

Cosa rivelano le email e i documenti trapelati dall'EMA: principali preoccupazioni sull'integrità dei lotti del vaccino Pfizer C-19 e la corsa all'autorizzazione

Link originale:

<https://archive.is/2022.06.20-194421/https://www.trialsitenews.com/a/what-the-leaked-ema-emails-docs-reveal-major-concerns-with-pfizer-c-19-vaccine-batch-integrity-and-the-race-to-authorise-cdda0ba2>



Sonia Elia

Autore su Trial Site News | Giornalista investigativo e conduttore televisivo

giugno 20, 2022, 15:00

Articolo di opinione

Trial Site News ha recentemente esaminato le e-mail interne trapelate dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e il rapporto dell'incontro tra l'agenzia e Pfizer. L'EMA sovrintende alla valutazione e alla supervisione dei medicinali per l'Unione Europea. Come altri organismi sanitari regolatori, la sua responsabilità principale è

quella di proteggere e promuovere la salute pubblica. Istantanee della corrispondenza e-mail interna dell'EMA; una presentazione PowerPoint del 26 novembre 2020 da un incontro cruciale tra Pfizer e l'agenzia, nonché un rapporto Pfizer riservato di 43 pagine sono stati forniti da una fonte anonima a causa della loro fiducia nell'impegno di *Trial Site* verso la trasparenza, l'accessibilità e la responsabilità in promozione di un settore della ricerca biomedica altamente etico, incentrato sulla qualità e incentrato sulla salute pubblica.

Le agenzie di regolamentazione, come l'EMA, la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) del Regno Unito, sono istituite per prendere decisioni basate sul miglioramento del pubblico. Tuttavia, le influenze esterne come la pressione politica o dei media non devono essere un fattore trainante nel loro processo decisionale, quando si tratta di condizioni pandemiche e dell'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio dei vaccini Covid-19 (in particolare per l'mRNA- vaccini prodotti da Pfizer-BioNTech e Moderna), sembra che quest'ultima abbia avuto la meglio.

Il periodo di tempo della corrispondenza e-mail in questione va dal 10 al 25 novembre 2020, poche settimane prima che l'EMA concedesse la CMA (autorizzazione condizionata all'immissione in commercio) per il vaccino Pfizer-BioNTech Covid-19 il 21 dicembre [2020](#) . La FDA ha concesso l'EUA (autorizzazione all'uso di emergenza) per questo vaccino l'11 dicembre, mentre l'MHRA è arrivata per prima al traguardo il 2 dicembre. Qui questo autore usa il termine "traguardo", poiché le e-mail rivelano un intenso, quasi competitivo -come la fretta di autorizzare i vaccini contro il Covid-19, il più rapidamente possibile. Comprensibilmente, all'epoca il mondo era in preda a una pandemia, per cui vi era un immenso impulso ad autorizzare un vaccino per proteggere le persone dal nuovo coronavirus.

La corsa negli Stati Uniti

In una e-mail di [Marco Cavaleri](#) , all'epoca responsabile della strategia per le minacce sanitarie biologiche e i vaccini dell'EMA, comunicava con urgenza come la FDA statunitense "si precipiterà nell'EUA".

Cavaleri Marco

Mon 11/16/2020 12:34 PM

Inbox

FDA has a call with MHRA in 3 hours to discuss Biontech CMC aspects

FDA still unclear and not so easy for them to be faster than Xmas, but

Marco

Cavaleri si riferisce al fatto che questa "corsa" è stata "spinta con forza da Azar e dal governo degli Stati Uniti". Sotto l'amministrazione Trump, Alex Azar, ex dirigente farmaceutico, è stato Segretario della sanità e dei servizi umani (HHS) degli Stati Uniti dal 2018 al 2021. La FDA è un'agenzia che rientra direttamente nell'HHS.

Vale la pena notare che quando Azar era ex presidente della Lilly USA LLC, una divisione di Eli Lilly, i prezzi dei farmaci salirono alle stelle sotto la sua guida. L'azienda farmaceutica è stata anche coinvolta in un'azione legale collettiva sotto il suo mandato in cui è stata accusata di sfruttare il sistema di prezzo dei farmaci per aumentare i profitti del suo farmaco insulinico. Naturalmente, ciò non significa necessariamente che questo dirigente fosse in qualche modo complice, ma il tempismo è degno di nota.

L'e-mail di Cavaleri parla di come la politica (e il governo degli Stati Uniti) stesse guidando il processo di regolamentazione della FDA, assicurandosi che procedesse a "[velocità di curvatura](#)". E, naturalmente, a questo proposito, [l'operazione Warp Speed di Trump](#) mirava a garantire che tutti i record di sviluppo del vaccino venissero distrutti. Le intenzioni erano senza dubbio buone visto lo scoppio della peggiore pandemia dell'ultimo secolo.

Tuttavia, al di là dell'Atlantico, in Europa, la tensione tra gli enti regolatori è aumentata man mano che la pressione per accelerare le scadenze ha reso tesa l'aria e l'umore generale: la pressione e l'ansia erano palpabili negli scambi di e-mail esaminati.

Sono emerse persone di elevata integrità e chiarezza riguardo ai loro ruoli e impegni come amministratori della salute pubblica. Ad esempio, un individuo ha dimostrato una preoccupazione palpabile per i tempi accelerati per garantire il rispetto della “scadenza” per l’autorizzazione del vaccino a scapito di una solida valutazione. Si trattava di Noel Wathion, all'epoca vicedirettore esecutivo dell'EMA, ma [da allora in pensione](#) . Questo funzionario dell'EMA ha sottolineato in modo importante: *"Stiamo accelerando il più possibile, ma dobbiamo anche assicurarci che la nostra valutazione scientifica sia quanto più solida possibile". Non dimentichiamo la responsabilità legata alla raccomandazione alla CE di concedere una CMA.'*

From: Wathion Noel

Sent: Sunday, 22 November 2020 17:19

To: SOLOMON Olga (SANTE) <Olga.Solomon@ec.europa.eu>; Boone Hilde <Hilde.Boone@ema.europa.eu>; Cavaleri Marco <Marco.Cavaleri@ema.europa.eu>
Cc: RYS Andrzej Jan (SANTE) <Andrzej.RYS@ec.europa.eu>; SCHMIDT Florian (SANTE) <Florian.SCHMIDT@ec.europa.eu>; Cooke Emer <Emer.Cooke@ema.europa.eu>
Subject: RE: Covid vaccines: information flow in the coming weeks

Dear Olga,

Of course we can discuss on Monday how to best provide updates to the EC on real time developments for these first vaccines. Let's see how to best achieve this.

Three comments I would like to make in addition:

- The likelihood that FDA (and also MHRA) will issue an EUA before a CMA is granted is extremely high. So we have to prepare for this. Certainly the lay public and the media will not understand the nuance...for them an "authorisation" is an authorisation. We have options to address this going from damage limitation to proactive expectation management. We have to choose which option is the best taking into account the exact circumstances.
- We are speeding up as much as possible but we also need to make sure that our scientific assessment is as robust as possible. Let's not forget the responsibility/ accountability attached to the recommendation to the EC to grant a CMA. And we need the (Co)-Rapps' and the CHMP support for achieving this. Without them it will not happen.
- The fact that the company now suddenly wants to get a full MA instead of a CMA may even make things more challenging...

Kind regards,

Noel

Classified as confidential by the European Medicines Agency

Wathion presuppone che l'EUA della FDA (e dell'MHRA) venga emesso prima che l'EMA conceda il proprio CMA, il che si è rivelato corretto. Ciò che è interessante è la sua preoccupazione di affrontare la "*limitazione del danno*" derivante dal probabile esito dell'EMA che finirebbe ultima in questa corsa normativa e il suo timore che ciò porterebbe l'opinione pubblica e i media a rivoltarsi contro l'agenzia. La velocità sembra aver superato le preoccupazioni sulla qualità sulla base di un'attenta revisione di queste e-mail.

In un'e-mail del 19 novembre, Wathion rivela una TC (teleconferenza) "*piuttosto tesa*" con la commissaria europea (Ursula von der Leyen) che "*a volte è stata anche un po' spiacevole*". Ciò riflette la crescente pressione a cui è stato sottoposto il personale dell'EMA per rilasciare rapidamente la CMA a seguito di un EUA concesso dalla FDA/MHRA per il vaccino Pfizer-BioNTech. Von der Leyen è implicata come potenzialmente responsabile di questo clima di tensione con "*un ritardo di diverse settimane... non facilmente accettabile per la CE [Commissione europea]*".

All'inizio del 2022, [Trial Sites News](#) ha riferito di come von der Leyen sia stata coinvolta in uno scandalo quando un gruppo di eurodeputati indipendenti ha chiesto le sue dimissioni immediate e la piena divulgazione di una serie di messaggi di testo privati tra lei e l'amministratore delegato di Pfizer, Albert Bourla. Solo una piccola parte di questi testi fu mai divulgata. Tra quelli che lo erano, hanno rivelato che stava negoziando parti di un accordo sui vaccini a livello europeo, unilateralmente con Bourla tramite una serie di messaggi! Chiaramente i protocolli standard in Europa sono stati buttati dalla finestra a favore della convenienza e questo apparentemente era legato a una pressione competitiva unificata su tutte e tre le agenzie di regolamentazione.

Wathion mette a nudo le sue riflessioni dopo questo particolare TC, e scrive in modo scioccante come "*le ricadute politiche sembrano essere troppo elevate, anche se il livello "tecnico" degli Stati membri [Stati membri] potrebbe difendere un tale ritardo per raggiungere il risultato della revisione scientifica quanto più solida possibile*". In altre parole, la trasmissione continua della scienza è apparsa inizialmente come copertura per la politica.

-----Original Message-----

From: Wathion Noel <Noel.Wathion@ema.europa.eu>

Sent: Thursday, 19 November 2020 19:12

To: Cooke Emer <Emer.Cooke@ema.europa.eu>; Sweeney Fergus <Fergus.Sweeney@ema.europa.eu>
<Hilde.Boone@ema.europa.eu>; Dias Monica <Monica.Dias@ema.europa.eu>; Cavaleri Marco <Marco.Cavaleri@ema.europa.eu>

Subject: Some reflections after today's TC with the Commissioner

Dear all,

Since Alexis and Monica were no longer connected when we had our short discussion after today's TC with additional reflections.

As a minimum we can say that the TC was interesting, the atmosphere was rather tense, at times even being met, irrespective if such expectations are realistic or not.

The real added value of today's TC in my view is that we have more clarity now on what may not be easy for the FDA/ MHRA (under whatever form) and a CMA opinion issued by EMA. The political fall-out seems to be that the Commissioner could defend such a delay in order to make the outcome of the scientific review as robust as possible.

Although we know that whatever we do (speeding up the process to align as much as possible with the FDA in particular as regards CMC and safety) EMA will have a very big challenge addressing questions and criticisms in the case of a delay of several weeks.

Even if it can not be excluded now that at the end we are aligned with the FDA/MHRA (both in the outcome of this moment so we need to prepare for the worst case scenario. So how do we go from here? Are the fronts and be in the middle of the storm. And on who's support will we be able to count? I hope it will not be a surprise.

What can we do on top, without creating the perception that we are interfering outside our "technical" competence? A non-exhaustive list:

1. Explaining the EMA process and what it will deliver:

- A public event is organised on 11/12: I think we need to critically review if we will achieve what is needed in all aspects.

- Making better use of social media tools as referred to by Emer today: we urgently need a dedicated strategy to overcome enormous difficulties to cope with the high influx of (media) queries. Reaching out to a specialised audience.

2. Explaining the differences between US/U.K. EUA and CMA: although the general public and the media are not yet finalised this exercise which is currently ongoing ASAP, and then, more importantly, decide how to make the CMA process adapted as much as possible to the current pandemic situation: this exercise should be considered in my view.

3. Making the CMA process adapted as much as possible to the current pandemic situation: this exercise should be finalised for the Pfizer/BioNTech vaccine. Nevertheless I think we should finalise ASAP if only to demonstrate that we are not in the middle of the storm.

I hope these reflections can contribute to coming to a decision how to best address the important challenges.

KR,

Noel

Wathion sottolinea che un potenziale ritardo di diverse settimane per garantire "una solida garanzia in particolare per quanto riguarda CMC e sicurezza" incontrerà "critiche da varie parti", compresi i media, la Commissione europea (Commissione europea) e il Parlamento europeo (Parlamento europeo). Wathion parla del suo timore che se la scadenza "per allinearsi il più possibile ai tempi di "approvazione" da parte della FDA/MHRA" non verrà rispettata, saremo travolti su tutti i fronti e ci troveremo nel mezzo della tempesta. Tuttavia, questo potenziale ritardo sembrava

necessario "per rendere il risultato della revisione scientifica il più solido possibile". Ciò implica che la velocità a scapito della sicurezza era all'ordine del giorno per evitare "ricadute politiche". Chiaramente, è stata la politica a dettare il protocollo di autorizzazione del vaccino Covid-19, non la scienza.

Few highly confidential news after talking with FDA:

Pfizer:

- they need to sort out CMC aspects which will require a bit of time.
- They are in negotiation with Pfizer to postpone submission for EUA until end of NOV (planned NOV 21).
- Mature efficacy data will be ready likely beg of DEC (earlier than expected)
- FDA may target an AC 18 DEC for issuing EUA before end of the year
- we agreed to keep channels open and share views so to avoid misleading messages going through (Pfizer CEO lobbied Peter Marks telling him EMA wants the data earlier!!)
- we may discuss together with FDA (and HC) the CMC package once ready
- we concurred that a conclusion roughly at the same time, if at all possible, would be fantastic

Moderna:

- they plan to submit EUA application end of NOV and could follow a similar pattern or even faster as CMC seems to more straight forward
- for us this may take a bit longer but colleagues are pushing hard to compress review timeframe

Can tell you more at tomorrow's SG

Marco

Nell'e-mail di Marco sopra, il funzionario dell'EMA rivela che il CEO di Pfizer Albert Bourla ha "fatto pressioni" su Peter Marks, e questo potrebbe essere interpretato come molto controverso, dato che Marks è il direttore del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) presso la FDA . L'apparente accesso della Pfizer all'organismo di vigilanza federale solleva perlomeno interrogativi significativi, se non addirittura introduce la possibilità di inquietanti coinvolgimenti tra l'industria e un'agenzia federale scientifica presumibilmente indipendente.

Principali preoccupazioni per l'integrità tra i lotti di vaccino

Un'e-mail di Cavaleri (vedi sotto) rivela che all'epoca la FDA era a conoscenza di "alcuni problemi" associati alla CMC che dovevano essere risolti e che potrebbero "essere la parte difficile". CMC si riferisce a Chimica, Produzione e Controlli, nota anche come qualità farmaceutica, che copre varie procedure utilizzate per valutare e garantire la sicurezza e la coerenza tra i lotti di prodotti farmaceutici.

Cavaleri Marco

Tue 10/11/2020 14:00

Deleted Items

Thanks Irene

I just learned from FDA that there are some issues on CMC to be sorted out so I guess that if we can try to catch up would be good. I fear CMC will end up being the difficult bit

FDA may conclude on EUA by Xmas (not earlier); any chances we can issue CMA at the same time?

Marco

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Un'e-mail di Evdokia Korakianiti (un amministratore scientifico dell'EMA) spiega in modo più dettagliato quali fossero questi "problemi" e come fossero in realtà le principali preoccupazioni legate al vaccino Pfizer-BioNTech.

Korakianiti Evdokia

Mon 23/11/2020 10:38

Inbox

Dear Colleagues,

This email is for awareness and to flag an important comparability issue with the BioNTech vaccine that needs to be addressed prior to approval.

Issue: A significant difference in %RNA integrity / truncated species has been observed between the clinical batches (~ 78% mRNA integrity) based on which the Interim analysis was performed and the proposed commercial batches (~ 55%).

The company claims that the efficacy of the drug product is dependent on the expression of the delivered RNA, which requires a sufficiently intact RNA molecule. The root cause for the lower %RNA integrity at commercial batches has not yet been identified

Impact: The potential implications of this RNA integrity loss in commercial batches compared to clinical ones in terms of both safety and efficacy are yet to be defined. Whether or not the observed comparability issues could be a blocking point will depend on the relevance of these observations to safety and efficacy and the company will be requested to fully justify the lower %RNA integrity (and other differences noted).

Point for discussion will be whether the comparability issues can be solved only by Quality data (additional functional/ in vitro biological data + available non-clinical) or that further clinical data (bridging studies are/will be performed) will be needed. It is difficult to make any projections on this.

Way forward: This issue and other MO (but in our view not blocking to a potential approval) have been raised at ETF and are being discussed at BWP this week and in a meeting with FDA on Wednesday

With many thanks to Ton who's is the Quality specialist for this vaccine together with looking after the chemical elements

Best regards

Evdokia

In modo allarmante, sono state osservate differenze significative nei livelli di integrità dell'mRNA tra i lotti di vaccino commerciale (su larga scala) e quelli clinici (su piccola scala) di Pfizer-BioNTech. ' ~78% di integrità dell'mRNA' in quelli clinici e '~ 55% nei lotti commerciali proposti' con la 'causa principale' non ancora identificata. Le implicazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dovute a questa preoccupazione sono state annotate anche nell'e-mail "*ancora da definire*".

In un rapporto confidenziale della Pfizer, trapelato insieme alle e-mail dell'EMA, l'azienda afferma che secondo l'esperienza generale di Acuitas Therapeutics (l'azienda

biotecnologica che ha sviluppato la piattaforma di nanoparticelle lipidiche per il vaccino Pfizer e Moderna), " *una soglia minima è circa il 70%* (Vedi schermata qui sotto)

RNA molecules that are not fully encapsulated and protected by the LNP are inactive, as they are exposed to nucleases and further degradation after release. must be sufficiently intact to be successfully translated to the target protein. A minimum level of encapsulation efficiency needs to be achieved for a given system. This minimum threshold is approximately 70% based on Acuitas' general experience.

Poi a pagina 30 si legge: "*L'efficacia del prodotto dipende dall'espressione dell'RNA rilasciato, che richiede una molecola di RNA sufficientemente intatta*". (Vedi schermata qui sotto)

3.2.P.2.2.3.4.1. RNA Integrity

The RNA integrity of BNT162b2 drug product samples is assessed using a capillary electrophoresis-based (CGE) method, also called the Fragment Analyzer (FA), which separates components based on the differential migration of RNA of different sizes in an applied electric field. In contrast to drug substance sample analysis, RNA integrity of drug product is analyzed following disruption of the LNP in detergent and ethanol. Under denaturing conditions, the RNA is expected to unfold and migrate through the gel as a function of length and size, toward the anode. An intercalating dye binds to RNA associated fragments during migration allowing for fluorescence detection. All peaks that migrate prior to or after the main peak are integrated separately and will contribute to the overall RNA integrity percent, ie. intact RNA. The efficacy of the product is dependent on the expression of the delivered RNA, which requires a sufficiently intact RNA molecule.

Questa frase esatta "*richiede una molecola di RNA sufficientemente intatta*" è stata usata nell'e-mail del membro dello staff dell'EMA, Evdokia Korakianiti, che ho incluso sopra, inviata il 23 novembre 2020: ora probabilmente sappiamo da dove Korakianiti ha fatto riferimento a questa frase.

Per i lotti commerciali (che sarebbero stati distribuiti in tutto il mondo) avere un livello così significativamente più basso di integrità dell'mRNA (molecola di RNA intatta) è molto preoccupante dato il suo legame intrinseco con l'efficacia e la potenziale sicurezza del prodotto.

Il giorno successivo Veronika Jekerle, responsabile dell'ufficio qualità della farmacia, scrive a Evdokia (vedi sotto).

From: Jekerle Veronika <Veronika.Jekerle@ema.europa.eu>

Sent: 24 November 2020 12:02

To: Korakianiti Evdokia <Evdokia.Korakianiti@ema.europa.eu>

Cc: Facchini Claudio <claudio.facchini@ema.europa.eu>; Moseley Jane <Jane.Moseley@ema.europa.eu>; van der Stappen Ton <ton.vanderstappen@ema.europa.eu>; Dooley Brian <Brian.Dooley@ema.europa.eu>; Rager Irene <Irene.Rager@ema.europa.eu>; Seguin Vanessa <Vanessa.Seguin@ema.europa.eu>

Subject: update from BWP meeting on BioNTech

Dear Evdokia,

The BWP has just discussed the BioNTech BWP and below you will find the main conclusions:

The Dossier is generally of good quality considering the speed in development and compilation.

- 3 major objections are agreed:

- **MO1:** GMP distant assessments for US manufacturing sites (Note: Distance assessment on the Wyeth, Andover site (DS, QC DS, QC DP) and on the Pfizer, Chesterfield site (QC DS, QC DP) are ongoing → interim reports expected 11 Dec 2020, MO reworded to allow statement of GMP)
- **MO2:** Differences in the level of mRNA integrity; comparability between clinical and commercial material, DS and DP is questioned (Note: root cause analysis ongoing on 2 additional PPQ batches manufactured with a slightly adjusted process – waiting for results, if RNA integrity is improved back to initial levels this could be accepted / characterisation data requested to understand protein variability from mRNA fragments → potential impact on safety).
- **MO3:** Pending PPQ-batches for DP: comparability, process validation and stability (Note: as above: 2 PPQ batches manufactured and currently undergoing testing).
- Note that full information on two novel excipients (lipid in the nanoparticles) is not yet provided. This data is expected in the next CMC wave.

Conclusions: a number of major concerns remain that impact the benefit/risk of the vaccine (efficacy/safety) most notably the comparability issue around % mRNA integrity. These concerns are shared by most member states. **An approval by the end of the year could potentially be possible, if these concerns + GMP will be resolved.** Any remaining Quality issues will need to be considered in the context of overall B/R (& could potentially be addressed via specific obligations/Annex II conditions/recommendations).

The BWP report reflecting these conclusions is undergoing written adoption today.

With thanks to Ton, Brian and Claudio,

Kind regards,

Veronika

Veronika Jekerle, PhD

Head of Pharmaceutical Quality Office

Quality and Safety of Medicines

La differenza nel livello di integrità dell'mRNA è stata nuovamente segnalata come una delle principali preoccupazioni " *condivisa dalla maggior parte degli Stati membri*" e il

suo " *potenziale impatto sulla sicurezza*". Jekerle sottolinea in grassetto: " ***Un'approvazione entro la fine dell'anno potrebbe essere potenzialmente possibile, se queste preoccupazioni + GMP saranno risolte***".

Ciò fa sorgere la domanda critica: come sono state risolte tutte queste preoccupazioni quando la CMA è stata concessa solo poche settimane dopo, il 21 dicembre? Un possibile modo in cui è stato risolto è spiegato più avanti in questo rapporto.

Contrariamente alle preoccupazioni di alcuni altri funzionari dell'EMA, Marco Cavaleri scrive più o meno nello stesso periodo nella seguente email (vedi sotto) che il contenuto di mRNA non è una delle principali preoccupazioni, secondo la FDA- " *la questione del contenuto di mRNA non percepito come maggiore*." Afferma inoltre in modo scioccante: " *non è chiaro se le ispezioni GCP siano mai state effettuate*". Questa rivelazione è molto preoccupante dato che GCP si riferisce alla Buona Pratica Clinica, che è " *uno standard internazionale di qualità etica e scientifica per progettare, condurre, registrare e riferire studi che coinvolgono la partecipazione di soggetti umani*".

Ciò che è ancora più allarmante è la sua seguente dichiarazione: " *nessun interesse importante da parte della FDA*". Ciò sembra rivelare l'apparente mancanza di preoccupazione o addirittura interesse da parte dell'agenzia di regolamentazione sul completamento delle ispezioni GCP, nel contesto degli studi clinici di Pfizer, su cui la FDA ha fatto affidamento per concedere l'EUA per il vaccino Pfizer-BioNTech. In uno dei precedenti rapporti investigativi di questo autore per [Trial Site News](#), abbiamo notato che la FDA ha ispezionato solo l'1% dei siti di sperimentazione della Pfizer.

Cavaleri Marco

Mon 23/11/2020 16:14

Deleted Items

An update from FDA:

Pfizer/Biontech:

Advisory committee on 10 December and opinion for EUA likely one week later.

CMC issues would affect authorisation but not EUA. In any case, the issue on the content not perceived as major. Gaps are around comparability and process valid drug substance.

For EUA, commercial lots will be used but maybe also clinical lots (to be confirmed)

Unclear if GCP inspections ever done (TBC), but no major interest from FDA

Moderna:

Advisory committee on 17 December for an EUA opinion by end of the year.

CMC seems more streamlined. Interim clinical report awaited

AZ:

FDA very sceptical on data from the ongoing studies outside US and data are indeed puzzling as released today. They are not encouraging any submission for EUA at the moment.

We may go first on this one, but it would still take a bit longer even in the best case scenario

Marco

Classified as internal/recipients only by the European Medicines Agency

Ulteriori informazioni dannose vengono rivelate (vedi screenshot sotto) quando diverse agenzie di regolamentazione: Health Canada (HC), EMA, MHRA e FDA sono tutte a conoscenza del problema con la percentuale di integrità dell'mRNA, ma FDA e Health Canada avanzano un'affermazione infondata secondo cui "preoccupa la sicurezza" associato. Sono più una preoccupazione teorica.'

From: Jekerle Veronika <Veronika.Jekerle@ema.europa.eu>

Sent: 25 November 2020 16:28

To: Korakianiti Evdokia <Evdokia.Korakianiti@ema.europa.eu>; Prilla Stefanie <Stefanie.Prilla@ema.europa.eu>; Nolte Alexis <Alexis.Nolte@ema.europa.eu>

Subject: RE: Ad-hoc MLT minutes for comment by 16:30 today

Dear Evdokia,

Please see the additional points resulting from the TC with FDA we just had:

FDA shared with us the following information:

- FDA have received 7 commercial DS and 6 additional DP lots (2 additional GMP EU hasn't received yet). The latest lots indicate that %intact RNA are back at around 75%, which leaves us cautiously optimistic that additional data could address the concerns.

- FDA and Health Canada indicated that the safety concerns associated with variability of mRNA/protein are more of a theoretical concern as 5' capped intact species appear to be comparable (which equates to fully functional mRNA)

- FDA/HC/EMA agreed that alignment on specifications % mRNA integrity are key to avoid that one region gets all the suboptimal material (in particular a concern for Health Canada), specifications should be clinically qualified

- FDA mentioned an amendment of the CT protocol to compare immunogenicity of 2 material; however unclear whether patients have received these doses yet. This would be valuable to bring clinical bridge in the range of the specs for % of mRNA. This is very likely to not be available though before end of the year.

- FDA indicated that for a full BLA they would require 3 PPQ lots each for DP and DS.

- Applicant has shared with FDA and us/MHRA only today an issue with visible particles in the DP (appears to be lipid nanoparticle components). FDA has posed questions on this issue. Applicant, we will also FU on this issue.

Kind regards,

Veronika

Health Canada sembra quindi contraddirsi perché in seguito viene descritta come particolarmente preoccupata per una regione che riceve "tutto il materiale non ottimale". Ovviamente non voleva essere quella regione.

Incredibilmente, la fine dell'e-mail rivela che "il richiedente [Pfizer] ha condiviso con la FDA e con noi [EMA]/MHRA solo oggi e il problema con le particelle visibili nel DP [prodotto farmaceutico] sembra essere costituito da componenti di nanoparticelle lipidiche."

Ciò è molto preoccupante poiché questo importante problema è stato reso noto alle tre principali agenzie di regolamentazione il 25 novembre, solo poche settimane prima che l'EMA concedesse il CMA e la FDA concedesse l'EUA per il vaccino Pfizer. In modo allarmante, sono passati solo pochi giorni prima che l'MHRA concedesse l'autorizzazione nel Regno Unito il 2 dicembre 2020. L'ipotesi di Veronika secondo cui le " *particelle visibili*" potrebbero essere LNP (nanoparticelle lipidiche) è difficile da accettare dato che le nanoparticelle non sono visibili a occhio nudo. Erano evidenti altre anomalie, ma probabilmente si trattava ancora di uno sforzo storico in termini di velocità di sviluppo del vaccino. Sembra chiaro tuttavia era necessario ancora un po' di tempo.

Come è stata apparentemente risolta la percentuale di integrità dell'mRNA

La discrepanza tra i lotti sembra essere stata risolta quando viene menzionato che *"gli ultimi lotti [ricevuti dalla FDA] indicano che la percentuale di RNA intatto è tornata intorno al 70-75%"*.

Tuttavia, in un rapporto trapelato di un incontro con Pfizer e l'EMA il 26 novembre 2020, un giorno dopo l'e-mail di Veronika, si rivela in modo scioccante che la specifica di integrità dell'RNA è stata rivista fino a $\geq 50\%$ per la durata di conservazione del prodotto farmaceutico, significativamente inferiore rispetto alla soglia minima del 70% prevista da Acuitas Therapeutics e alla media del 78% dei lotti clinici. È stato questo il modo dell'EMA (e potenzialmente della FDA/MHRA/HC) di "risolvere" il problema per garantire *"un'approvazione entro la fine dell'anno"* ?

Major Objection #2 (Comparability)

2. Comparability between clinical and commercial material has not yet been demonstrated due to uncertainties about consistency of product quality and hence uncertainties as regards product efficacy of the commercial product. Significant differences between batches manufactured under 1 and 2 are observed for the CQA mRNA integrity. In addition, the characterisation of BN is currently not found acceptable in relation to this quality attribute. This is especially important that the current DS and DP acceptance criteria allows for up to 50% fragmented species. The dossier should be updated with additional characterisation data on mRNA integrity in section 3.2.S.2 (comparability) and 3.2.S.3 of the dossier.

Response:

A comprehensive drug substance comparability study was performed and summarized in response 1, which includes updated data in 3.2.S.2.6. In addition, we are revising the RNA integrity specification for the substance to $\geq 60\%$, drug product release to $\geq 55\%$, and drug product shelf life to $\geq 50\%$. The manufacturer agrees to update the 3.2.S.3 section with additional characterization data concurrent with the release of primary/working reference material.

Confidential

Si parla di " *incertezze sulla coerenza della qualità del prodotto e quindi **incertezza per quanto riguarda la sicurezza del prodotto e l'efficacia del prodotto commerciale***". Tuttavia, è sconcertante come l'abbassamento delle specifiche di integrità dell'RNA possa porre rimedio a questa importante obiezione.

In un'altra diapositiva il manifatturatore afferma: "*Le specie di RNA troncate [accorciate] e modificate dovrebbero essere considerate impurità legate al prodotto*". Ciò conferma che queste specie di mRNA accorciate che abbassavano il livello di integrità% dell'mRNA sono state classificate come impurità. Un'altra preoccupazione allarmante derivante da queste impurità è segnalata: "*dovrebbe essere affrontata la **possibilità che proteine tradotte diverse dalla proteina spike prevista (S1 S2) risultino da specie di mRNA troncate e/o modificate***". (Vedi schermata qui sotto)

Major Objection #2 (Comparability)

- a.) Truncated and modified RNA species should be regarded as product-related impurities. Even methods, namely agarose gel electrophoresis and capillary gel electrophoresis (CGE), have been used to determine RNA integrity of BNT162b2 DS, no characterisation data on truncated forms is present. Data obtained on RNA integrity by CGE and agarose gels should be included in the characterisation section (3.2.S.3). The truncated forms should be sufficiently characterised, i.e. they should be described and discussed if the fragmented species are expected to be similar between batches. In a possibility of translated proteins other than the intended spike protein (S1S2), resulting from truncated and modified mRNA species should be addressed and relevant protein characterization data for product species should be provided, if available.

Response:

- Fragments have been observed in all toxicology, clinical, and representative commercial supply drug substance for Process 1 and Process 2
 - Expected product impurity from incomplete in vitro transcription and are confirmed to be RNA
 - Most abundant fragment species are 1500-3500 nucleotides in length
 - Extensive oligonucleotide mapping data are provided in the revised 3.2.S.2.6 comparability – no significant differences observed
- Fragmented species observed by CGE are expected to be comprised of truncated transcripts that include the 5' region of BNT162b2 but lack the 3' region and poly(A) tail

Confidential

Le prove contenute in questo rapporto confermano che gli organismi di regolamentazione come FDA, MHRA, EMA e Health Canada erano a conoscenza delle differenze nei lotti, per quanto riguarda la percentuale di integrità dell'mRNA e per questo motivo l'effetto su "sicurezza ed efficacia" era sconosciuto. Il rapporto trapelato sulla riunione Pfizer/EMA solleva preoccupazioni materiali presupponendo che il problema sia stato risolto semplicemente abbassando le specifiche di integrità dell'RNA. In altre parole, forse non è mai stato risolto.

Un sito Web particolare che ha attirato molta attenzione di recente, che parla della differenza tra i lotti è [howbadismybatch.com](https://www.howbadismybatch.com). Si tratta di un database completo con analisi sui "codici dei lotti e decessi, disabilità e malattie associate ai vaccini Covid 19". Inserendo il numero di lotto di uno qualsiasi dei vaccini Covid-19, viene indicata la frequenza degli eventi avversi segnalati associati a quel lotto.

Ho parlato con Sasha Latypova, che conduce studi clinici da oltre 25 anni e possiede la propria azienda biotecnologica, per chiedere la sua opinione esperta sui documenti trapelati. Ha affermato: "La mancanza di integrità dell'mRNA e la presenza di

frammenti insoliti di RNA nei lotti del prodotto Pfizer sono stati identificati come una "obiezione principale" - un segnale di allarme normativo formale, considerato un'impurità del prodotto e sarebbe stato un ostacolo per qualsiasi farmaco normale. processo di approvazione. Come minimo, era necessario un ulteriore studio clinico "ponte" per valutare gli effetti clinici, la cui progettazione e conduzione adeguata avrebbe richiesto mesi. Il panico ha prevalso sull'integrità scientifica ed è stato adottato uno standard di accettazione dei lotti arbitrariamente abbassato per rispettare una scadenza motivata politicamente. Ad oggi, questo problema rimane irrisolto e potrebbe essere la causa di fondo dell'enorme variazione nei tassi di eventi avversi e decessi osservati per diversi numeri di lotto di produzione nel CDC VAERS e in altri database. '

Latypova ha fatto un riferimento appropriato al destino del Titanic, facendo un paragone con il modo in cui gli organismi di regolamentazione hanno condotto il loro processo "a velocità di curvatura" di autorizzazione dei vaccini Covid-19. Il capitano del Titanic, Edward J. Smith, mirava a migliorare il tempo di traversata di un'altra nave, il che significava che la nave stava viaggiando troppo velocemente, in acque note per avere ghiaccio. Ciò lo ha portato a una collisione fatale con un iceberg e il resto è storia.

Alla luce delle prove incluse in questo rapporto e del fatto che il vaccino Pfizer-BioNTech contro il Covid-19 è uno dei prodotti più redditizi della storia (l'anno scorso Pfizer ha realizzato vendite per 37 miliardi di dollari [con](#) previsioni per il 2022 pari a 32 miliardi di dollari), questo autore si sforza di aprire una discussione su alcune questioni vitali che devono essere affrontate dalle agenzie di regolamentazione coinvolte, da Pfizer e dalla comunità medico-scientifica:

Quali sono le implicazioni in termini di sicurezza ed efficacia di un'integrità dell'mRNA significativamente ridotta (derivante da mRNA troncato e modificato) nei lotti commerciali di questo vaccino?

Quali sono esattamente le particelle visibili osservate nel DP (prodotto farmaceutico) che Pfizer ha condiviso all'ultimo minuto con EMA, FDA e MHRA e quali sono le sue implicazioni in termini di sicurezza ed efficacia?

Le risposte a queste domande sono di grande importanza pubblica.

Trial Site News ha recentemente esaminato le e-mail interne trapelate dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e il rapporto dell'incontro tra l'agenzia e Pfizer. L'EMA sovrintende alla valutazione e alla supervisione dei medicinali per l'Unione Europea. Come altri organismi sanitari regolatori, la sua responsabilità principale è quella di proteggere e promuovere la salute pubblica. Istantanee della corrispondenza e-mail interna dell'EMA; una presentazione PowerPoint del 26 novembre 2020 da un incontro cruciale tra Pfizer e l'agenzia, nonché un rapporto Pfizer riservato di 43 pagine sono stati forniti da una fonte anonima a causa della loro fiducia nell'impegno di *Trial Site* verso la trasparenza, l'accessibilità e la responsabilità in promozione di un settore della ricerca biomedica altamente etico, incentrato sulla qualità e incentrato sulla salute pubblica.

Le agenzie di regolamentazione, come l'EMA, la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) del Regno Unito, sono istituite per prendere decisioni basate sul miglioramento del pubblico. Tuttavia, le influenze esterne come la pressione politica o dei media non devono essere un fattore trainante nel loro processo decisionale, quando si tratta di condizioni pandemiche e dell'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio dei vaccini Covid-19 (in particolare per l'mRNA- vaccini prodotti da Pfizer-BioNTech e Moderna), sembra che quest'ultima abbia avuto la meglio.