

la eurodiputada Kathleen Van Brempt,

Presidente del Comité Especial COVI

Parlamento Europeo

Calle Wiertz 60, 1147

Bruselas, Belgica

20 abril 2023

EMA/150586/2023

**Asunto: Respuestas en seguimiento del intercambio de puntos de vista de COVI del 27 de marzo de 2023**

Estimada señora van Brempt,

Estimados miembros del Comité Especial de COVI,

Gracias por la invitación para un intercambio de puntos de vista con el Comité Especial sobre la pandemia de COVID-19 (COVI) el 27 de marzo de 2023. Tal como prometí al final del intercambio, a continuación encontrará información adicional que me comprometí a proporcionar en relación a algunas de las preguntas más específicas que me fueron dirigidas.

El eurodiputado Robert ROOS se refirió a las declaraciones realizadas en el informei de evaluación no clínica de la Comisión de enero de 2021 publicado por la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) de Australia. El Sr. ROOS también preguntó sobre la **biodistribución de las nanopartículas lipídicas de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 tras su administración**; preguntó específicamente si la EMA sabe que la vacuna se propaga por todo el cuerpo y no permanece alrededor del sitio de la inyección y si podría haber un posible vínculo con los efectos secundarios de las vacunas. En una carta posterior solicitó un comentario sobre la publicación de Röltgen et al. tal como se publicó en Cellii, que indica que el ARNm se detecta en los ganglios linfáticos durante sesenta días.

Permítanme explicar primero el modo de acción de las vacunas de ARN mensajero: la vacuna libera ARNm que contiene instrucciones para producir la proteína de pico del SARS-CoV-2 que desencadena una respuesta inmunitaria. Las nanopartículas de lípidos son pequeñas partículas de grasa que se utilizan en las vacunas de ARNm para ayudar a administrar el ARNm en las células humanas. También ayudan a asegurar la calidad de la vacuna durante el período de almacenamiento, por ejemplo, para mantener la estabilidad y asegurar que los componentes de la vacuna funcionen.

Me gustaría enfatizar que TGA y EMA han recibido los mismos datos no clínicos en el expediente de Comirnaty. De hecho, las evaluaciones de EMA y TGA están alineadas y el CHMP llegó de forma independiente a las mismas conclusiones que TGAiii. En el informe de evaluación de Comirnaty de la EMA publicadoiv, que resume la evaluación científica de Comirnaty en el momento de la autorización de comercialización inicial, se reconoce que las nanopartículas de lípidos pueden distribuirse de manera bastante inespecífica a varios órganos, como el hígado, el bazo, el corazón, los riñones, los pulmones y el cerebro. , siendo el hígado el órgano donde más se distribuyen las nanopartículas lipídicas. Los resultados de los estudios de dosis repetidas y de biodistribución (farmacocinética) evaluados por el CHMP y realizados en ratas utilizando nanopartículas

lipídicas radiomarcadas y ARNm modificado con luciferasa no revelaron hallazgos toxicológicos en las gónadas. lo que indica que una biodistribución más amplia no es un problema de seguridad. La dosis mucho más alta de la vacuna utilizada en ratas que en humanos (margen de 500x con respecto a la dosis humana en función del peso) también respalda un bajo riesgo de distribución a las gónadas en humanos. Por favor

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

**Envíanos una pregunta**Ir awww.ema.europa.eu/contacto **Teléfono**+31 (0)88 781 6000Una agencia de la Unión Europea



© Agencia Europea de Medicamentos, 2023. Se autoriza la reproducción siempre que se cite la fuente.

permítanme aclarar que los estudios a los que me refiero aquí son los mismos que cita el Sr. ROOS en el informe de evaluación de TGA. Esta evidencia disponible muestra que la cantidad de ARNm distribuido a los órganos del cuerpo es muy pequeña y se degrada dentro de los 6 a 9 días posteriores a la inyección, según el proceso de degradación que ocurriría naturalmente con cualquier ARNm presente en niveles fisiológicos dentro de las células. Estos estudios en animales dan una confianza razonable de que cuando las vacunas se administran a humanos, no se esperan problemas de seguridad debido a la acumulación temporal de nanopartículas lipídicas y ARNm en los órganos. Esto se confirma por el hecho de que hasta ahora no se han informado problemas de seguridad que puedan estar relacionados con la distribución de la vacuna en el cuerpo humano en el seguimiento de la seguridad posterior a la comercialización, incluso después de que cientos de millones de personas hayan estado usando estas vacunas en todo el mundo.

Con respecto al estudio reciente publicado en Cell.com en personas vacunadas que sugiere que el ARNm y la proteína de punta derivada pueden permanecer durante un período más prolongado en los ganglios linfáticos, podemos confirmar que este estudio fue revisado por nuestros expertos científicos y no cambia el estado de la evaluación general de riesgo-beneficio para las vacunas de ARNm, ya que naturalmente se espera la presencia remanente de antígenos en los ganglios linfáticos durante períodos más prolongados. El estudio también señala la rápida eliminación del antígeno de la vacuna (proteína de punta) del torrente sanguíneo (circulación sistémica) en individuos vacunados.

Para concluir sobre el tema de la biodistribución, me gustaría agregar que las empresas que desarrollan y comercializan vacunas de ARNm están realizando estudios no clínicos adicionales planificados más allá de los discutidos en los Informes de evaluación públicos de la EMA para caracterizar y evaluar aún más la biodistribución y degradación de ARNm y la proteína espiga. Los resultados de estos estudios se presentarán para su evaluación por parte de la EMA en 2023 y 2024.

En una carta de seguimiento enviada el 31 de marzo de 2023, el Sr. ROOS también me pidió que explicara cómo las vacunas contra la COVID-19 pueden considerarse seguras y eficaces para los niños recién nacidos, las mujeres en edad fértil, las mujeres embarazadas y sus hijos, cuando los efectos sobre la fertilidad no se han revisado ya que estos grupos han sido excluidos de los ensayos clínicos. Como expliqué durante el intercambio de COVI, es una práctica establecida para cualquier medicamento innovador (no solo para COVID-19) excluir a las mujeres embarazadas de los ensayos clínicos iniciales para evitar exponerlas a riesgos potenciales en estas primeras etapas de desarrollo mientras el conocimiento sobre los efectos del medicamento aún se están recopilando. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales son requeridos por la legislación de la UE para la autorización y para respaldar la inclusión de mujeres embarazadas en futuros ensayos clínicos. Estos estudios se proporcionaron en el momento de la autorización y no mostraron efectos nocivos sobre la fertilidad y la gestación, ni sobre el desarrollo embriofetal o de la descendencia. Además, los datos de mujeres que se incluyeron en los ensayos clínicos iniciales y quedaron embarazadas durante la fase de prueba clínica tampoco mostraron efectos nocivos en el embarazo o el desarrollo posnatal. Más allá de los ensayos clínicos iniciales, se recopilaron grandes cantidades de datos de personas embarazadas que fueron vacunadas en la vida real. Los estudios observacionales recopilaron estos datos del mundo real, que fueron presentados y evaluados por la EMA, proporcionando las garantías necesarias sobre la seguridad de la vacuna en esta población. En particular, una revisión de EMA COVID-19 Task Force (ETF) de varios estudios en los que participaron alrededor de 65, 000 embarazos en diferentes etapas no encontraron ningún signo de un mayor riesgo de complicaciones del embarazo, abortos espontáneos, partos prematuros o efectos adversos en los bebés por nacer después de la vacunación contra el COVID-19v. Los efectos secundarios más comunes observados en mujeres embarazadas coinciden con los observados en la población general vacunada. Incluyen dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, cansancio, dolor de cabeza, enrojecimiento, dolor muscular y escalofríos. Sobre la base de esta evidencia, se ha confirmado que las vacunas contra la COVID-19 son seguras y eficaces también para las mujeres embarazadas. enrojecimiento, dolor muscular y escalofríos. Sobre la base de esta evidencia, se ha confirmado que las vacunas contra la COVID-19 son seguras y eficaces también para las mujeres embarazadas.

En consecuencia, tras una solicitud del comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la EMA, en febrero de 2022 se actualizaron la sección 4.6 del resumen de las características del producto y la sección 2 del prospecto para el paciente de Comirnaty y Spikevax para reflejar la gran cantidad de datos de observación que se recopilaron en 2021 de mujeres embarazadas vacunadas con estas vacunas.

Dado que el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de COVID-19 grave, especialmente en el segundo y tercer trimestre, se recomienda a las personas embarazadas o que puedan quedar embarazadas en un futuro cercano que se vacunen de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

La segunda pregunta del Sr. ROOS del 31 de marzo estaba relacionada con el exceso de mortalidad, que también fue planteada durante la reunión del comité por la eurodiputada ANDERSON, por lo que abordaré ambas juntas más adelante en esta carta.

El eurodiputado Cristian TERHEŞ preguntó si la EMA estaba al tanto de la **existencia del SARS-CoV-2 antes de diciembre de 2019** y pidió **aclaraciones sobre el momento de ciertos estudios** realizados por compañías de vacunas de ARNm ya en 2016-2017. La EMA había estado siguiendo la situación en China desde diciembre de 2019, cuando comenzaron a informarse constantemente casos inusuales de neumonía bilateral debido a causas desconocidas. En ese momento, la EMA inició discusiones con expertos relevantes de su red científica en línea con su Health Threats Planvi, que ha estado en vigor desde antes de la pandemia de gripe de 2009.

Como aclaré durante el intercambio de COVI, la tecnología de ARNm como plataforma de vacuna es anterior a la aparición del SARS-CoV-2. La tecnología se descubrió a fines de la década de 1960vii y luego se probó más extensamente desde principios de la década de 1990 contra el cáncer, la alergia y otros patógenos como la rabia, el VIH, la influenza y el citomegalovirus (CMV). Varias grandes compañías farmacéuticas comenzaron a trabajar en la tecnología de ARNm en la década de 2000. Esta experiencia de décadas y la agilidad asociada con esta tecnología permitieron, por ejemplo, que Moderna produjera un prototipo de una vacuna contra el COVID-19 al mes de que la secuencia del genoma del virus estuviera disponible en línea el 10 de enero de 2020viii. Luego se informa que Moderna probó, junto con los científicos de los Institutos Nacionales de Sanidad de los EE.UU., las primeras dosis de su candidata más prometedora a la vacuna contra la COVID-19 en humanos el 16 de marzo de 2020. Además, como los miembros de COVI pueden saber, el SARS (síndrome respiratorio agudo severo) y MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), que son coronavirus pertenecientes a la misma familia que el SARS-COV-2, causaron brotes graves a principios de los años 2000 y 2010, y en esos períodos ya se habían desarrollado y probado muchas vacunas candidatas para esos virus, incluso si no progresaron a la última etapa del desarrollo clínico. Por lo tanto, había una gran cantidad de conocimiento sobre otros coronavirus antes de la aparición del SARS-CoV-2 y, a principios de la década de 2000, se había generado una cantidad considerable de experiencia con tecnologías de ARNm en áreas terapéuticas distintas de las infecciones respiratorias, como la oncología.

La eurodiputada Virginie JORON preguntó si sería posible establecer **un número de teléfono gratuito en la EMA para que los pacientes informen los efectos secundarios de las vacunas COVID-19**. Me gustaría señalar que la legislación actual de la UE estipula que cualquier efecto adverso sospechado en la UE debe ser informado, ya sea directamente por los propios pacientes o a través de su profesional sanitario, a sus Autoridades Nacionales Competentes o al Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) en cuestión. Observamos que, en el sistema actual de la UE, los Estados miembros han establecido canales de notificación en los idiomas nacionales que deberían facilitar aún más la notificación espontánea por parte de los pacientes y estos canales han demostrado que funcionan bien. Esto puede verse en el hecho de que el número de informes enviados directamente por pacientes y consumidores a través de las Autoridades Nacionales Competentes y los TAC ya es muy significativoix, lo que indica el éxito de estas medidas. Es probable que una línea directa adicional en la EMA se duplique y se superponga con los canales de informes nacionales existentes sin agregar valor adicional. Lo que la EMA puede hacer en ese área es compartir información y generar conciencia sobre cómo informar los efectos secundarios en los Estados miembros, así como informar sobre qué tipo de información debe informarse, que es lo que está disponible en el sitio web de la EMA en :[https://www.ema.europa.eu/en/human-reglamentario/resumen/público-saludamenazas/coronavirus-enfermedad-COVID-19-19/público-salud-consejo-durante-COVID-19-19-pandemia#reportandosospechoso-lado-efectos-sección.](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/public-health-advice-during-covid-19-pandemic#reporting-suspected-side-effects-section) Esto incluye "tarjetas de información" fáciles de leer específicamente para pacientes y profesionales de la salud en todos los idiomas de la UE. Estos materiales informativos adicionales fueron desarrollados por la EMA en colaboración con pacientes y profesionales de la saludx.

La eurodiputada Francesca DONATO preguntó por qué la EMA no **publica los números de lote de los viales asociados con los presuntos efectos secundarios** informados en la base de datos europea de informes de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (o en el portal público Adrreports.eu)xi. Aunque pueda parecer difícil volver a identificar a los pacientes que experimentan el efecto secundario sospechado únicamente a partir del número de lote, cuando este último se lee en combinación y se compara con otros elementos de datos que se recopilan junto con el informe de seguridad (p. ej., país, fecha de nacimiento, sexo, etc.) puede aumentar la probabilidad de reidentificación de los pacientes, especialmente en países con poblaciones pequeñas o en países donde las listas de distribución de números de lote están publicadas o son accesibles, lo que iría en contra de la legislación de protección de datos personales y los principios fundamentales derechos a la intimidad de los ciudadanos de la UE. La legislación europea exige que la EMA garantice que los profesionales sanitarios y el público tengan niveles adecuados de acceso a EudraVigilance, que es la base de datos de sospechas de reacciones adversas a medicamentosxii, al tiempo que garantiza la protección de los datos personales. Por lo tanto, se ha adoptado un enfoque de precaución en la Política de acceso a los datos de la EMA en EudraVigilancexiii para reducir el riesgo de reidentificación y, en la actualidad, los números de lote no se publican de forma proactiva en el portal público. La Política de acceso a EudraVigilance se está revisando actualmente y, en el futuro, es posible que se pongan a disposición del público más elementos de datos en relación con los presuntos efectos secundarios notificados, pero aún no se ha tomado ninguna decisión, a la espera de una evaluación de impacto completa y un debate adicional con nuestro equipo de expertos científico de los Estados miembros. Cualquier cambio en la Política de Acceso a EudraVigilance deberá ser aprobado por todos los Estados miembros del EEE representados en el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA y, a continuación, refrendado por el Consejo de Administración de la EMA antes de que sea aplicable.

La Sra. DONATO también me preguntó sobre el **COVID prolongado** y cómo la EMA lo distingue de los efectos secundarios de la vacuna COVID-19. En respuesta a esto, cabe señalar que la COVID prolongada se refiere a múltiples síndromes derivados de la infección real por SARS-CoV-2 y que aún existen muchos desafíos a la hora de clasificar y reportar esta condición heterogénea o combinación de condiciones. Sin embargo, hasta ahora, en base a una gran cantidad de datos publicados, no hay indicios de que el amplio espectro de afecciones médicas denominadas vagamente COVID-19 puedan ser causadas por la vacunación contra el COVID-19 (con miles de millones de dosis administradas en todo el mundo). De hecho, la COVID prolongada se detectó por primera vez tras la ola inicial de infección por SARS-CoV-2 en la primavera de 2020, mucho antes de que se autorizaran por primera vez las vacunas contra la COVID-19 en la UE. Desde entonces, ha habido cada vez más pruebas que muestran que las personas vacunadas que luego se infectan con el SARS-CoV-2 tienen menos probabilidades de informar síntomas de COVID prolongado que las personas no vacunadasxiv,xv,xvi,xvii,xviii,xix,xx. Sin embargo, la EMA continuará monitoreando la seguridad de las vacunas contra el COVID-19 y revisando cualquier posible papel que las vacunas puedan tener en el desarrollo de reacciones adversas inmunomediadas que pueden manifestarse como síntomas prolongados similares a los del COVID. EMA también discutirá más a fondo con los desarrolladores sobre posibles tratamientos futuros para Long COVID. La EMA continuará monitoreando la seguridad de las vacunas COVID-19 y revisando cualquier posible papel que las vacunas puedan tener en el desarrollo de reacciones adversas inmunomediadas que pueden manifestarse como síntomas prolongados similares a los de la COVID. EMA también discutirá más a fondo con los desarrolladores sobre posibles tratamientos futuros para Long COVID. La EMA continuará monitoreando la seguridad de las vacunas COVID-19 y revisando cualquier posible papel que las vacunas puedan tener en el desarrollo de reacciones adversas inmunomediadas que pueden manifestarse como síntomas prolongados similares a los de la COVID. EMA también discutirá más a fondo con los desarrolladores sobre posibles tratamientos futuros para Long COVID.

La eurodiputada Christine ANDERSON preguntó sobre la fuente de mi declaración de que **las vacunas de ARNm de COVID-19 salvaron alrededor de 20 millones de vidas en todo el mundo en el primer año desde la autorización**, es decir, de diciembre de 2020 a diciembre de 2021. Esta declaración se basa en los hallazgos de Watson et al. en su estudio 'Impacto global del primer año de la vacunación contra la COVID-19: un estudio de modelado matemático' que se publica en la revista revisada por pares de The Lancet Infectious Diseases de septiembre de 2022 [(https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)](https://doi.org/10.1016/S1473-3099%2822%2900320-6).

Con respecto a las preguntas de la Sra. ANDERSON y el Sr. ROOS para obtener más información sobre la investigación independiente encargada por la EMA sobre las vacunas contra la COVID-19, me gustaría explicar que dicho control adicional por parte de los reguladores es complementario a las actividades regulares de farmacovigilancia realizadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la EMA, y tiene como objetivo apoyar la caracterización de nuevos problemas de seguridad, enriqueciendo las evaluaciones del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMAxxi. Hasta ahora, la EMA ha contratado una docena de estudios independientes a grandes consorcios (incluidos centros académicos) especializados en investigación observacional de vacunas. Todos estos estudios han contribuido, y continúan contribuyendo, al cuerpo colectivo de evidencia que respalda el perfil favorable de riesgo-beneficio de las vacunas COVID-19, incluso para problemas de seguridad raros e importantes que aún están bajo un intenso control por parte de la EMA, como la miocarditis. La información sobre estos estudios está disponible públicamente en forma resumida en el sitio web de la EMAxxii y en su totalidad en el registro electrónico de estudios posteriores a la autorización de la Unión Europea (Registro EU PAS)xxiii. Para facilitar la referencia, una lista completa de los estudios de evidencia del mundo real financiados por EMA de COVID-19 también está disponible en el Anexo al final de esta carta.

Después de que se amplió el mandato legal de la EMA para fortalecer el papel de la Agencia en la preparación para crisis como parte de la Unión de la Salud de la UE, se reforzó y enriqueció la base legal para que la EMA realice estudios de observación para mejorar el monitoreo de la seguridad de las vacunas para incluir estudios de efectividad de las vacunas. Estos pueden ser realizados ahora por la EMA en colaboración con el ECDC a través de la Plataforma de Monitoreo de Vacunas de la UExxiv, que las dos agencias crearon en 2022 para coordinar y supervisar los estudios independientes de vacunas posteriores a la autorización financiados por la UE (también contra infecciones distintas de la COVID-19).

Pasando ahora a la pregunta de la Sra. ANDERSON sobre **el número de presuntos efectos secundarios graves y casos de muertes notificados a la EMA con vacunas de ARNm de COVID-19 por dosis administradas**, así como con referencia a la pregunta del Sr. ROOS sobre los supuestos niveles de exceso de mortalidad, me gustaría proporcionar las siguientes explicaciones y detalles de fondo.

Como se presentó también durante la visita de la delegación de COVI a la EMA en septiembre pasado, la EMA y las autoridades nacionales competentes monitorean continuamente la base de datos de la UE de efectos secundarios sospechosos, EudraVigilance, donde se centralizan todos los informes sospechosos, para detectar cualquier problema de seguridad nuevo. El monitoreo detecta patrones inusuales o inesperados en los informes recibidos para una mayor investigación y evaluación de riesgos. Según todos los datos de seguridad revisados, como se explica más adelante, podemos confirmar que no se han identificado señales de aumento en la mortalidad general en relación con la vacunación contra el COVID-19.

Los datos sobre los efectos secundarios sospechosos en EudraVigilance se ponen a disposición del público en formato agregado, con la posibilidad también de recuperar detalles de los informes de casos individuales, a través del portal público EudraVigilance (sitio web de reacciones adversas a medicamentos de la UExxv); los datos sobre la exposición a las vacunas COVID-19 son publicados por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (COVID-19 Vaccines Tracker)xxvi. En respuesta a la Sra. ANDERSON, puedo informar nuestros cálculos basados ​​en las últimas cifras disponibles de estas dos fuentes, que son las siguientes:

* Al 23 de marzo de 2023, se administraron 695,008,085 dosis de vacunas de ARNm en los países de la UE/EEE.
* Hasta el 31 de marzo de 2023, los efectos secundarios informados en EudraVigilance para todas las vacunas de ARNm de COVID-19 (es decir, las cepas originales y las adaptadas a omicron) incluyen:
* 1,291,934 notificaciones espontáneas de presuntos efectos secundarios tras la vacunación en el EEE, lo que corresponde a una tasa estimada de 0,19 notificaciones espontáneas de sospechas de efectos secundarios por cada cien dosis administradas de vacunas de ARNm;
* 9.886 informes espontáneos de presuntos efectos secundarios con desenlace fatal informado en el EEE, lo que corresponde a una tasa estimada de 0,0014 informes espontáneos de sospechas de efectos secundarios con desenlace fatal informado por cada cien dosis administradas de vacunas de ARNm.

Es fundamental explicar que todos los informes de sospechas de efectos secundarios mencionados anteriormente son informes presentados por pacientes y profesionales de la salud y describen eventos médicos observados después del uso de una vacuna. El hecho de que alguien haya tenido un problema médico o haya muerto después de la vacunación no significa necesariamente que este evento médico haya sido causado por la vacuna. Esto puede haber sido causado, por ejemplo, por problemas de salud no relacionados con la vacunación (p. ej., condiciones médicas subyacentes del individuo antes de la vacunación o por otros medicamentos tomados en paralelo o debido a eventos completamente distintos). También se debe tener en cuenta que la vacunación contra el COVID-19 no reducirá las muertes por otras causas que ocurren en estrecha asociación temporal con la recepción de la vacuna.

Las autoridades reguladoras de la UE revisan minuciosamente todos los informes para determinar si existe algún posible vínculo con la vacuna. Debido a que los informes de presuntos efectos secundarios por sí solos nunca son suficientes para sacar conclusiones sobre el perfil de seguridad de un medicamento, las evaluaciones de la EMA tienen en cuenta todos los datos disponibles de todas las fuentes para sacar una conclusión sólida. Estos datos incluyen resultados de ensayos clínicos, registros, frecuencia de sospechas de reacciones adversas notificadas en la población vacunada en comparación con la frecuencia del mismo evento médico en la población general, estudios epidemiológicos y de otro tipo que monitorean la seguridad de la vacuna, investigaciones toxicológicas y cualquier otra información relevante. Esto comprende intercambios de información sobre la seguridad de las vacunas con otros reguladores internacionales, que muestran sistemáticamente que tampoco a nivel mundial hay pruebas de un mayor riesgo de muerte tras la administración de vacunas de ARNm.

En general, la experiencia con la evaluación de farmacovigilancia de otros medicamentos muestra que la gran mayoría de los efectos secundarios sospechosos registrados en EudraVigilance finalmente no se confirman como causalmente asociados. Del mismo modo, tras las revisiones de los casos notificados, hasta la fecha no se ha identificado ninguna señal de seguridad de un aumento de la mortalidad con ninguna de las vacunas COVID-19 autorizadas.

Las actividades de monitoreo anteriores han demostrado que los efectos secundarios graves de las vacunas COVID-19 son muy raros. El examen más preciso para establecer con cierto grado de certeza si un desenlace fatal podría estar relacionado con la vacuna en un individuo es una autopsia post-mortem que es difícilmente practicable y no está disponible en todos los casos sospechosos. Si bien es difícil de verificar, podría existir la posibilidad de que, en casos extremadamente raros, los efectos secundarios graves para los cuales se establece claramente una relación causal con la vacuna podrían haber contribuido a un desenlace fatal. Sin embargo, la mayoría de los efectos secundarios sospechosos informados con desenlace fatal están asociados con condiciones médicas coincidentes no causadas por la vacuna.

Para concluir me gustaría recalcar una vez más que estar al día con las vacunas contra el COVID-19 salva vidas. Múltiples estudios revisados ​​por pares han demostrado que el riesgo de enfermedad grave, hospitalización y muerte es mayor para las personas no vacunadas en todos los grupos de edadxxvii. Si bien las vacunas contra la COVID-19, como cualquier otro medicamento, tienen algunos riesgos, como se indica en la información del producto, el balance entre sus beneficios y riesgos sigue siendo positivo y su perfil de seguridad es muy tranquilizador.

EMA continuará monitoreando de cerca la seguridad de las vacunas COVID-19. Cualquier nuevo hallazgo que surja en el futuro se analizará de cerca y, si se confirma, se tomarán las medidas adecuadas e inmediatas, incluidas actualizaciones de la información del producto para garantizar que los profesionales de la salud y los pacientes tengan información actualizada disponible, sean conscientes de posibles reacciones adversas y contraindicaciones y puede tomar todas las precauciones necesarias.

Creo que esta información completa el intercambio con los eurodiputados de COVI, pero sigo disponible para proporcionar cualquier aclaración o información adicional.

Suyo sinceramente,



Emer Cooke

Director ejecutivo

# anexo

**Estudios de evidencia del mundo real (RWE) financiados por EMA sobre vacunas COVID-19 (a partir de marzo de 2023)**

|  |
| --- |
| Tema fecha de final Número de registro PAS de la UE informe/estado Enlace a publicaciones |
| ***Preparación***Infraestructura de la UE para el seguimiento de la vacuna contra la COVID-19('ACCESO')* Tasas de incidencia de fondo de AESI1
* Plantilla de protocolos para estudios de seguridad y eficacia de vacunas
* Viabilidad del seguimiento de la cobertura, la seguridad y la eficacia de las vacunas en las bases de datos sanitarias de la UE
 | 15/12/2020Terminado | 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/zenodo.5255870>[Willame et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36446653/)  |
| Colaboración multicéntros para estudios de cohortes de medicación de pacientes con COVID-19 ('E-CORE') | 27/09/2021Terminado | EUPAS[38759](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46063)  |
| ***Disponibilidad***Impacto de la infección por COVID-19 y medicamentos en el embarazo ('CONSIGN')*Varios paquetes de trabajo (WP) utilizando diferentes fuentes de datos. Inicialmente no estaba destinado a la investigación de vacunas, pero se podría usar el marco* | Q3 2023En curso | * WP1 (EHR):[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)
* Metanálisis:[40317](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40318)
 |
| Historia natural de la coagulopatía y uso de agentes antitrombóticos en pacientes con COVID-19.*Desarrollado para estar listo al comienzo de la pandemia Ampliado con una cohorte vacunada en 2021 para abordar la señal de TTS* | 15/10/2021Terminado | 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)  |
| Monitoreo temprano de seguridad (Early-Covid-Vaccine-*Monitor*/'ECVM')* Prospectivo en vacunados (WP1): BE, SK, FR, DE, IT, NL, UK
* EHR (WP2): bases de datos de atención médica en ES, IT, NL,

Reino Unido | * WP1:

04/06/2023(ampliado en WP2 de CVM)* WP2:

31/01/2022Terminado | WP1: EUPAS[39798](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40288) WP2: EUPAS[40404](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=44372) [Stürkenboom 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)  |
| Vigilancia de seguridad ampliada (Covid-Vacuna-*Monitor*/'CVM')* Prospectivo en vacunados:

O WP1 (poblaciones especiales): NL, IT, PT, RO, SK, ES, CH, HR o WP2 (población general): NL, DE, BE, FR, IT, HR, RO, SK, IE, CH, ES* EHR (WP3/WP4): marco para el fortalecimiento de señales y metodología, 9 bases de datos en

IT (3), ES (3), NL (1), Reino Unido (1), NO (1) | 04/06/2023En curso | 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/)  |
| Contextualización beneficio/riesgo de las vacunas contra la COVID-19 en la UE | 25/05/2022Terminado | EUPAS[44229](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46328)  |
| Asociación entre eventos tromboembólicos yVacunas para COVID-19 | 30/03/2022Terminado | 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)  |
| Tema | Fecha del informe final/estado | Número de registro PAS de la UEEnlace a publicaciones |
| Eficacia comparativa de los calendarios de vacunación primaria y de refuerzo del SARS-CoV-2 heterólogos y homólogos en los países nórdicos | enero 2023Terminado | EUPAS[46537](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46880) [Anderson et al. (1) (medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.24.22282651v1) [Anderson 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)  |
| Eficacia de la vacunación contra la COVID-19 en 5 países de la UE | febrero 2023Terminado | EUPAS[47725](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=47726)  |
| Asociación entre las vacunas COVID-19 y los resultados de seguridad pediátrica en niños y adolescentes de 5 a 19 años en los países nórdicos (miocarditis/pericarditis, eventos tromboembólicos, enfermedades inmunomediadas) | mayo 2023En curso | EUPAS[48979](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=48980)  |
| Impacto de los cambios en la etiqueta de la UE y la comunicación reglamentaria sobre las vacunas de vectores de adenovirus SARS-CoV-2 en el contexto de la trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS): conciencia del riesgo y adherencia | Q2 2023En curso | EUPAS[44970](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46573)  |

1. AESI: Evento Adverso de Especial Interés

iInforme de evaluación no clínica, vacuna BNT162b2 [mRNA] COVID-19 (COMIRNATYTM), número de envío: PM-2020-05461-1-

*2, Patrocinador: Pfizer Australia Pty Ltd, enero de 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](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674%2822%2900076-9.pdf)

iii Ver más detalles en las secciones 2.3.2 y 2.3.5 del Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) para comuna[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-informe/comisión-epar-público-evaluación-informe\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf) y las secciones 2.3.3 y 2.3.6 de Spikevax EPAR [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-informe/spikevaxpreviamente-COVID-19-19-vacuna-moderno-epar-público-evaluación-informe\_es.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 Ver página 53-54/140 para la evaluación de la biodistribución.

1. Comunicado de prensa del CHMP, enero de 2022[https://www.ema.europa.eu/en/noticias/covid-19-el último-seguridad-datos-proporcionarseguridades-acerca de-usar-mrna-vacunas-durante-el embarazo](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-reglamentario/resumen/público-salud-amenazas](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats)
3. Véase, por ejemplo, La enredada historia de las vacunas de ARNm en 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 de septiembre de 2021

1. Vea El sprint para resolver las estructuras de proteínas del coronavirus y desarmarlas con medicamentos en Nature.com-<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01444-z>, 15 de mayo de 2020
2. Informe anual de 2022 sobre EudraVigilance para el Parlamento Europeo, el Consejo y la Comisión[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-anual-informe-eudravigilancia-europeo-parlamento-concejocomisión\_es.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-sospechoso-lado-efectos-medicamentos-pacientes-COVID-19-19](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-regulatorio/investigación-desarrollo/farmacovigilancia/eudravigilancia](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance) XIII [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicamentos-agencia-política-acceso-eudravigilancia-datosmedicinal-productos-humano-usar-revisión-4\_es.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/antimicrobiano-administración-y-cuidado de la salud-epidemiología/artículo/efectividadde-coronavirus-enfermedad-2019-COVID-19-vacuna-en-el-prevención-de-poscovid19-condiciones-a-sistemático-literatura-revisary-metaanálisis/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-papelera/koha/opac-recuperar-archivo.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff](https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff) xvii [https://www.thelancet.com/journals/eclim/article/PIIS2589-5370(22)00354-6/texto completo](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370%2822%2900354-6/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., Monitoreo de seguridad de las vacunas COVID-19: perspectiva de la Agencia Europea de Medicamentos, Clin Pharmacol Ther. 16 de diciembre de 2022; 10.1002/cpt.2828. doi:10.1002/cpt.2828.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36524423/>

XXII [https://www.ema.europa.eu/en/human-reglamentario/resumen/público-salud-amenazas/coronavirus-enfermedad-COVID-19-19/tratamientos-vacunas/seguimiento-COVID-19-19-medicamentos-0#observacional-investigación-sección](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-nosotros/qué-nosotros-hacer/crisis-preparación-manejo/vacuna-supervisión-plataforma](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/vacuna-rastreador.html#uptake-pestaña](https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab)

xxvii Carta de CDC-FDA al Departamento de Salud de Florida, 10 de marzo de 2023[,https://www.fda.gov/media/166159/download](https://www.fda.gov/media/166159/download)