

Spoštovani,

uvodoma bi želeli pojasniti, da pisma z datumom 8. 1. 2025 ali 23. 1. 2025 na JAZMP (info@jazmp.si) nismo prejeli, odgovarjamo pa vam na dopis, ki smo ga prejeli 9. 2. 2025.

Poslanstvo agencij za zdravila, tako nacionalne JAZMP kot evropske EMA, v kateri sodelujejo strokovnjaki iz vseh držav članic EU, tudi Slovenije, je zagotavljanje varnih, učinkovitih in kakovostnih zdravil, ne glede na to, ali je zdravilo pomembno za posameznika ali tudi za vso družbo. Kot neodvisni regulativni organ to poslanstvo izvajamo z visoko mero strokovnosti in integritete. Ko pri zdravilu/cepivu tehamo med koristmi in tveganji, vedno upoštevamo znanstveno preverjene informacije, rezultate analiz, ki so izvedene z validiranimi metodami in recenzirane znanstvene članke, ki so objavljeni v znanstvenih revijah. Za pridobitev verodostojnih informacij med razvojem zdravila morajo biti študije izvedene v skladu z dobro laboratorijsko prakso (GLP) in dobro klinično prakso (GCP), pri proizvodnji zdravila pa mora proizvajalec slediti strogim pravilom dobre proizvodne prakse (GMP), da zagotavlja potrebne varovalke za ustrezno kakovost zdravila. Regulativni organ spremlja in ocenjuje tudi neželene učinke zdravila, in sicer že v času kliničnega preskušanja, preden zdravilo dobi dovoljenje za promet, in ves čas tudi po prihodu na trg, ko se zdravilo že uporablja v klinični praksi. Pri delu strokovnjaki na področju ocenjevanja zdravil sledimo EU smernicam in smernicam, ki veljajo v širšem mednarodnem prostoru (npr. ICH smernice), ter tako zagotavljamo kakovostna, varna in učinkovita zdravila.

1. Trditve glede ostankov DNK v mRNK cepivih

V dopisu navajate nove znanstvene dokaze glede potencialne kontaminacije cepiv z ostanki DNK molekul. V povezavi z rezultati, ki jih navajate, želimo izpostaviti, da je za določanje vsebnosti DNK v cepivih treba uporabiti validirane teste. V nasprotnem primeru so rezultati lahko nezanesljivi in napačni. EMA je s trditvami o preseženih vrednostih DNK v mRNK cepivih seznanjena, vendar ne more potrditi, ali so bili analizni postopki, ki so jih uporabili pri študentskem raziskovalnem projektu, validirani.

Nemški Inštitut Paul-Ehrlich je kot odgovor na trditve o nečistotah v mRNK cepivih objavil izjavo, v kateri opozarja, da so pri velikem delu podatkov in študij o domnevni kontaminaciji mRNK cepiv proti covidu-19, ki krožijo v javnosti, prisotne metodološke pomanjkljivosti, kar pomeni, da rezultati niso zanesljivi (vir: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/notification/231222-testing-mrna-vaccinas-dna-contamination.pdf?__blob=publicationFile&v=3).

Kakovost cepiv se ne zagotavlja le s končno kontrolo cepiva, temveč že s samim proizvodnim postopkom in medprocesnimi kontrolami. Molekula mRNK v cepivih Comirnaty in Spikevax je izdelana z uporabo plazmidne DNK, krožnih molekul, ki se naravno pojavljajo v bakterijskih celicah. Pri proizvodnji mRNK cepiv plazmid vsebuje sekvenco DNK, ki kodira tarčno beljakovino. Ko je mRNK proizvedena, nadaljnji proizvodni postopek vključuje korake za razgradnjo in odstranitev DNK molekule, ker ni več potrebna. V cepivu lahko ostanejo zelo majhne količine fragmentov DNK, zato je EMA določila mejne vrednosti za dovoljeno vsebnost razgrajene DNK v mRNK cepivih, ki se rutinsko preverjajo. Za primer navajamo proizvajalca cepiva Comirnaty, ki mora v vsaki proizvedeni seriji učinkovine testirati vsebnost ostankov DNK z uporabo validirane analizne metode. Poleg tega so v kontrolo kakovosti cepiv vključeni tudi specializirani uradni laboratoriji (OMCL – Official Medicines Control Agency), ki so neodvisni od farmacevtske industrije in povezani v Evropsko mrežo uradnih kontrolnih laboratorijev. Ti izvedejo neodvisno analizo preskušanje vsake serije cepiva pred sprostitvijo na trg. Poleg analiznega preskušanja uradni laboratorij izvede tudi pregled proizvodne

dokumentacije posamezne serije cepiva. Ko se prepriča v ustrezno kakovost preverjane serije cepiva, neodvisni uradni kontrolni laboratorij izda OCABR certifikat (Official Control Authority Batch Release), ki ga priznajo vsi ostali člani evropske mreže kontrolnih laboratorijev, torej tudi slovenski laboratorij, tj. Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH). To je tako imenovani postopek poenotenega sproščanja na osnovi neodvisne kontrole kakovosti vsake posamezne serije cepiva pred sprostitvijo na trg in predstavlja pomemben del strategije za zagotavljanje kakovostnih cepiv v evropskem prostoru. Agencija EMA doslej ni ugotovila nobenih zanesljivih znanstvenih dokazov o tem, da bi DNK preseгла odobrene/varne ravni za katero koli od cepiv mRNK, odobrenih v EU, Comirnaty ali Spikevax.

Na podlagi proizvodnega postopka in kontrol cepiva, ki se redno izvajajo z validiranimi analiznimi postopki, pristojni organi zagotavljamo, da so vsebnosti DNK v cepivu pod odobreno, varno ravno.

2. Trditve glede integracija DNA v genom celice

EMA je seznanjena, da se je na družabnih omrežjih pojavila trditev, da se lahko plazmidna DNK, ki naj bi po trditvah določenih virov bila prisotna v mRNK cepivih, vključi v genom celic. Trditev temelji na poskusu z antigen-odvisno aktivacijo imunskih celic, ki se uporabljajo pri raziskavah raka. Podrobnosti tega poskusa niso bile objavljene. Na podlagi omejenih nepreverjenih informacij na spletu ni jasno, kateri vrsti plazmidne DNK so bile celice izpostavljene in ali je ta podobna ostankom DNK v mRNK cepivih, ki je prisotna znotraj dovoljenih mej. Prav tako ni podatkov o stanju uporabljenega cepiva. Poleg tega ni jasno, kakšna je primerjava celic, uporabljenih v poskusu, s celicami in tkivi pri ljudeh po cepljenju. V objavi na družabnih omrežjih, kjer se je prvič pojavila trditev, je bilo sicer priznано, da izid poskusa ni dokaz, da se integracija pojavi pri ljudeh, ki so bili cepljeni.

EMA podpira nenehno raziskovanje zdravil in redno spremlja nove informacije iz znanstvene literature. Pomembno pa je, da se znanstvene raziskave izvajajo z uporabo validiranih metod in da so novi podatki predmet strokovnega pregleda ter objavljeni v ustreznih recenziranih znanstvenih revijah. Ni pa mogoče ocenjevati trditev posameznih znanstvenikov, ki na družbenih omrežjih objavljajo nepreverjene informacije.

Kot pri vseh zdravilih bo EMA še naprej ocenjevala nove podatke o mRNK cepivih proti covidu-19. Do sedaj EMA ni zasledila nobenih preverjenih dokazov o neželenih učinkih, povezanih s prisotnostjo nizkih ravni razgrajene plazmidne DNK, prav tako ne poznamo nobenih znanstvenih dokazov, ki bi kazali, da bi se zelo majhne količine preostale DNK, ki so lahko prisotne v serijah cepiv, lahko vključile v DNK cepljenih posameznikov.

3. Trditve v zvezi z zaporedjem SV40 v plazmidni DNK

V dopisu izražate tudi pomisleke glede prisotnosti zaporedja SV40 v plazmidni DNK, ki se uporablja pri proizvodnji cepiva Comirnaty, in ali bi se lahko vstavilo v človeško DNK in vplivalo na delovanje genov. EMA nima informacij, ki bi podpirale te trditve.

SV40 je virus, ki se pojavlja v naravi. Čeprav je zaporedje SV40 res prisotno v vhodnem materialu plazmida DNK, se šteje, da je zaporedje nefunkcionalen del strukture izvornega plazmida. V plazmidih, ki se uporabljajo za proizvodnjo bioloških učinkovin, so večkrat prisotna specifična zaporedja za neinfektivne dele SV40. Postopek proizvodnje zagotavlja, da se to zaporedje in druga zaporedja plazmidne DNK razgradijo in odstranijo. Fragmenti zaporedja SV40 so lahko prisotni le kot preostale nečistote v zelo nizkih količinah vsebnosti, ki se rutinsko preverjajo. Tudi tu je treba poudariti, da ni znanstvenih dokazov, da bi se kateri koli od teh fragmentov SV40 lahko vstavil v človeško DNK in vplival na delovanje genov.

4. Trditve glede varnosti cepiv

EMA in države članice EU tudi po pridobitvi dovoljenj za promet s cepivi proti covidu-19 v okviru sistema farmakovigilance nenehno spremljamo varnost cepiv, da bi zagotovile čim zgodnejše odkrivanje in obvladovanje morebitnih tveganj, povezanih s cepivi. Spremljanje se izvaja ves čas njihove uporabe in tako omogoča spremljanje tudi čisto novih, do pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom neznanih neželenih učinkov, in le njihovo poznavanje ter razumevanje lahko vodi do uvedbe ustreznih ukrepov za zagotavljanje varne uporabe cepiv in posledično varovanja javnega zdravja.

V času pandemije je za cepiva proti covidu-19 potekalo okrepljeno farmakovigilančno spremljanje varnosti, kar pomeni, da so morali imetniki dovoljenj za promet s temi cepivi poleg rednih obveznosti izvajati še dodatne naloge. Cepiva proti covidu-19 imajo tudi status zdravil, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti, kar pomeni, da se zanje zbira vse neželene učinke opažene po cepljenju, z namenom hitrejšega pridobivanja novih informacij o varnosti. Podatki o domnevnih neželenih učinkih se za vsa zdravila/cepiva, ki imajo dovoljenje za promet v EU, zbirajo v EU bazi domnevnih neželenih učinkov EudraVigilance z namenom nadaljnjega spremljanja varnosti in zaznavanja morebitnih varnostnih signalov. Obravnava varnostnih signalov je del rutinskih aktivnosti farmakovigilance in je bistvena pri vrednotenju razmerja med koristjo in tveganjem zdravila ter zagotavljanju posodobljenih informacij o zdravilu. Pri ocenjevanju varnosti se upoštevajo vsi viri podatkov o varnosti, tudi podatki iz kliničnih preskušanj, vseh drugih potekajočih študij in znanstvene literature.

EMA in države članice EU nenehno spremljamo in ocenjujemo poročila o domnevnih neželenih učinkih, da se ugotovi, ali jih je povzročilo zdravilo/cepivo. Poročan neželeni učinek kot tak še ne pomeni nujno tudi vzročne povezanosti s cepivom, saj je le-to potrebno strokovno ovrednotiti in oceniti vse razpoložljive podatke. Šele na podlagi podrobne ocene se potrdi ali ovrže obstoj vzročne povezanosti med zdravilom/cepivom in poročanim neželenim učinkom. V primeru vsaj razumne možnosti, da bi cepivo lahko povzročilo domnevni neželeni učinek, se nadalje oceni, kateri farmakovigilančni ukrepi so potrebni (npr. posodobitev informacij o zdravilu, kot je vključitev informacije o novem možnem neželenem učinku, obveščanje strokovne javnosti o novih varnostnih tveganjih, ki lahko vodijo v spremembe v načinu predpisovanja, predpisovanje samo določenim populacijskim skupinam, kjer koristi še vedno odtehtajo morebitna tveganja, v skrajnem primeru pa je to lahko tudi odvzem dovoljenja za promet zaradi varnostnih razlogov).

Informacije o vseh znanih neželenih učinkih cepiv so vključene v informacije o posameznem cepivu (povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo), ki so na voljo na spletni strani EMA. Omenjeni dokumenti se s pridobivanjem novih podatkov redno posodabljaajo. Velika večina znanih neželenih učinkov cepiv proti covidu-19 je blagih in kratkotrajnih. Lahko pa se pojavijo resni neželeni učinki, vendar so zelo redki.

EMA je seznanjena tudi s številnimi trditvami glede varnosti mRNA cepiv proti covidu-19. Takšne trditve običajno temeljijo na številu poročil o domnevnih neželenih učinkih in ne upoštevajo dejstva, da čeprav se javnost spodbuja k poročanju o domnevnih neželenih učinkih, prejeta poročila ne pomeni, da je cepivo dejansko povzročilo zadevni neželeni učinek. Poleg tega trditve ne upoštevajo podatkov o številu cepljenih oseb, kot tudi ne dejstva, da se resni neželeni učinki pojavijo zelo redko.

Prav tako se na družbenih omrežjih pojavljajo trditve, da cepiva proti covidu-19 škodujejo imunskemu sistemu in povzročajo raka. Na podlagi prejetih in obravnavanih varnostnih podatkov signal za pojav raka do sedaj ni bil potrjen. Prav tako ni dokazov, da bi cepiva proti covidu-19 povzročala oslabitev imunskega sistema in porast drugih okužb, kar velja tudi za pediatrično

populacijo. Podobno ni dokazov o povečanju smrtnosti zaradi cepljenja v kateri koli starostni skupini, vključno z otroki.

Zaradi množične uporabe cepiv proti covidu-19 so se podatki o varnosti cepiv hitro nabirali, in na podlagi njihove ocene je bilo potrjeno, da sta klinični varnostni profil in učinkovitost teh cepiv celovito opredeljena in podpirata pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem. Kot pri vseh zdravilih, odobrenih v EU, pa bodo novi podatki o varnosti še naprej skrbno spremljani in ocenjeni. V primeru prepoznanih novih varnostnih tveganj bo EMA sprejela vse potrebne regulativne ukrepe, vključno z obveščanjem javnosti.

Lep pozdrav,



JAVNA AGENCIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA ZDRAVILA IN MEDICINSKE PRIPOMOČKE

AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES OF THE REPUBLIC OF SLOVENIA

Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana, Slovenija

www.jazmp.si

T +386 (0) 8 2000 500

F +386 (0) 8 2000 510

E info@jazmp.si