

E-Mails der EMA enthüllen Bedenken bezüglich der Chargenintegrität des Pfizer-Impfstoffs



Von *Sonia Elijah / Trial Site News*

Trial Site News konnte kürzlich durchgesickerte interne E-Mails der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und Sitzungsberichte zwischen der Agentur und Pfizer einsehen. Die EMA beaufsichtigt die Bewertung und Überwachung von Arzneimitteln in der Europäischen Union. Wie andere Gesundheitsbehörden ist sie in erster Linie für den Schutz und die Förderung der öffentlichen Gesundheit zuständig. Auszüge aus der internen E-Mail-Korrespondenz der EMA, eine PowerPoint-Präsentation vom 26. November 2020 von einem entscheidenden Treffen zwischen Pfizer und der Behörde sowie ein vertraulicher 43-seitiger Bericht von Pfizer wurden uns von einer anonymen Quelle zur Verfügung gestellt, weil sie dem Engagement von *Trial Site* für Transparenz, Zugänglichkeit und Rechenschaftspflicht zur Förderung einer hochgradig ethischen, qualitätsorientierten und auf die öffentliche Gesundheit ausgerichteten biomedizinischen Forschungsindustrie vertraut.

Aufsichtsbehörden wie die EMA, die Food and Drug Administration (FDA) in den USA und die britische Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) haben den Auftrag, Entscheidungen zum Wohle der Öffentlichkeit zu treffen. Äußere Einflüsse wie politischer oder medialer Druck sollen bei der Entscheidungsfindung keine Rolle spielen. Als es jedoch um die Pandemiebedingungen und die beschleunigte bedingte Zulassung der Corona-Impfstoffe (insbesondere für die von Pfizer-BioNTech und [Moderna](#) hergestellten mRNA-basierten Impfstoffe) ging, schien letzteres den Ausschlag zu geben.

Der Zeitraum der fraglichen E-Mail-Korrespondenz erstreckt sich vom 10. bis 25. November 2020, also nur wenige Wochen, bevor die EMA [am 21. Dezember 2020](#) die CMA (bedingte Marktzulassung) für den Pfizer-BioNTech-Impfstoff erteilte. Die FDA erteilte die EUA (Emergency Use Authorisation, Notfallzulassung) für diesen Impfstoff am 11. Dezember, während die MHRA am 2. Dezember als



erste die Ziellinie erreichte. Die Autorin verwendet hier den Begriff "Ziellinie", da die E-Mails einen intensiven, fast wettbewerbsähnlichen Wettlauf um die schnellstmögliche Zulassung der Corona-Impfstoffe erkennen lassen. Bekanntermaßen wurde die Welt zu dieser Zeit von einer Pandemie heimgesucht, so dass die Zulassung eines Impfstoffs zum Schutz vor dem neuartigen Coronavirus mit großem Nachdruck vorangetrieben wurde.



Der Wettlauf um die Notfallzulassung

In einer E-Mail von [Marco Cavaleri](#), dem damaligen Leiter der Abteilung für biologische Gesundheitsbedrohungen und Impfstoffstrategie der EMA, wurde mit Nachdruck mitgeteilt, dass die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA "im Begriff ist, sich mit der Notfallzulassung zu beeilen".

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

Cavaleri Marco

Mon 11/16/2020 12:34 PM

Inbox

FDA has a call with MHRA in 3 hours to discuss Biontech CMC aspects. They are going to rush into EUA. FDA still unclear and not so easy for them to be faster than Xmas, but pushed hard by Azar and US GOV
Marco

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

Cavaleri verweist darauf, dass diese "Eile" "von Azar und der US-Regierung stark vorangetrieben" wurde. Unter der Trump-Regierung war der ehemalige Pharmamanager Alex Azar von 2018 bis 2021 Minister für Gesundheit und humane Angelegenheiten (HHS) der Vereinigten Staaten. Die FDA ist eine Behörde, die direkt dem HHS unterstellt ist.

Interessanterweise sind die Arzneimittelpreise unter Azars Führung als ehemaliger Präsident von Lilly USA LLC, einer Abteilung von Eli Lilly, in die Höhe geschossen. Während seiner Amtszeit war das Pharmaunternehmen auch in eine Sammelklage verwickelt, in der es beschuldigt wurde, das Arzneimittelpreissystem auszunutzen, um die Gewinne für sein Insulinpräparat zu steigern. Das bedeutet natürlich nicht unbedingt, dass diese Führungskraft in irgendeiner Weise mitschuldig war, doch der Zeitpunkt ist bemerkenswert.

Cavaleris E-Mail macht deutlich, wie sehr die Politik (und die US-Regierung) den Regulierungsprozess der FDA vorantreibt und dafür sorgt, dass er in Windeseile ("[warp speed](#)") vonstatten geht. Und natürlich sollte [Trumps Operation Warp Speed](#) sicherstellen, dass alle Rekorde in der Impfstoffentwicklung gebrochen werden. Die Absichten waren angesichts des Ausbruchs der schlimmsten Pandemie des letzten Jahrhunderts zweifelsohne gut.

Jenseits des Atlantiks, in den europäischen Zulassungsbehörden, stieg jedoch die Spannung, da der Druck, die Fristen zu verkürzen, die Atmosphäre und die allgemeine Stimmung anspannte – der Druck und die Angst waren in den überprüften E-Mail-Wechseln deutlich zu spüren.

Personen mit hoher Integrität und Klarheit über ihre Rolle und Verpflichtungen als Verwalter der öffentlichen Gesundheit traten hervor. So zeigte sich beispielsweise eine Person spürbar besorgt angesichts des beschleunigten Zeitplans, der sicherstellen sollte, dass die "Frist" für die Impfstoffzulassung auf Kosten einer soliden Bewertung eingehalten werden würde. Es handelte sich um Noel Wathion, den damaligen stellvertretenden Exekutivdirektor der EMA, der inzwischen [in den Ruhestand](#) getreten ist. Dieser EMA-Beamte wies mit Nachdruck darauf hin:



“Wir beschleunigen das Verfahren so weit wie möglich, aber wir müssen auch sicherstellen, dass unsere wissenschaftliche Bewertung so solide wie möglich ist. Wir dürfen nicht vergessen, dass die Empfehlung an die Europäische Kommission, eine CMA zu erteilen, mit Verantwortung und Rechenschaftspflicht verbunden ist“.

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's 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 geht davon aus, dass die Notfallzulassung der FDA (und der MHRA) erteilt werden würde, bevor die EMA ihre eigene CMA erteilt, was sich als richtig herausstellte. Interessant ist seine Sorge um die “Schadensbegrenzung”, die sich aus dem wahrscheinlichen Ergebnis ergibt, dass die EMA in diesem regulatorischen Wettlauf das Schlusslicht bildet, und seine Befürchtung, dass sich dadurch die öffentliche Meinung und die Medien gegen die Behörde wenden würden. Eine sorgfältige Durchsicht dieser E-Mails zeigt, dass Schnelligkeit offenbar wichtiger war als die Qualität.



In einer E-Mail vom 19. November berichtet Wathion von einer "ziemlich angespannten" Telefonkonferenz mit der Kommissionspräsidentin (Ursula von der Leyen), die "manchmal sogar etwas unangenehm" war. Darin spiegelt sich der wachsende Druck wider, unter dem die EMA-Mitarbeiter standen, um nach der von der FDA/MHRA erteilten Notfallzulassung für den Impfstoff von Pfizer-BioNTech rasch eine CMA zu erteilen. Von der Leyen ist möglicherweise für dieses angespannte Umfeld verantwortlich, da "eine Verzögerung von mehreren Wochen ... für die EK nicht ohne weiteres akzeptabel ist".

Anfang 2022 [berichtete Trial Sites News](#), wie von der Leyen in einen Skandal verwickelt wurde, als eine Gruppe unabhängiger Europaabgeordneter ihren sofortigen Rücktritt und die vollständige Offenlegung einer Reihe privater Textnachrichten zwischen ihr und dem CEO von Pfizer Albert Bourla forderte. Nur ein kleiner Teil dieser Texte wurde jemals veröffentlicht. Diese enthüllten, dass sie Teile eines europaweiten Impfstoffabkommens einseitig mit Bourla über eine Reihe von SMS verhandelte! Offensichtlich wurden die Standardprotokolle in Europa zugunsten der Zweckmäßigkeit über den Haufen geworfen, und dies war offenbar mit einem einheitlichen Wettbewerbsdruck auf alle drei Zulassungsbehörden verbunden.

Wathion legt seine Überlegungen nach dieser speziellen Telefonkonferenz offen und schreibt schockiert, dass "die politischen Auswirkungen zu groß zu sein scheinen, selbst wenn die 'technische' Ebene der Mitgliedstaaten eine solche Verzögerung verteidigen könnte, um das Ergebnis der wissenschaftlichen Überprüfung so solide wie möglich zu gestalten". Anders ausgedrückt: Die kontinuierliche Darstellung von Wissenschaft erschien zunächst als Deckmantel für die Politik.

-----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>; Nolte Alexis <Alexis.Nolte@ema.europa.eu>; Boone Hilde

<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 the Commissioner, a brief summary of what I already said together with some additional reflections.

As a minimum we can say that the TC was interesting, the atmosphere was rather tense, at times even a bit unpleasant, and provides a hint on what EMA may expect if the expectations are not 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 easily acceptable for the EC, ie a delay of several weeks between an authorisation granted by the FDA/ MHRA (under whatever form) and a CMA opinion issued by EMA. The political fall-out seems to be too high, even if the "technical" level at the MSs (as it was referred to by 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 "approval" timing by FDA/MHRA versus taking the time needed to have robust assurance in particular as regards CMC and safety) EMA will have a very big challenge addressing questions and criticism from various parties (EC, MSs at political level, EP, media, the general public) in 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 the scientific review and the timing), the opposite certainly can not be excluded at this moment so we need to prepare for the worst case scenario. So how do we go from here? Are the current measures enough? In my view, probably not. We will be overwhelmed from all 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 rhetorical question...

What can we do on top, without creating the perception that we are interfering outside our "technical" mandate?

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, taking into account the already brought forward date and the content related aspects.

- Making better use of social media tools as referred to by Emer today: we urgently need a dedicated strategy. However the resources in Comms are so stretched already that they have at this moment enormous difficulties to cope with the high influx of (media) queries. Reaching out to a specialist company to help out?

2. Explaining the differences between US/U.K. EUA and CMA: although the general public and the media will not (necessarily) understand the nuances between the 2 concepts we have to finalise this exercise which is currently ongoing ASAP, and then, more importantly, decide how to make best use of it. CMC responsibility and accountability are certainly elements to be considered in my view.

3. Making the CMA process adapted as much as possible to the current pandemic situation: this exercise is ongoing but (1) the time gained may be limited and (2) any changes may be too late for the Pfizer/BioNTech vaccine. Nevertheless I think we should finalise ASAP if only to demonstrate that we did our utmost.

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

KR,

Noel

Wathion weist darauf hin, dass eine mögliche Verzögerung von mehreren Wochen, um eine "solide Sicherheit insbesondere in Bezug auf CMC und Sicherheit" zu gewährleisten, auf "Kritik von verschiedenen Seiten" stoßen wird, einschließlich der Medien, der Europäischen Kommission und



des Europäischen Parlaments (EP). Wathion spricht von seiner Befürchtung, dass wir von allen Seiten überrannt werden und mitten im Sturm stehen, wenn die Frist nicht eingehalten werden kann, "um uns so weit wie möglich an den Zeitplan für die Zulassung durch die FDA/MHRA anzupassen". Diese potenzielle Verzögerung scheint jedoch notwendig zu sein, "um das Ergebnis der wissenschaftlichen Prüfung so robust wie möglich zu gestalten". Dies impliziert, dass Schnelligkeit auf Kosten der Sicherheit das Gebot der Stunde war, um "politische Konsequenzen" zu vermeiden. Offensichtlich diktierte die Politik das Zulassungsprotokoll für den Corona-Impfstoff, nicht die Wissenschaft.

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

In der obigen E-Mail von Marco enthüllt der EMA-Beamte, dass der Pfizer-CEO Albert Bourla bei Peter Marks "Lobbyarbeit" geleistet hat, was angesichts der Tatsache, dass Marks der Direktor des Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) bei der FDA ist, als höchst umstritten angesehen werden könnte. Der offensichtliche Zugriff von Pfizer auf die Bundesaufsichtsbehörde wirft zumindest erhebliche Fragen auf, wenn er nicht sogar die Möglichkeit beunruhigender Verwicklungen zwischen der Industrie und einer angeblich unabhängigen, wissenschaftlichen Bundesbehörde eröffnet.



Große Bedenken hinsichtlich der Integrität zwischen den Impfstoffchargen

Aus einer E-Mail von Cavaleri (siehe unten) geht hervor, dass die FDA zu diesem Zeitpunkt "einige Probleme" im Zusammenhang mit dem CMC kannte, die gelöst werden mussten und "am Ende der schwierige Teil sein könnten". CMC steht für Chemistry, Manufacturing and Controls (Chemie, Herstellung und Kontrollen), auch als pharmazeutische Qualität bezeichnet, und umfasst verschiedene Verfahren zur Bewertung und Gewährleistung der Sicherheit und Konsistenz zwischen den Chargen pharmazeutischer Produkte.

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

In einer E-Mail von Evdokia Korakianiti (wissenschaftliche Mitarbeiterin der EMA) wird näher erläutert, um welche "Probleme" es sich dabei handelte und dass es sich dabei in der Tat um erhebliche Bedenken im Zusammenhang mit dem Impfstoff von Pfizer und BioNTech handelte.



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 TC with FDA on Wednesday

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

Best regards

Evdokia

Alarmierenderweise wurden signifikante Unterschiede in der mRNA-Integrität zwischen den kommerziellen (Großmaßstab) und den klinischen Impfstoffchargen (Kleinmaßstab) von Pfizer-BioNTech festgestellt. Bei den klinischen Impfstoffchargen lag die mRNA-Integrität bei ca. 78%, bei den vorgeschlagenen kommerziellen Chargen bei ca. 55%, wobei die "Ursache" noch nicht ermittelt wurde. In der E-Mail wurde auch darauf hingewiesen, dass die Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit "noch zu definieren" seien.

In einem vertraulichen Pfizer-Bericht, der zusammen mit den EMA-E-Mails durchgesickert ist, gibt das Unternehmen an, dass nach den allgemeinen Erfahrungen von Acuitas Therapeutics (dem Biotech-Unternehmen, das die Lipid-Nanopartikel-Plattform für den Impfstoff von Pfizer und Moderna entwickelt hat) "ein Mindestwert bei etwa 70% liegt". (Siehe Abbildung unten)



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

Auf Seite 30 heißt es dann: Die Wirksamkeit des Produkts hängt von der Expression der gelieferten RNA ab, die ein ausreichend intaktes RNA-Molekül erfordert. (Siehe Abbildung unten)

3.2.P.2.2.3.4.1. RNA Integrity

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

PFIZER CONFIDENTIAL

Page 30

Genau diese Formulierung "erfordert ein hinreichend intaktes RNA-Molekül" wurde in der E-Mail von EMA-Mitarbeiterin Evdokia Korakianiti vom 23. November 2020 verwendet, die wir oben angeführt haben – jetzt wissen wir wahrscheinlich, worauf Korakianiti Bezug genommen hat.

Die Tatsache, dass die kommerziellen Chargen (die weltweit vertrieben werden sollten) einen so deutlich geringeren Grad an mRNA-Integrität (intaktes RNA-Molekül) aufweisen, ist angesichts des engen Zusammenhangs mit der Wirksamkeit und potenziellen Sicherheit des Produkts äußerst bedenklich.

Am nächsten Tag schreibt Veronika Jekerle, Leiterin des Pharmazeutischen Qualitätsbüros, an Evdokia (siehe unten).



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

Der Unterschied bei der Integrität der mRNA wurde erneut als großes Problem genannt, das “von den meisten Mitgliedstaaten geteilt wird” und “potenzielle Auswirkungen auf die Sicherheit” hat. Jekerle hebt fett hervor: **“Eine Zulassung bis Ende des Jahres könnte möglicherweise möglich sein, wenn diese Bedenken + GMP ausgeräumt werden.”**



Dies wirft die kritische Frage auf, wie all diese Bedenken ausgeräumt werden konnten, wenn die CMA nur wenige Wochen später, am 21. Dezember, erteilt wurde. Ein möglicher Lösungsansatz wird weiter unten in diesem Bericht erläutert.

Im Gegensatz zu den Bedenken einiger anderer EMA-Beamter schreibt Marco Cavaleri etwa zur gleichen Zeit in der folgenden E-Mail (siehe unten), dass der mRNA-Gehalt nach Ansicht der FDA kein großes Problem darstelle – “die Frage des mRNA-Gehalts wird nicht als wichtig angesehen”. Außerdem stellt er schockierenderweise fest, dass “unklar ist, ob jemals GCP-Inspektionen durchgeführt wurden”. Diese Enthüllung ist höchst besorgniserregend, denn GCP steht für Good Clinical Practise, einen internationalen ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsstandard für die Planung, Durchführung, Aufzeichnung und Berichterstattung von Studien, an denen Menschen teilnehmen.

Noch beunruhigender ist die folgende Aussage – “kein großes Interesse der FDA” -, die das offensichtliche Desinteresse der Aufsichtsbehörde an der Durchführung von GCP-Inspektionen im Zusammenhang mit den klinischen Studien von Pfizer offenbart, auf die sich die FDA bei der Erteilung der Notfallzulassung für den Impfstoff von Pfizer-BioNTech stützte. In einem der [früheren Enthüllungsberichte](#) dieser Autorin für *Trial Site News* haben wir festgestellt, dass die FDA nur 1% der Studienzentren von Pfizer inspiziert hat.

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 mRNA content not perceived as major. Gaps are around comparability and process validation for 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 quite puzzling as released today. They are not encouraging any submission for EUA at this stage

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



Zusätzliche erschütternde Informationen werden durch verschiedene Aufsichtsbehörden enthüllt (siehe Screenshot unten): Health Canada (HC), EMA, MHRA und FDA sind sich alle des Problems mit der prozentualen mRNA-Integrität bewusst, doch die FDA und Health Canada stellen die unbegründete Behauptung auf, dass "die damit verbundenen Sicherheitsbedenken eher theoretischer Natur sind".

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 lots which EU hasn't received yet). The latest lots indicate that %intact RNA are back at around 70 – 75%, which leaves us cautiously optimistic that additional data could address the issue
- FDA and Health Canada indicated that the safety concerns associated with variable species of mRNA/protein are more of a theoretical concern as 5' capped intact species appear to stay comparable (which equates to fully functional mRNA)
- FDA/HC/EMA agreed that alignment on specifications % mRNA integrity are key in order to avoid that one regions gets all the suboptimal material (in particular a concern by Health Canada), specifications should be clinically qualified
- FDA mentioned an amendment of the CT protocol to compare immunogenicity of process 1 and 2 material; however unclear whether patients have received these doses yet; this info would be valuable to bring clinical bridge in the range of the specs for % of mRNA integrity; 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 to applicant, we will also FU on this issue.

Kind regards,

Veronika

Health Canada scheint sich dann selbst zu widersprechen, denn später heißt es, man sei besonders besorgt darüber, dass eine Region "das gesamte suboptimale Material" erhalte. Offensichtlich wollte man diese Region nicht sein.

Schockierenderweise steht am Ende der E-Mail:

*"Der Antragsteller hat der FDA und uns /MHRA **erst heute** mitgeteilt, dass es sich bei den **sichtbaren Partikeln im DP** offenbar um Lipid-Nanopartikel-Komponenten handelt."*



Dies ist höchst besorgniserregend, da dieses wichtige Problem den drei wichtigsten Zulassungsbehörden am 25. November mitgeteilt wurde, nur wenige Wochen bevor die EMA die bedingte Zulassung und die FDA die Notfallzulassung für den Pfizer-Impfstoff erteilte. Erschreckenderweise geschah dies nur wenige Tage, bevor die MHRA die Zulassung im Vereinigten Königreich am 2. Dezember 2020 erteilte. Veronikas Vermutung, dass es sich bei den "sichtbaren Partikeln" um LNPs (Lipid-Nanopartikel) handeln könnte, ist nur schwer nachvollziehbar, da Nanopartikel mit dem bloßen Auge nicht sichtbar sind. Andere Abweichungen waren offensichtlich, dennoch war dies wahrscheinlich immer noch ein historischer Versuch in Bezug auf die Geschwindigkeit der Impfstoffentwicklung. Es scheint jedoch klar zu sein, dass etwas mehr Zeit benötigt wurde.



Wie die prozentuale mRNA-Integrität offenbar behoben wurde

Die Diskrepanz zwischen den Chargen scheint gelöst worden zu sein, denn es wird erwähnt, dass die "letzten Chargen darauf hindeuten, dass die Prozentzahl intakter RNA wieder bei 70-75% liegt".

In einem durchgesickerten Bericht über ein Treffen mit Pfizer und der EMA am 26. November 2020, einen Tag nach Veronikas E-Mail, wird jedoch schockierenderweise enthüllt, dass die Spezifikation für die RNA-Integrität auf $\geq 50\%$ für die Haltbarkeit des Arzneimittels herabgesetzt wurde, was deutlich unter dem von Acuitas Therapeutics geforderten Mindestwert von 70% und den durchschnittlichen 78% der klinischen Chargen liegt. War dies die Art und Weise, wie die EMA (und möglicherweise die FDA/MHRA/HC) das Problem "lösen" wollte, um "eine Zulassung bis Ende des Jahres" zu gewährleisten?

Major Objection #2 (Comparability)

2. Comparability between clinical and commercial material has not yet been demonstrated, which raises uncertainties about consistency of product quality and hence uncertainties as regards product safety and efficacy of the commercial product. Significant differences between batches manufactured by DS Process 1 and 2 are observed for the CQA mRNA integrity. In addition, the characterisation of BNT162b2 DS is currently not found acceptable in relation to this quality attribute. This is especially important considering that the current DS and DP acceptance criteria allows for up to 50% fragmented species. Therefore, the dossier should be updated with additional characterisation data on mRNA integrity in sections 3.2.S.2.6 (comparability) and 3.2.S.3 of the dossier.

Response:

A comprehensive drug substance comparability study was performed and summarized in roll #2 of the MAA, which includes updated data in 3.2.S.2.6. In addition, we are revising the RNA integrity specification for drug substance to $\geq 60\%$, drug product release to $\geq 55\%$, and drug product shelf life to $\geq 50\%$. The sponsor agrees to update the 3.2.S.3 section with additional characterization data concurrent with the establishment of primary/working reference material.

Confidential

4

Es wird erwähnt, dass es "Unsicherheiten hinsichtlich der Konsistenz der Produktqualität und **damit Unsicherheiten in Bezug auf die Produktsicherheit und Wirksamkeit des kommerziellen Produkts**" gibt. Es ist jedoch rätselhaft, wie eine Herabsetzung der Spezifikation für die RNA-Integrität diesen Haupteinwand ausräumen soll.

Auf einer anderen Folie heißt es: "Abgeschnittene und modifizierte RNA-Spezies sollten als produktbezogene Verunreinigungen betrachtet werden." Damit wird bestätigt, dass diese verkürzten mRNA-Spezies, die das Niveau der prozentualen mRNA-Integrität herabsetzen, als Verunreinigungen eingestuft werden. Ein weiteres alarmierendes Problem, das sich aus diesen Verunreinigungen ergibt, ist folgendermaßen gekennzeichnet: "**Die Möglichkeit, dass aus verkürzten und/oder modifizierten mRNA-Spezies andere translatierte Proteine als das beabsichtigte Spike-Protein**



(S1 S2) resultieren, sollte untersucht werden.“ (Siehe Bildschirmfoto unten)

Major Objection #2 (Comparability)

- a.) Truncated and modified RNA species should be regarded as product-related impurities. Even though two methods, namely agarose gel electrophoresis and capillary gel electrophoresis (CGE), have been applied to determine RNA integrity of BNT162b2 DS, no characterisation data on truncated forms is presented. Results 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 it should be discussed if the fragmented species are expected to be similar between batches. In addition, the possibility of translated proteins other than the intended spike protein (S1S2), resulting from truncated and/or modified mRNA species should be addressed and relevant protein characterization data for predominant species should be provided, if available.

Response:

- Fragments have been observed in all toxicology, clinical, and representative commercial supply drug substance from 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

Die Beweise in diesem Bericht bestätigen, dass Aufsichtsbehörden wie die FDA, die MHRA, die EMA und Health Canada von den Unterschieden zwischen den Chargen in Bezug auf die prozentuale mRNA-Integrität wussten und daher die Auswirkungen auf die "Sicherheit und Wirksamkeit" unbekannt waren. Der durchgesickerte Sitzungsbericht von Pfizer und EMA gibt Anlass zu erheblichen Bedenken, wenn man davon ausgeht, dass das Problem durch eine einfache Herabsetzung der Spezifikation für die RNA-Integrität gelöst wurde. Mit anderen Worten: vielleicht wurde das Problem nie gelöst.

Eine besondere Website, die in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit erregt hat und sich mit den Unterschieden zwischen den Chargen befasst, ist howbadismybatch.com. Es handelt sich um eine umfassende Datenbank mit Analysen zu "Chargencodes und damit verbundenen Todesfällen, Behinderungen und Krankheiten für Corona-Impfstoffe". Wenn Sie die Chargennummer eines beliebigen Corona-Impfstoffs eingeben, erfahren Sie, wie häufig unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dieser Charge gemeldet wurden.

Ich habe mit Sasha Latypova gesprochen, die seit mehr als 25 Jahren klinische Studien durchführt und ein eigenes Biotech-Unternehmen besitzt, um ihre Expertenmeinung zu den durchgesickerten Dokumenten einzuholen. Sie sagte,



“Der Mangel an mRNA-Integrität und das Vorkommen von nicht charakterisierten RNA-Fragmenten in Chargen des Pfizer-Produkts wurde als “wichtiger Einwand” bezeichnet – ein formaler behördlicher Hinweis, der als Produktverunreinigung betrachtet wurde und in jedem normalen Arzneimittelzulassungsprozess einen Knackpunkt dargestellt hätte. Zumindest war eine zusätzliche klinische Studie zur Bewertung der klinischen Auswirkungen erforderlich, deren Planung und Durchführung Monate gedauert hätte. Panik setzte sich über die wissenschaftliche Integrität hinweg und es wurde ein willkürlich herabgesetzter Standard für die Akzeptanz der Chargen angenommen, um eine politisch motivierte Frist einzuhalten. Bis heute ist dieses Problem ungelöst und könnte die Ursache für die enormen Unterschiede bei den Raten von unerwünschten Ereignissen und Todesfällen sein, die für verschiedene Chargennummern in den VAERS- und anderen Datenbanken der CDC beobachtet wurden.”

Latypova nahm treffend Bezug auf das Schicksal der Titanic, indem sie einen Vergleich mit der Art und Weise anstellte, wie die Zulassungsbehörden ihr Verfahren zur Genehmigung der Corona-Impfstoffe in “Warp-Speed” durchführten. Der Kapitän der Titanic, Edward J. Smith, wollte die Überfahrtszeit eines anderen Schiffes unterbieten, was dazu führte, dass das Schiff viel zu schnell in Gewässern fuhr, die bekanntermaßen vereist waren. Dadurch kam es zu einer tödlichen Kollision mit einem Eisberg – der Rest ist Geschichte.

In Anbetracht der in diesem Bericht enthaltenen Beweise und der Tatsache, dass der Impfstoff von Pfizer-BioNTech eines der lukrativsten Produkte der Geschichte ist (im letzten Jahr erzielte Pfizer einen Umsatz von 37 Milliarden Dollar, für 2022 wird ein Umsatz von 32 Milliarden Dollar prognostiziert), möchte die Autorin eine Diskussion über einige wichtige Fragen eröffnen, die von den beteiligten Aufsichtsbehörden, Pfizer und der wissenschaftlichen/medizinischen Gemeinschaft beantwortet werden müssen:

Welche Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit hat eine deutlich verringerte mRNA-Integrität (aufgrund einer verkürzten und modifizierten mRNA) in den kommerziellen Chargen dieses Impfstoffs?

Was genau sind die sichtbaren Partikel, die in dem Arzneimittel beobachtet wurden, das Pfizer in letzter Minute der EMA, der FDA und der MHRA mitgeteilt hat, und welche Auswirkungen hat dies auf die Sicherheit und Wirksamkeit?

Die Antworten auf diese Fragen sind von großer öffentlicher Bedeutung.

Autorin: [Sonia Elijah](#)

Am 20.06.22 erschienen auf:

<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>

Übersetzung: Causalis (Hervorhebungen übernommen)