


Min erklæring om forskellige formuleringer i Pfizer- vaccinepartier

      10265  10
kommentarer





Latypova 

Follow

Udtalelse

Artikel



Forfatter på

prøvewebstedets nyheder |
mRNA-svig - undersøgelser
af regulering og
fremstilling

30. juni 2022, 9:30 p.m.

Bevis for et De-Facto Adulterated produkt?

Jeg blev for nylig bedt om at afgive en vidneforklaring med hensyn til omfattende variation af fremstillede partier til Pfizers BNT162b2 injektionsprodukter. Variationen er uforenelig med den forventede kompendielle farmaceutiske produkter. Det kan betragtes som et de-facto forfalsket produkt. Min erklæring er som følger:

Følgende udsagn er baseret på min gennemgang af dokumentation, der er offentliggjort fra Pfizer, Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Food and Drug Administration (FDA) og vedrører kemi, Fremstilling og kontrol (CMC) sektioner af Pfizers BNT162-dossier. Dokumenter, der bruges i min anmeldelse, findes i bilaget. Dokumenterne blev frigivet på grund af et cyberangreb på EMA. EMA anerkendte frigivelsen af dokumenterne og bestred ikke deres ægthed. Endvidere bekræftede British Medical Journal indholdet af disse dokumenter med hensyn til spørgsmålene om integritet af den aktive ingrediens, der er omtalt heri gennem korrespondance med EMA, MHRA, FDA, Health Canada og Pfizer. [1]

Satserne for bivirkninger og dødsfald pr. Fremstilling af batchnummer er afledt af CDC VAERS-database.

Min erklæring attesterer følgende kendsgerninger, der er identificeret i dokumenterne, med bevisoplysninger leveret nedenfor:

1. Det modificerede RNA (mRNA), som er det aktive stof i Pfizers vaccine BNT162b2, får lov til at variere i dens integritet med op til 50% i det færdige produkt.
2. Produkt urenheder i form af afkortet mRNA, ikke-oversat DNA og andre ukendte nukleinsyrekonstruktioner er tilladt i det færdige produkt i uspecificerede mængder.
3. Som et resultat af den hensynsløse udvidelse af kriterierne for kvalitetsaccept for integriteten af den aktive ingrediens i fremstilling af batches, der er en stor variation i resulterende formuleringer af slutproduktet som udleveret i hætteglas.
Endvidere skæres indholdet af hætteglassene for hånd i flere doser af utrænede og uovervågede vaccinatorer, der arbejder uden for overholdelsen af Good Manufacturing Practice.
4. Der er en overdreven variation i antallet af bivirkninger og dødsfald observeret efter vaccination for forskellige fremstillingsbatch, der langt overstiger forventede batch-til-batch-variationer for kompendielle farmaceutiske produkter, som for eksempel sæsonbestemte influenzavacciner.

Bevis fra EMA- og Pfizer-dokumenter:

Mangel på mRNA-integritet og produktrenheder (fragmenterede nukleinsyre kæder) blev fundet i Pfizers produktstage, før det blev godkendt til markedet:

mRNA-integritet, og omvendt, dens ustabilitet, er en af de vigtigste variabler, der er relevante for alle mRNA-vacciner. Pfizer og BioNTech oplyste gentagne gange, at produktets effektivitet er meget afhængig af mængden af det tilstrækkeligt intakte mRNA-molekyle. Selv en mindre nedbrydningsreaktion, hvor som helst langs en mRNA-streng, kan alvorligt bremse eller stoppe den korrekte oversættelsesydelse af denne streng og således resultere i den ufuldstændige ekspression af målantigenet.

Pfizer foretog adskillige større ændringer i sin fremstillingsproces, der går fra små klinisk skalaproduktion (Process 1) til kommerciel skala (Process 2) som beskrevet i “ Rapport om ordførerens rullende anmeldelse ”, p. 57 (fuldt dokument i vedhæftet fil).

“ Process 1

[...] to ændringer blev foretaget inden for proces 1 mellem ikke-klinisk toksikologi og fase 1/2/3-proces: reaktionens omfang og stedet. Stigningen i skala var påkrævet for at fremstille tilstrækkeligt materiale til kliniske forsøg. Placeringen ændrede sig fra et ikke-GMP-laboratorium til GMP-faciliteter. Denne proces var baseret på BioNTech-plattformviden fra andre mRNA-terapeutiske programmer.

Proces 2

[...] DNA-skabelonen skiftede fra en PCR-skabelon til lineariseret plasmid-DNA for at imødekomme kommercielle krav. Derudover blev den magnetiske perleoprensning erstattet med proteinase K-fordøjelse og UFDF-trin. Den magnetiske perleoprensning metode var ikke skalerbar, men fjernede små molekyleenheder (f.eks. spermidin, DTT), resterende DNA og enzym urenheder (f.eks. T7-polymerase, DNase I). [...] ”

Disse ændringer blev udført uden revalidering af fremstillingsprocessen eller genoptagelse af de prækliniske og kliniske studier for at bekræfte sammenligneligheden af produktets sikkerhed og effektivitet. Det er vigtigt, at disse ændringer resulterede i et betydeligt fald i integriteten af nøgleaktiv ingrediens – mRNA-molekyle målt ved mRNA-integriteten og af fragmenter (Sent migrerende arter, LMC) i hver fremstillet batch. Dette blev identificeret af de lovgivningsmæssige korrekturlæsere ved EMA og FDA, og EMA registrerede specifikt dette som en større indsigelse nr. 2, dvs. et reguleringsflag, der krævede en opløsning inden produktgodkendelsen. Drøftelserne omkring dette emne er registreret i adskillige dokumenter, der blev frigivet fra EMA i slutningen af november 2020, herunder e-mail-udvekslinger mellem EMA-personale og ledelse (se E-mails i bilag). For eksempel beskriver et PowerPoint-dokument fra mødet den 26. november 2020 mellem EMA og Pfizer / BioNTech spørgsmålet om mRNA-integritet (se 20201126_BNT162b2_EMAMEETING14.pdf i vedhæftet fil).

På dette møde blev det drøftet, at batches fremstillet med Process 2 havde et meget lavere interval på% intakt mRNA og højere % af urenheder – fragmenterede nukleinsyrekæder med forskellig længde og type (DNA og RNA). Specifikt, p. 20 viser slutproduktpartier fremstillet med begge processer, der spænder i mRNA-integritet fra 55% til 85% med den resterende% af volumen besat af ukarakteriserede fragmenter.

EMA-regulatorisk bekymring med manglende mRNA-integritet i Pfizers produkt var tydelig. Specifikt på s. 4 i dokumentet hedder det:

“ Betydelige forskelle mellem batches fremstillet af DS Process 1 og 2 observeres for CQA [*kritisk kvalitetsattribut*] mRNA integritet. Derudover karakteriseringen af BNT162b2 DS [*lægemiddelstof*] findes i øjeblikket ikke acceptabel i forhold til denne kvalitetsattribut. Dette er især vigtigt i betragtning af at den nuværende DS og DP [*lægemiddelprodukt*] acceptkriterier tillader (sic) for op til 50% fragmenterede arter. ”

Yderligere, på s. 5 diskuterede korrekturlæsere tilstedeværelsen af ukarakteriserede fragmenterede kernekæder, nogle længe nok til at oversætte til ukendte proteiner, og betragtede dem som produktenheder, der krævede yderligere karakterisering:

“ Trunkerede og modificerede RNA-arter skal betragtes som produktrelaterede urenheder. Selvom to metoder, nemlig agarosegelelelektroforese og kapillargelelektroforese (CGE), er blevet anvendt til at bestemme RNA-integriteten af BNT162b2 DS [

lægemiddelstof], præsenteres ingen karakterisering (sic) data om trunkerede formularer. “

Som et resultat af fremstillingen af inkonsekvens blev de kliniske forsøgsdata, der blev indsamlet ved hjælp af Process 1-materialet, ikke anset for at være anvendelige på det materiale, der er fremstillet i Process 2. Flere EMA-korrekturlæsere ønskede at forstå den potentielle indvirkning på sikkerhed og effektivitet via brodannende kliniske studier (se e-mails i vedhæftet fil). Ingen sådanne sammenligninger blev foretaget. Pfizer leverede sammenligning af nogle kemiske analyser fra forskellige batches, men der blev ikke tilvejebragt nogen yderligere karakterisering af fragmenterne af RNA og DNA eller undersøgelse af virkningen af disse urenheder på sikkerhed og effekt af patienter.

EMA-korrekturlæsere og Pfizer “ løste ” denne store indsigelse ved vilkårligt at sænke acceptkriterierne for mRNA-integritet (se s.4):

“ Derudover reviderer vi RNA-integritetsspecifikationen for lægemiddelstof til $\geq 60\%$, frigivelse af lægemiddelprodukter til $\geq 55\%$ og holdbarhed af lægemiddelprodukter til $\geq 50\%$. “

En ekstremt bred variation af det aktive stofs integritet i bulkmateriale (batch) af produktet og rigelig tilstedeværelse af ukarakteriserede urenheder betyder, at partier med forskellig formulering - og dermed forskellige styrke- og sikkerhedsprofiler - produceres. Denne variation forstærkes yderligere, når bulkmateriale fyldes i små mængder i hætteglas. Hver batch af Pfizer-produkt indeholder ca. 300.000 hætteglas fyldt med 0,45 ml lægemiddel, som kan få

forskellige mængder intakte og ødelagte mRNA-molekyler. Derudover forværres denne variation i det sidste administrationstrin yderligere ved dosisforberedelse i et ikke-GMP-miljø af utrænede og uovervåget personale ved vaccinationscentre.

Både regulatorerne og Pfizer til dato har ikke afsløret de acceptable intervaller for de vigtigste ingredienser i vaccineproduktet, hverken i bulkprodukt eller i et hætteglas (som dispenseret), og hævder “ kommercielle hemmeligheder ”, der forhindrer dem i at gøre det.

Bevis fra rapporter om bivirkninger (i VAERS-database) analyseret ved fremstilling af partinummer.

Fremstilling af farmaceutiske produkter reguleres af love, der er fastlagt til at kontrollere inden for stramme intervaller acceptable kriterier for identitet, mængde, kvalitet, renhed, styrke og andre egenskaber ved produktion ingredienserne for at sikre sikkerhed og overensstemmelse med den godkendte produktmærkning. Det forventes, at produktets parti-til-parti eller batch-til-batch i det væsentlige er det samme. Når der undersøges resultatdata, såsom hyppighed af bivirkninger rapporteret for hvert produktionsparti, forventes det derfor, at kun mindre variationer fra parti til parti kan observeres. Dette gælder for konventionelle farmaceutiske produkter og for traditionelle vacciner såsom sæsonbestemte influenzavacciner.

Der er en overdreven variation i antallet af bivirkninger og dødsfald observeret efter vaccination

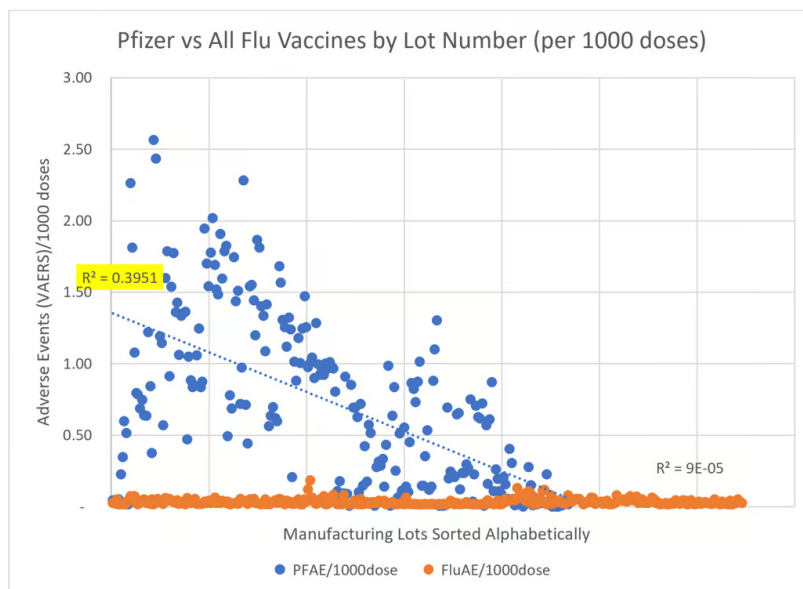
for forskellige fremstillingsbatch, der langt overstiger forventede batch-til-batch-variationer for kompendielle farmaceutiske produkter, som for eksempel sæsonbestemte influenzavacciner.

Grafen nedenfor viser en sammenligning mellem fremstillingspartierne af Pfizers BNT162b2-produkt og fremstilling af masser af alle sæsonbestemte influenzavacciner frigivet i 2019-2020. Partiets numre for Pfizer blev verificeret med CDC, og datoer for fremstilling og udløb blev opnået. Antallet af influenzavacciner blev opnået ved at downloade data fra VAERS. Priser for bivirkninger rapporteret for hvert parti er afbildet mod partinumret (ikke vist på X-akse for klarhed), sorteret alfabetisk. Endelig udtrykkes bivirkningsraterne i “ pr. 1000 doser ” for at normalisere for partiets størrelse.

Som det fremgår af denne analyse, er der en overdreven variation i toksiciteten (satser på bivirkninger) for Pfizer-produkt. Til sammenligning ligner influenzavaccinparterne meget hinanden og har generelt en meget lav bivirkningshastighed. Der er en stor sammenhæng mellem de ugunstige lige satser for Pfizer-partier med partinumret ($R^2 = 0,4$). Dette bør ikke ske. Der bør ikke være nogen forskel i sikkerheden (toksicitet) for et produkt afhængigt af hvordan dets produktionsparti er nummereret. Dette findes ikke for antallet af influenzavacciner. Samlet set er hastigheden af bivirkninger pr. Justeret parti / dosis ekstremt høj, som det kan visualiseres på nedenstående graf.

Forskellen mellem de to sæt produkter er skarp og kan ikke forklares med normale demografiske variationer

såsom alder eller underliggende sundhedsstatus for modtageren. Influenza-vacciner administreres også til ca. 50% af befolkningen, inklusive til gamle og skrøbelige mennesker med kompromitteret sundhedsstatus.



Afslutningsvis viser beviserne, der er præsenteret i min erklæring, at Pfizers kriterier for accept af produktionskvalitet tillader en ekstremt stor variation af nøgleingrediensen (op til 50%) og muliggør en betydelig tilstedeværelse af ukarakteriserede urenheder. Dette kan betragtes som produktforfalskning med de-facto forskellige formuleringer produceret i forskellige batches. Dette fører til overordnede store toksiciteter, rapporterede bivirkninger og til ekstreme variationer af produktsikkerhed (toksicitet) parametre i forskellige fremstillede partier.

[1] <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n627>

Referencer