

Vážený pane doktore,

dovolte mi reagovat na Váš otevřený dopis datovaný 16. 6. 2021, ve kterém žádáte Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen Ústav) o vyvrácení nejasností týkajících se mRNA vakcín proti COVID-19. Předně bychom rádi uvedli, že vakcíny proti COVID-19 nejsou registrovány Ústavem, tedy národně, ale tzv. centralizovanou registrací, kdy rozhodnutí o registraci vydává Evropská komise (dále na základě hodnocení registrační dokumentace Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (dále jen „EMA“). Ústav tedy některými studii, kterých se ve svém dopise domáháte nedisponuje, nicméně takové studie nejsou ani pro posouzení kvality, bezpečnosti a účinnosti vakcín proti COVID-19 relevantní. Ústav rovněž nevidí důvod zpochybňovat posouzení EMA a vydání rozhodnutí o registraci Evropskou komisí. Ve svém dopise uvádíte, že v literatuře je publikován negativní vliv S-proteinu („spike proteinu“), nicméně zde je nutné si uvědomit, že negativní vliv S-proteinu by se projevil v daleko vyšší míře po samotném onemocnění COVID-19, nežli po očkování vakcínou proti COVID-19 založenou na mRNA.

Rovněž nesouhlasíme s Vaším tvrzením, že vakcíny proti COVID-19 nemají žádnou účinnost (případně „epidemiologickou bezpečnost“), zde si dovoluujeme odkázat na publikované výsledky klinických hodnocení pro vakcínu Comirnaty (1) a pro vakcínu Spikevax (dříve COVID-19 Vaccine Moderna) (2). O účinnost vakcín svědčí i data z reálného používání vakcín (3).

Ohledně odkazu na uniklá data z webu EMA bychom rádi uvedli, že se jednalo o komunikaci před vydáním rozhodnutí o registraci, kdy v rámci procesu registrace je zcela běžné, že jsou vznášeny připomínky, které musí žadatel vypořádat. Žadatel o registraci poskytl EMA požadované informace tak, aby mohla EMA vydat souhlasné stanovisko k registraci. Detaily k posouzení farmaceutické dokumentaci pro vakcínu Comirnaty jsou dohledatelné ve veřejné hodnotící zprávě EMA (zejména strana 14-41; a strana 137) (4). Podobně je k dispozici veřejná hodnotící zpráva pro vakcínu Spikevax (5).

Rovněž jako nesprávné tvrzení považujeme to, že očkování proti COVID-19 označujete jako „plošný pokus na lidech“. Účinnost, bezpečnost i kvalita vakcín byla dostatečně posouzena v rámci registračního řízení EMA a o všech nových skutečnostech EMA i SÚKL transparentně informuje. Rovněž je důležité upozornit, že očkování proti COVID-19 v ČR není povinné. K etice očkování proti COVID-19 bychom rovněž rádi odkázali na reakci EMA na podobný otevřený dopis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reply-open-letter-doctors-covid-ethics-concerning-covid-19-vaccines_en.pdf.

Níže se věnujeme jednotlivým bodům, uvedeným ve Vašem otevřeném dopise v části „Obavy vyplývající z výše uvedeného“, kdy za každý z Vašich bodů je napsáno vyjádření Ústavu (pro přehlednost očíslováno):

Obecné obavy:

Bod 1: Nejsou známy vnitrobuněčné a imunologické důsledky přítomnosti bílkovin a dalších biomolekul vzniklých v buňkách v důsledku přepisu schválené, zkrácené či jinak poškozené mRNA a případně i lineární DNA přítomné ve vakcínách, a to pro každou tělesnou tkáň a buněčnou linii.

Reakce Ústavu:

Není pravdou, že byla prokázána přítomnost poškozené mRNA ve vakcíně. Tato informace se nezakládá na pravdě. Vakcíny ve svém složení obsahují léčivou látku mRNA, jejíž totožnost je rutinně kontrolována metodou RT-PCR, což je vysoce citlivá a specifická metoda pro analýzu RNA. Ve složení vakcín se dále vyskytují tzv. „truncated forms“, což jsou zkrácené formy mRNA, které jsou přítomné

jako nečistoty související s produktem. Nejedná se v žádném případě o poškozenou mRNA. Zkrácené formy mRNA jsou ze své povahy kratší formy mRNA, která je léčivou látkou. Obsahují správné sekvence nukleotidů a ne pozměněné, které by opravňovaly k označení poškozená mRNA. Jelikož se jedná o zkrácené formy mRNA, tzn. že neobsahují oba konce mRNA, které jsou nutné pro zahájení a ukončení přepisu do struktury proteinu. Jsou to tedy očekávané nečistoty, které jsou rutinně kontrolované ve specifikacích a byly pečlivě sledovány v klinických studiích. Držitel registrace prokázal, že se hladiny těchto látek konzistentně pohybují v mezích, které byly klinickými zkouškami prokázány jako zcela bezpečné. Tyto zkrácené formy podléhají velmi rychlé degradaci v cytoplasmě a vzhledem k tomu, že je nelze přepsat do Spike proteinu, jejich případný zvýšený obsah by vedl k prokazatelnému snížení účinnosti vakcíny. Ve specifikacích léčivé látky a léčivého přípravku jsou zařazeny testy, které rutinně sledují všechny výše popsané aspekty (totožnost mRNA, koncentrace RNA, test na tzv. RNA integritu, který sleduje obsah zkrácené RNA (fragmentů RNA), účinnost). Limity k těmto testům jsou nastaveny tak, aby přípravky, které jsou podávány lidem byly konzistentní kvality a zcela bezpečné. To, jak jsou tyto limity nastaveny, je právě předmětem odborného posouzení, a to jednak z hlediska kvality, ale také se řeší testy preklinické na zvířatech a samozřejmě výsledky klinických zkoušek, zda jsou takové přípravky účinné, pokud mají nějak nastaven limit. Právě limit u testu na tzv. RNA integritu byl předmětem diskusí a připomínek při registraci vakcíny Comirnaty. Během registračního řízení bylo žadatelem předloženými daty prokázáno, že limit je pro podmíněnou registraci akceptovatelný z hlediska bezpečnosti, účinnosti i kvality vakcíny. I přesto, protože jde o podmíněnou registraci vakcíny v EU, byly žadateli uloženy podmínky, které je potřeba nadále splnit, a to s přesným termínem plnění. Tyto podmínky jsou veřejně přístupné a jsou součástí schváleného souhrnu údajů o přípravku (SmPC). V případě vakcíny Comirnaty pak byly vzneseny následující povinnosti týkající se kvality pro držitele:

- Držitel rozhodnutí o registraci má za účelem dokončení charakterizace léčivé látky a finálního přípravku poskytnout další údaje. A to do července 2021, s průběžnými daty do konce března 2021.
- V zájmu zajištění konzistentní kvality přípravku má držitel rozhodnutí o registraci poskytnout další informace ke zlepšení strategie kontroly, včetně specifikací léčivé látky a finálního přípravku. A to do července 2021, s průběžnými daty do konce března 2021.

Upozorňujeme, že se nejedná se o kompletní výčet povinností, které byly v rámci podmíněčné registrace uděleny, ale jde o povinnosti, které byly uděleny v souvislosti s tím, že držitel má povinnost dodat další data týkající se charakterizace a nastavení specifikací. V době registrace byla předložená dokumentace k doložení kvality vakcíny na takové úrovni, že spolu s daty prokazujícími bezpečnost byla vyhodnocena jako dostatečná k tomu, aby mohla být podmíněčná registrace z pohledu kvality schválena a mohly být uděleny povinnosti v rámci poregistračního řešení. Nicméně povinnosti, které byly držiteli uděleny, jsou držitelem v termínech plněny a pokud by tomu tak nebylo, registrace by nebyla prodloužena.

Lineární DNA během procesu výroby rovněž nevzniká, naopak lineární DNA slouží jako templát (předloha) pro výrobu mRNA. Je tedy vstupní surovinou pro výrobu mRNA vakcíny. Ve specifikacích léčivé látky je pak množství případné přítomné lineární DNA sledováno, jakožto množství nečistoty pocházející ze vstupní suroviny. Kontrolní limity pro obsah reziduální templátové DNA ve specifikacích byly vyhodnoceny EMA jako dostatečně nízké. Výrobní proces mRNA navíc obsahuje purifikační krok, který cíleně snižuje hladiny této látky na co nejnižší možnou úroveň. Doložení robustnosti tohoto purifikačního kroku bylo předmětem poregistračního doporučení, což se lze dočíst ve veřejné hodnotící zprávě přípravku Comirnaty, které již držitel registrace částečně splnil a plné dořešení se očekává koncem Q2/2021. Tento postup je zcela standardní u všech léčivých přípravků,

kdy se sledují ve složení všechny významné nečistoty pocházející ať už z výroby nebo jde o nečistoty příbuzné vyráběnému produktu (např. fragmenty, agregáty, apod.). Stejně tak, jako jsou u léčivé látky mRNA vakcín rutinně kvalifikovány další standardní nečistoty pro biologické přípravky, kterými jsou DNA hostitelské buňky, proteiny hostitelské buňky atd. Případná rezidua DNA templátu (tzv. lineární DNA) jsou ve specifikaci léčivé látky stanovována metodou qPCR.

Bod 2: Dle vyjádření SÚKL z konce ledna 2021 nebyl tento úřad dokonce ani schopen vyvrátit tak banální věc, jakou je vyloučení zkřížené reaktivity mezi bílkovinami nezbytnými pro průběh těhotenství (proteiny ze skupiny Syncytinů) a postvakcinačními protilátkami

Reakce Ústavu: Registrace léčivých přípravků, včetně vakcín není založena na tom, aby se sledovaly interakce mezi léčivem a všemi bílkovinami v lidském těle. Data pro registraci mRNA vakcín byla dostatečná z pohledu reprodukční toxicity, jak uvádíme rovněž na jiných místech tohoto dokumentu. Rovněž existují publikace, které dokládají, že očkování proti COVID-19 nemá vliv na změny placenty (6).

Bod 3: Nebyla vyvrácena možnost zabudování ve vakcíně potenciálně přítomné lineární DNA a na ni vázané mRNA do lidského genomu.

Reakce Ústavu:

Je známým faktem, že mRNA je přirozeně nestabilní molekulou, která se v těle během pár dnů odbourá (rozloží), čímž se zastaví produkce Spike proteinu. Laboratorními studiemi bylo prokázáno, že je veškerá mRNA podaná vakcínou z těla vyloučena v řádu několika dní (3 až 9 dnů) a její množství v těle se po podání vakcínou začne snižovat již několik hodin po injekci.

Ústav řešil také podobné dotazy, které se týkaly hypotetického konstruktu integrace RNA do DNA pomocí retrotranspozónů. Jediné retrotranspozony, které se však mohou pohybovat v genomu (a kopírovat jejich DNA do nových míst, kde původně nebyly), jsou LINE a SINE, z nichž jen několik je toho schopných dosáhnout.

- SINE (short interspersed nuclear elements) kódují krátké transkripty jako tRNA a nemohou fungovat bez proteinu kódovaného LINE.
- LINE (long interspersed nuclear elements) kódují reverzní transkriptázu vytvořenou z genů ORF1 a pol, které mohou kopírovat sebe a další LINE a SINE prvky do jiných oblastí genomu.

Reverzní transkriptáza nicméně není schopna zachytit jakoukoliv náhodnou RNA (tedy ani mRNA z vakcíny) a generovat z ní DNA. K zahájení reakce vyžaduje určitou sekvenci RNA (primer). Diskuse k reverzní transkripci mRNA vakcín je více popsána např. v publikaci Knezevic et al, 2021:

<https://www.mdpi.com/2076-393X/9/2/81>

Rozvaha k tomu, že se mRNA nemůže integrovat do lidského genomu je rovněž uvedena v komentáři v časopise Science – Translational Medicine (7).

K tvrzením ohledně poškození endoteliálních buněk Spike proteinem a dalších negativních důsledků jeho přítomnosti v organismu i bez přítomnosti životaschopného viru lze sdělit, že tazatelem uváděné mRNA vakcíny fungují na principu doručení genové informace vedoucí k produkci Spike proteinu lidskými buňkami.

U mRNA vakcín je léčivou látkou mRNA, která zjednodušeně funguje jako nosič informace, tj. návod podle kterého určité buňky vyrobí kousek „Spike“ proteinu (S protein), což je bílkovina, která se nachází na povrchu koronaviru a je za běžné situace v lidském organismu aktivně vyhledávána a rozpoznávána buňkami imunitního systému, které pak následně tímto identifikovaný virus v těle

zničí. Vakcína tedy pomáhá buňkám imunitního systému naučit se rozpoznat tyto bílkoviny a tím i samotné koronaviry. S proteiny tedy nejsou infekční, pouze fungují jako stimulatory lidského adaptivního imunitního systému. Na rozdíl od systemického napadení organismu virem SARS-CoV-2, kdy je Spike protein součástí obalu infekční virové částice a spolu s virem se tedy šíří do všech napadnutelných tkání, při očkování dochází k expresi pouze Spike proteinu a jeho vystavení na buněčné membráně, kde může být rozeznán imunitním systémem. Ve spojení s faktem, že mRNA je po očkování ve významné koncentraci přítomna hlavně v okolí místa vpichu, a pak do jisté míry v játrech, dochází k expresi Spike proteinu pouze v buňkách postrádajících napadnutelné ACE2 receptory. Toto ukazují biodistribuční studie ve veřejné hodnotící zprávě přípravku Comirnaty, na kterou se sám odkazujete.

Stojí za povšimnutí, že ve svém důsledku očkování chrání i proti případnému endoteliálnímu poškození 'volným' Spike proteinem, a to tím, že umožní jeho rapidní neutralizaci vzniklými protilátkami.

Závěrem je podstatné uvést, že RNA molekuly se v našich buňkách vyskytují běžně, a to v obrovském množství. Např. viry způsobující běžnou rýmu jsou také RNA viry, které pronikají do buněk lidského těla, kde se množí. Po celou dobu takové virové infekce RNA viry nejsou schopné pozměnit DNA člověka, neboť jednak nedokážou vstoupit do jádra buněk, kde se nachází lidská DNA a dále lidské buňky neobsahují enzym, který by dokázal konvertovat mRNA do lidské DNA.

Co se týče obav, zda může mRNA ve vakcínách interferovat s naším genetickým materiálem (DNA), jsou tedy tyto obavy zbytečné. RNA použitá ve vakcínách se nemůže včlenit do DNA osoby, která je očkovaná mRNA vakcínou. mRNA nevstupuje do jádra hostitelských buněk, kde je DNA uložena, ale využívá buněčný aparát přítomný v cytoplasmě k výrobě proteinů, stejně jako každá jiná mRNA přítomná v těle člověka. A stejně jako každá jiná se mRNA rychle rozkládá mechanismy pro buňku běžnými.

Bod 4: Nebylo zveřejněno, jaké produkty vznikají v jednotlivých tkáních v důsledku přepisu všech forem mRNA (schválených i neschválených) a případně i lineární DNA a jaké je množství těchto jednotlivých produktů.

Reakce Ústavu: K lineární DNA je vyjádření Ústavu na jiných místech tohoto dokumentu. Jelikož mRNA obsahuje pouze informaci pro tvorbu S-proteinu, nelze předpokládat, že budou touto mRNA tvořeny další proteiny.

Bod 5: Nebylo zveřejněno, po jakou dobu se mohou jednotlivé produkty vzniklé v důsledku očkování v cílových tkáních vytvářet.

Reakce Ústavu: Jak je uvedeno na jiném místě tohoto dokumentu, mRNA je přirozeně nestabilní molekulou, která se v těle během pár dnů odbourá (rozloží), čímž se zastaví produkce Spike proteinu. Laboratorními studiemi bylo prokázáno, že je veškerá mRNA podaná vakcínou z těla vyloučena v řádu několika dní (3 až 9 dnů) a její množství v těle se po podání vakcínou začne snižovat již několik hodin po injekci.

Bod 6: Nebyla vyloučena možnost mezilidského přenosu vakcín či jejich produktů (např. Spike proteinu) z očkovaných na neočkované. Vzhledem k přítomnosti mRNA vakcíny prakticky ve všech tkáních těla připadá v úvahu především přenos prostřednictvím krve, krevních derivátů, tkáněmi, tkáňovými deriváty a tělními tekutinami včetně aerosolu dýchacích cest.

Reakce Ústavu: Jak bylo uvedeno výše, mRNA je přirozeně nestabilní. Co se týká S-proteinu, chování S-proteinu je hezky rozvedeno v diskusním článku v časopise Science – Translational Medicine (8).

Riziko šíření spike proteinu na jiné osoby je pouze hypotetické (jak uvádíme výše, S-protein po očkování je ukotven do membrány buněk) a ve srovnání s rizikem šíření viru SARS-CoV-2 zcela zanedbatelné.

Bod 7: Nebyly zveřejněny výsledky testů genotoxicity, embryotoxicity, krátkodobé a dlouhodobé toxicity mRNA vakcín a to pro všechny formy mRNA a případně i lineární DNA obsažené ve vakcínách. Vzhledem k plošnosti očkování musí být pochopitelně všechny výše uvedené údaje uvedeny také s ohledem na pohlaví, věk a přidružená onemocnění.

Reakce Ústavu: Posouzení provedených testů je publikováno ve veřejných hodnotících zprávách k mRNA vakcínám (4, 5). Neklinické testy byly EMA zhodnoceny jako dostatečné k vydání souhlasného stanoviska k registraci. Rovněž data z USA, kde je již poměrně velký vzorek žen, které byly očkovány v těhotenství nenasvědčují riziku z hlediska rizik pro nenarozené dítě (9).

Obavy z dopadů očkování na plodnost a těhotenství:

Bod 8: Nebyl popsán a prokázán mechanismus, který způsobil pokles plodnosti u očkovaných pokusných zvířat.

Reakce Ústavu:

Na straně 55 veřejné hodnotící zprávy k vakcíně Comirnaty (4) je uvedeno: „There were no effects on the oestrous cycle in dams but there was an ~2x increase in pre-implantation loss (~9.77% vs 4.1% in controls) **but these effects are within historical control data** (5.1% to 11.5%) so these findings do not raise any specific concern“.

Jak pro studie karcinogenity, tak pro reprodukční toxicitu se často využívají historická data sledovaného parametru u toho samého testovaného druhu a kmene zvířete (zde potkani Wistar Han). Tyto data slouží jako podklady pro zhodnocení, zda statisticky významný efekt je biologicky významný tzn., zda se pozorovaný efekt liší od kontrolní populace, pro kterou máme historická data na větším vzorku zvířat. Dle publikovaného AR držitel předložil historická data, dle kterých je zřejmé, že pre-implantační ztráta přibližně 9.77 % je srovnatelná nebo nižší s běžnou (kontrolní) populací v rozmezí do 11.5 % a tudíž mechanismus efektu je prokázán jako náhodný. Celkově ve studii nebyl pozorován efekt na fertilitu samic, embryo-fetální a post-natální vývoj v období kojení.

Bod 9: Nebylo prokázáno, že by nemohlo dojít k přestupu vakcíny, postvakcinačně vytvořených protilátek a všech ostatních produktů vytvořených v důsledku očkování v tkáních matky (vč. Spike proteinu) na dítě v průběhu těhotenství a kojení.

Reakce Ústavu: Jak je uvedeno výše, data z USA, kde je již poměrně velký vzorek žen, které byly očkovány v těhotenství, nenasvědčují riziku z hlediska embryotoxicity nebo vlivu na vývoj plodu (9). U těhotenství a kojení se vzhledem k charakteru léčivé látky nepředpokládá přenos na dítě.

V souhrnech údajů o přípravku i příbalové informaci pro obě vakcíny (Comirnaty: 10, Spikevax: 11) je nicméně transparentně uvedeno, že: „Údaje o podávání vakcín těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj. Podávání těchto vakcín v těhotenství má být zváženo pouze v případě, že možné přínosy převáží potenciální rizika pro matku a plod.“

Kojení: Není známo, zda se vakcína vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita: Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu.“

Bod 10: obavy z kvality a obsahu vakcín:

Není známo jaké množství neschválených forem mRNA a lineární DNA přítomné ve vakcíně je prokázáno jako bezpečné; není známo, jaké množství neschválených forem mRNA a lineární DNA považují regulační orgány za přijatelné; není známo, jaké množství neschválených forem mRNA a lineární DNA je prokazatelně přítomno ve vakcínách v době těsně před podání vakcíny a to s ohledem na místo podání (centra vs. ambulance, začátek a konec pracovní doby); není známo jaké jsou sekvence neschválených verzí mRNA a lineární DNA přítomných ve; vakcínách a není znám vzájemný poměr jejich množství; není známo, zda v buňkách nedochází k tvorbě atypických forem Spike proteinu či jiných produktů v důsledku působení schválených a neschválených mRNA a lineární DNA přítomných ve vakcínách

Reakce Ústavu: viz vyjádření výše u bodu 1 a na jiných místech tohoto dokumentu. Mimo to je kvalita vakcín důsledně sledována a každá šarže musí projít tzv. propuštěním, které zajišťuje laboratoř ze sítě OMCL (<https://www.edqm.eu/en/general-european-omcl-network-geon>).

Bod 11: obavy z možnosti nastartování prionových a prionovým onemocněním podobných poruch:

Regulační orgány nezveřejnily studie, které by vyvrátily možnost, že by v důsledku podání vakcíny vytvořený Spike protein, a to ve všech formách, které mohou být po podání vakcíny vytvořeny, nemohl iniciovat prionové onemocnění či shlukování buněčných bílkovin s prionům podobnými vlastnostmi či dopady na fungování buněk, tkání a organismu. Tyto studie musí zahrnovat všechny typy buněk v těle; regulační orgány nezveřejnily studie, které by vyvrátily možnost nastartování prionového či prionům podobného onemocnění v těhotenství a nastartování takového procesu u plodu.

Reakce Ústavu: v otevřeném dopise jsou uváděny publikace, které uvádějí tuto možnost jako riziko S-proteinu, nikoliv riziko samotné vakcíny. Pokud by se toto riziko potvrdilo (což nicméně není výstupem těchto publikací), bylo by riziko vzniku těchto chorob daleko větší u osob, které prodělají onemocnění COVID-19 a jsou vystaveny daleko vyšším hladinám S-proteinu nežli osoby očkované proti COVID-19. Registrace léčivých přípravků není založena na tom, aby byly doloženy veškeré interakce s jinými látkami v organismu, ale celkový bezpečnostní profil, který vychází zejména z klinických studií a nově také z reálného používání vakcíny proti COVID-19.

Bod 12: obavy z možnosti virové interference mezi očkováním a Covid-19

Regulační orgány nedoložily studie, které vyvrací možnost vzájemného ovlivnění imunologických procesů mezi očkováním na chřipku a infekcí COVID-19 a očkováním na COVID-19 a onemocněním chřipkou. Předpokládám, že SÚKL má k dispozici studie, které toto zkoumaly na zvířecích modelech i statistické údaje o věku, pohlaví a závažnosti průběhu onemocnění u hospitalizovaných s Covid-19 v jednotlivých měsících roku 2020 a 2021, které dokáží tuto souvislost vyvrátit.

Reakce Ústavu: jak bylo uvedeno výše, registraci neprováděl SÚKL, ale EMA. Ústav takovými studii nedisponuje. V odborné literatuře, kterou předkládáte, není doložena příčinná souvislost mezi očkováním proti COVID-19, respektive onemocněním COVID-19 a výskytem chřipky. Takové tvrzení je zcela spekulativní. Mimo jiné by taková studie byla naprosto zkreslena současným používáním osobních ochranných pomůcek, kdy lze předpokládat, že jejich používání by rovněž bránilo přenosu viru chřipky. Rovněž to, že je člověk náchylnější k další infekci po prodělání jiné není překvapením a děje se tak i u jiných onemocnění.

Závěrem lze dodat, že vakcíny proti COVID-19 prošly důkladným registračním řízením a jsou velmi pečlivě sledovány i v poregistračním období. V nedávno publikované tiskové zprávě (12) z Velké

Británie je uvedeno, že analýza očkovacího programu proti COVID-19 ukazuje prevenci více než 25 tisíc úmrtí v důsledku COVID-19 očkováním, a to jen ve Velké Británii.

Reference:

- (1) Polack FP et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>
- (2) Baden LR et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389>
- (3) Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet.* 2021 May 15;397(10287):1819-1829. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. Epub 2021 May 5. PMID: 33964222; PMCID: PMC8099315. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00947-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00947-8/fulltext)
- (4) Veřejná hodnotící zpráva (PAR) pro vakcínu Comirnaty, 19.2.2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
- (5) Veřejná hodnotící zpráva (PAR) pro vakcínu Spikevax (dříve COVID-19 Vaccine Moderna), 11.3.2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf
- (6) Shanes ED, Otero S, Mithal LB, Mupanomunda CA, Miller ES, Goldstein JA. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccination in Pregnancy: Measures of Immunity and Placental Histopathology. *Obstet Gynecol.* 2021 May 11. doi: 10.1097/AOG.0000000000004457. Epub ahead of print. PMID: 33975329. https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/9900/Severe_Acute_Respiratory_Syndrome_Corona_virus_2.206.aspx
- (7) Biological News: Integration Into the Human Genome? 10.5.2021: <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2021/05/10/integration-into-the-human-genome>
- (8) Covid-19: Spike Protein Behavior. 4.5.2021: <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2021/05/04/spike-protein-behavior>
- (9) Shimabukuro TT et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021 Jun 17;384(24):2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2104983. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882218; PMCID: PMC8117969. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104983>
- (10) Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Comirnaty, verze platná ke dni 29. 6. 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_cs.pdf

(11) Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Spikevax, verze platná ke dni 29. 6. 2021:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_cs.pdf

(12) Public Health England, Press Release 28.6.2021: Press release: COVID-19 vaccines have prevented 7.2 million infections and 27,000 deaths. <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-vaccines-have-prevented-7-2-million-infections-and-27-000-deaths>

Mgr. Irena Storová, MHA

ředitelka

Státního ústavu pro kontrolu léčiv