaže, da bi širok spekter zdravstvenih stanj, ki se ohlapno imenujejo dolgi COVID, lahko povzročilo cepljenje proti COVID-19 (pri čemer je bilo po vsem svetu uporabljenih več milijard odmerkov cepiva). Dejansko je bil dolgi COVID prvič odkrit po začetnem valu okužbe s SARS-CoV-2 spomladi leta 2020, torej precej prej, preden je bilo cepivo COVID-19 prvič odobreno v EU. Od takrat je vse več dokazov, ki kažejo, da cepljene osebe, ki se pozneje okužijo s SARS-CoV-2, manj verjetno poročajo o simptomih dolgega COVIDa kot necepljene osebe. EMA bo vsekakor še naprej spremljala varnost cepiv COVID-19 in preverjala morebitno vlogo cepiv pri razvoju imunsko posredovanih neželenih učinkov, ki se lahko kažejo kot simptomi, podobni dolgemu COVIDu. Agencija EMA se bo z razvijalci nadalje pogovarjala tudi o možnih prihodnjih načinih zdravljenja dolgotrajnega COVIDa.

Poslanka Christine ANDERSON je vprašala o viru moje izjave, da so cepiva COVID-19 mRNA v prvem letu po pridobitvi dovoljenja za promet, tj. od decembra 2020 do decembra 2021, po vsem svetu rešila približno 20 milijonov življenj. Ta izjava temelji na ugotovitvah Watsona in drugih v njihovi študiji "Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study", ki je objavljena v recenzirani reviji The Lancet Infectious Diseases septembra 2022 (<https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6>).

V zvezi z vprašanji gospe ANDERSON in gospoda ROOSA, ki sta želela izvedeti več o neodvisnih raziskavah cepiv COVID-19, ki jih je naročila agencija EMA, želim pojasniti, da takšno dodatno spremljanje s strani regulatorjev dopolnjuje redne dejavnosti farmakovigilance, ki jih izvajajo imetniki dovoljenja za promet, pristojni nacionalni organi in agencija EMA, in je namenjeno podpori opredelitvi novih varnostnih pomislekov, kar obogati ocene Odbora za farmakovigilančno oceno tveganja (PRAC) agencije EMA. Agencija EMA je doslej naročila ducat neodvisnih študij pri velikih konzorcijih (vključno z akademskimi središči), specializiranih za opazovalne raziskave cepiv. Vse te študije so prispevale in še vedno prispevajo k skupnemu zbiru dokazov, ki potrjujejo ugoden profil koristi in tveganja cepiv COVID-19, vključno s pomembnimi redkimi varnostnimi pomisleki, ki jih agencija EMA še vedno intenzivno spremlja, kot je miokarditis. Informacije o teh študijah so v obliki povzetka javno dostopne na spletni strani agencije EMA, v celoti pa v elektronskem registru Evropske unije o študijah po pridobitvi dovoljenja za promet (EU PAS Register)xxiii. Zaradi lažjega sklicevanja je v Prilogi na koncu tega pisma na voljo tudi popoln seznam študij dejanskega stanja, ki jih je financirala agencija EMA, in sicer COVID-19.

Po razširitvi pravnih pooblastil agencije EMA, da bi okrepili njeno vlogo pri pripravljenosti na krize v okviru zdravstvene unije EU, je bila pravna podlaga za izvajanje opazovalnih študij za izboljšanje spremljanja varnosti cepiv okrepljena in obogatena z vključitvijo študij učinkovitosti cepiv. Te lahko agencija EMA zdaj izvaja v sodelovanju z ECDC prek platforme EU za spremljanje cepiv, ki sta jo agenciji ustanovili leta 2022 za usklajevanje in nadzor neodvisnih po-registracijskih študij cepiv, ki jih financira EU (tudi proti okužbam, ki niso COVID-19).

Če zdaj preidem k vprašanju gospe ANDERSON glede števila resnih domnevnih neželenih učinkov in primerov smrti, o katerih je bila agencija EMA obveščena pri cepivih COVID-19 mRNA na odmerek, pa tudi v zvezi z vprašanjem gospoda ROOS-a o domnevnih ravneh presežne umrljivosti, bi rad zagotovil naslednja pojasnila in podrobnosti v ozadju.

Kot je bilo predstavljeno tudi med obiskom delegacije COVI v agenciji EMA septembra lani, agencija EMA in pristojni nacionalni organi stalno spremljajo podatkovno zbirko EU o domnevnih neželenih učinkih EudraVigilance, v kateri so centralizirana vsa poročila o domnevnih neželenih učinkih, da bi odkrili vsa nova varnostna vprašanja. S spremljanjem se odkrivajo nenavadni ali nepričakovani vzorci v prejetih poročilih, ki jih je treba nadalje raziskati in oceniti tveganje. Na podlagi vseh pregledanih varnostnih podatkov, kot je podrobneje pojasnjeno v nadaljevanju, lahko potrdimo, da v zvezi s cepljenjem s cepivom COVID-19 niso bili ugotovljeni signali o povečanju splošne umrljivosti.

Podatki o domnevnih neželenih učinkih v sistemu EudraVigilance so javnosti na voljo v zbirni obliki, z možnostjo pridobivanja podrobnosti o posameznih poročilih o primerih, prek javnega portala EudraVigilance (spletna stran EU o neželenih učinkih zdravil); podatke o izpostavljenosti cepivu COVID-19 objavlja Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (COVID-19 Vaccines Tracker). V odgovor gospe ANDERSON lahko sporočim naše izračune na podlagi najnovejših razpoložljivih podatkov iz teh dveh virov, ki so naslednji:

- Do 23. marca 2023 je bilo v državah EU/EGP uporabljenih 695,008,085 odmerkov cepiv mRNA.

* Do 31. marca 2023 so v sistemu EudraVigilance za vsa cepiva COVID-19 mRNA (tj. originalne seve in omikronsko prilagojene seve) poročali o naslednjih neželenih učinkih:
* 1,291,934 spontanih poročil o domnevnih neželenih učinkih po cepljenju v EGP, kar ustreza ocenjeni stopnji 0,19 spontanih poročil o domnevnih neželenih učinkih na sto uporabljenih odmerkov cepiv mRNA;
* 9,886 spontanih poročil o domnevnih neželenih učinkih s smrtnim izidom v EGP, kar ustreza ocenjeni stopnji 0,0014 spontanih poročil o domnevnih neželenih učinkih s smrtnim izidom na sto uporabljenih odmerkov cepiv mRNA.

Bistveno je pojasniti, da so vsa zgoraj navedena poročila o domnevnih neželenih učinkih poročila, ki so jih predložili bolniki in zdravstveni delavci, opisujejo pa zdravstvene dogodke, opažene po uporabi cepiva. Dejstvo, da je imel nekdo zdravstvene težave ali je umrl po cepljenju, ne pomeni nujno, da je ta zdravstveni dogodek povzročilo cepivo. Lahko so ga na primer povzročile zdravstvene težave, ki niso povezane s cepljenjem (npr. osnovna zdravstvena stanja posameznika pred cepljenjem ali druga zdravila, ki jih je posameznik vzporedno jemal, ali pa so bili vzrok povsem drugi dogodki). Prav tako je treba upoštevati, da cepljenje proti COVID-19 ne bo zmanjšalo števila smrti zaradi drugih vzrokov, ki se pojavijo v tesni časovni povezavi s prejemom cepiva.

Regulativni organi v EU temeljito pregledajo vsa poročila, da bi ugotovili, ali obstaja morebitna povezava s cepivom. Ker poročila o domnevnih neželenih učinkih sama po sebi nikoli ne zadostujejo za sklepanje o varnostnem profilu zdravila, agencija EMA pri ocenjevanju upošteva vse razpoložljive podatke iz vseh virov, da bi lahko sprejela zanesljive sklepe. Ti podatki vključujejo rezultate kliničnih preskušanj, registre, pogostost prijavljenih domnevnih neželenih učinkov v cepljeni populaciji v primerjavi s pogostostjo enakega zdravstvenega dogodka v splošni populaciji, epidemiološke in druge študije, ki spremljajo varnost cepiva, toksikološke preiskave in vse druge pomembne informacije. To vključuje izmenjavo informacij o varnosti cepiv z drugimi mednarodnimi regulativnimi organi, ki dosledno kažejo, da tudi na svetovni ravni ni dokazov o povečanem tveganju smrti po uporabi cepiv mRNA.

Na splošno izkušnje z ocenjevanjem farmakovigilance za druga zdravila kažejo, da se za veliko večino domnevnih neželenih učinkov, zabeleženih v sistemu EudraVigilance, na koncu ne potrdi, da so vzročno povezani. Podobno po pregledih prijavljenih primerov doslej ni bil ugotovljen varnostni signal za povečano smrtnost pri nobenem od odobrenih cepiv COVID-19.

Zgornje dejavnosti spremljanja so pokazale, da so resni neželeni učinki cepiv COVID-19 zelo redki. Najnatančnejša preiskava, s katero bi lahko z določeno stopnjo gotovosti ugotovili, ali je smrtni izid pri posamezniku povezan s cepivom, je obdukcija po smrti, ki pa je težko izvedljiva in ni na voljo v vseh domnevnih primerih. Čeprav je to težko preveriti, obstaja možnost, da so v izjemno redkih primerih resni neželeni učinki, za katere je jasno ugotovljena vzročna povezava s cepivom, prispevali k smrtnemu izidu. Vendar je večina domnevnih neželenih učinkov, o katerih so poročali, s smrtnim izidom povezana s naključnimi zdravstvenimi stanji, ki jih cepivo ni povzročilo.

Na koncu bi rad še enkrat poudaril, da posodobljeno cepljenje proti COVID-19 rešuje življenja. Številne strokovno pregledane študije so pokazale, da je tveganje za resne bolezni, hospitalizacijo in smrt večje pri necepljenih posameznikih v vseh starostnih skupinah. Čeprav imajo cepiva COVID-19 tako kot vsa druga zdravila določena tveganja, kot je navedeno v informacijah o izdelku, je ravnovesje med njihovimi koristmi in tveganji še vedno pozitivno, njihov varnostni profil pa je zelo pomirjujoč.

Agencija EMA bo še naprej pozorno spremljala varnost cepiv COVID-19. Vse nove ugotovitve, ki se bodo pojavile v prihodnosti, bodo natančno analizirane, in če bodo potrjene, bodo sprejeti ustrezni in takojšnji ukrepi, vključno s posodobitvami informacij o zdravilu, da bi zagotovili, da imajo zdravstveni delavci in bolniki na voljo najnovejše informacije, da se zavedajo možnih neželenih učinkov in kontraindikacij ter lahko sprejmejo vse potrebne previdnostne ukrepe.

Menim, da so te informacije zaključile izmenjavo s poslanci Evropskega parlamenta COVI, vendar sem še vedno na voljo za morebitna dodatna pojasnila ali dodatne informacije.

S spoštovanjem,

Diagram

Description automatically generated with low confidence

**Priloga**

**Študije z dokazi iz realnega sveta (RWE) o cepivih COVID-19, ki jih je financirala EMA (od marca 2023)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tematika** | **Datum končnega poročila/status** | **EU PAS Registrska št.**  **Povezava do publikacij** |
| Pripravljenost  Infrastruktura EU za spremljanje cepiva COVID-19  ("ACCESS")  - Osnovne stopnje pojavnosti AESI1  - Vzorčni protokoli za študije varnosti in učinkovitosti cepiva  - Izvedljivost spremljanja precepljenosti, varnosti in učinkovitosti cepiva v podatkovnih zbirkah zdravstvenega varstva EU | 15/12/2020  Zaključeno | EUPAS[37273](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42625)  EUPAS[39370](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39371)  EUPAS[39361](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39362) EUPAS[39289](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39316) [https://doi.org/10.5281/ze nodo.5255870](https://doi.org/10.5281/zenodo.5255870)  [Willame et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36446653/) |
| Večcentrično sodelovanje pri kohortnih študijah bolnikov z zdravili COVID-19 ("E-CORE") | 27/09/2021  Zaključeno | EUPAS[38759](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46063) |
| Pripravljenost  Vpliv okužbe s COVID-19 in zdravil v nosečnosti ("CONSIGN")  Več delovnih paketov (WP), ki uporabljajo različne vire podatkov. Sprva ni bil namenjen raziskavam cepiv, vendar bi se lahko uporabil kot okvir | Q3 2023  V teku | * WP1 (EHRs): [39438](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39439) * WP2 (COVI-PREG):   [39226](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40543)  [Favre et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36417423/)   * WP3 (INOSS): [40489](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40490)   Meta-analysis: [40317](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40318) |
| Naravna zgodovina koagulopatije in uporaba antitrombotičnih zdravil pri bolnikih s COVID-19.  Razvit za pripravljenost ob začetku pandemije Razširjen s cepljeno kohorto leta 2021 za obravnavo signala TTS | 15/10/2021  Zaključeno | EUPAS[40414](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=43976)  [Burn et al. 2022](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5419) (1)  [Burn et al. 2022 (2)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309922002237?via%3Dihub) |
| Zgodnje spremljanje varnosti (Early-Covid-Vaccine-  Monitor/"ECVM")  - Prospektivno pri cepljenih osebah (WP1): BE, SK, FR, DE, IT, NL, UK  - EHR (WP2): podatkovne zbirke zdravstvenega varstva v ES, IT, NL,  ZDRUŽENEM KRALJESTVU | - DELOVNI PAKET 1:  06/04/2023  ( podaljšano v WP2 CVM)  - WP2:  31/01/2022  Zaključeno | WP1: EUPAS[39798](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40288)  WP2: EUPAS[40404](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=44372)  [Sturkenboom et al. 2022](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.17.22278894v1)  [(medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.17.22278894v1) |
| Podaljšano spremljanje varnosti (Covid-Vaccine-  Monitor/"CVM")  - Prospektivno pri cepljenih osebah:  o WP1 (posebne populacije): NL, IT, PT, RO, SK,  ES, CH, HR o WP2 (splošna populacija): NL, DE, BE, FR, IT, HR, RO, SK, IE, CH, ES  - EHR (WP3/WP4): okvir za krepitev signalov in metodologijo, 9 podatkovnih zbirk v  IT (3), ES (3), NL (1), UK (1), NO (1) | 06/04/2023  V teku | EUPAS[42504](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42650) (WP1)  EUPAS[39798](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40288) (WP2)  EUPAS[42467](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42637) (WP3/WP4)  [Bots et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36506571/) |
| Ugotavljanje razmerja med koristmi in tveganji cepiv COVID-19 v EU | 25/05/2022  Zaključeno | EUPAS[44229](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46328) |
| Povezava med trombemboličnimi dogodki in COVID-19 | 30/03/2022  Zaključeno | EUPAS[44469](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46627)  [Li et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36288813/)  [Xie et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111372/)  [Markus et al. 2023](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1118203/full) |
| Primerjalna učinkovitost heterolognih in homolognih programov cepljenja proti SARS-CoV-2 v nordijskih državah | januar 2023  Zaključeno | EUPAS[46537](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46880)  [Andersson et al. (1) (medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.24.22282651v1)  [Andersson et al. (2)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.23284764v1)  [(medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.23284764v1) |
| Učinkovitost cepljenja proti COVID-19 v petih državah EU | februar 2023  Zaključeno | EUPAS[47725](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=47726) |
| Povezava med cepivi COVID-19 in pediatričnimi varnostnimi izidi pri otrocih in mladostnikih, starih od 5 do 19 let, v nordijskih državah (miokarditis/perikarditis, trombembolični dogodki, imunsko posredovane bolezni) | maj 2023  V teku | EUPAS[48979](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=48980) |
| Vpliv sprememb oznak EU in regulativnega obveščanja o adenovirusnih vektorskih cepivih SARS-CoV-2 v okviru sindroma tromboze s trombocitopenijo (TTS): ozaveščenost o tveganju in upoštevanje | Q2 2023  V teku | EUPAS[44970](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46573) |

1. AESI: Adverse Event of Special Interest

i *Nonclinical Evaluation Report, BNT162b2 [mRNA] COVID-19 vaccine (COMIRNATYTM), Submission No: PM-2020-05461-1-*

*2, Sponsor: Pfizer Australia Pty Ltd, January 2021 -* [*https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf*](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf)  ii https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(22)00076-9.pdf iii See more details in the sections 2.3.2 and 2.3.5 of the European Public Assessment Report (EPAR) for Comirnaty <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf>and sections 2.3.3 and 2.3.6 of Spikevax EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevaxpreviously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)  iv https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\_en.pdf See page 53-54/140 for assessment of biodistribution.

1. CHMP press release, January 2022 [https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-providereassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy](https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy)
2. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats>
3. See for example The tangled history of mRNA vaccines in Nature.com [- https://www.nature.com/articles/d41586-021-](https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w)

[02483-w](https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w) , 14 September 2021

1. See The sprint to solve coronavirus protein structures — and disarm them with drugs in Nature.com- <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01444-z>, 15 May 2020
2. 2022 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-councilcommission\_en.pdf#page=9&zoom=100,80,597](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf#page=9&zoom=100,80,597)
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/reporting-suspected-side-effects-medicines-patients-covid-19> xi<https://www.adrreports.eu/en/covid19_message.html> xii<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance> xiii [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-datamedicinal-products-human-use-revision-4\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-data-medicinal-products-human-use-revision-4_en.pdf)  xiv<https://www.nature.com/articles/s41598-023-28839-y> xv [https://www.cambridge.org/core/journals/antimicrobial-stewardship-and-healthcare-epidemiology/article/effectivenessof-coronavirus-disease-2019-covid19-vaccine-in-the-prevention-of-postcovid19-conditions-a-systematic-literature-reviewand-metaanalysis/0AD0EDEC8C9CC9DF455752E32D73147B](https://www.cambridge.org/core/journals/antimicrobial-stewardship-and-healthcare-epidemiology/article/effectiveness-of-coronavirus-disease-2019-covid19-vaccine-in-the-prevention-of-postcovid19-conditions-a-systematic-literature-review-and-metaanalysis/0AD0EDEC8C9CC9DF455752E32D73147B)  xvi<https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff> xvii<https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00354-6/fulltext> xviii<https://academic.oup.com/ofid/article/9/9/ofac464/6696170?login=true> xix<https://bmjmedicine.bmj.com/content/2/1/e000385>

xx<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2802877> xxi Durand et al., Safety monitoring of COVID-19 vaccines: perspective from the European Medicines Agency, Clin Pharmacol Ther . 2022 Dec 16;10.1002/cpt.2828. doi: 10.1002/cpt.2828. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36524423/> xxii [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0#observational-research-section)

[19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0#observational-research-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0#observational-research-section)  xxiii<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>

xxiv<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/crisis-preparedness-management/vaccine-monitoring-platform> xxv<https://www.adrreports.eu/en/covid19_message.html> xxvi<https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab> xxvii CDC-FDA Letter to FL Dept of Health, 10 March 2023[, https://www.fda.gov/media/166159/download](https://www.fda.gov/media/166159/download)