# Sekrety Europejskiej Agencji Leków

30 marca 2021

Dokumenty, które niedawno zostały wykradzione przez hakerów pokazują, że niektóre wczesne partie komercyjnej szczepionki Covid-19 firmy Pfizer-BioNTech, miały niższe od oczekiwanych poziomy nienaruszonego mRNA, co nasuwa kolejne pytania dotyczące oceny tej nowej szczepionki, jak pisze Serena Tinari.

W czasie przeprowadzanej analizy szczepionki produkcji Pfizer-BioNTech przeciwko Covid-19 w grudniu 2020 roku, Europejska Agencja Leków (EMA) stała się ofiarą cyberataku. Ponad 40 megabajtów tajnych informacji z dokonanych przez agencję przeglądów leków zostało opublikowanych w Dark Web'ie, a kilku dziennikarzom – w tym z The BMJ – oraz naukowcom na całym świecie, przesłano kopie tych ujawnionych informacji. Pochodziły one z anonimowych kont e-mail i większość prób nawiązania kontaktu z ich nadawcami zakończyła się niepowodzeniem. Żaden z nadawców nie ujawnił swojej tożsamości, a EMA twierdzi, że prowadzi w tej sprawie dochodzenie. BMJ dokonał przeglądu dokumentów, z których wynika, iż organy regulacyjne, miały poważne obawy co do nieoczekiwanie małych ilości nienaruszonego mRNA w testowych partiach szczepionki opracowanej do masowej produkcji komercyjnej.

Naukowcy z EMA, których zadaniem było zapewnienie jakości produkcji tj. użytych związków chemicznych, produkcji i aspektów kontroli jakości przedstawionych przez firmę Pfizer do EMA, martwili się „obciętymi i zmodyfikowanymi odmianami mRNA obecnymi w finalnym produkcie". Wśród wielu plików które wyciekły do „BMJ" , e-mail z datą 23 listopada wysłany przez wysokiego rangą urzędnika EMA, wskazywał na szereg problemów w tych kwestiach. Krótko mówiąc, finalny, komercyjny produkt nie

był zgodny z oczekiwaniami i specyfikacją, a organy regulacyjne nie były pewne konsekwencji jego stosowania. EMA zgłosiła do firmy Pfizer dwa „główne zastrzeżenia”, a także szereg innych pytań, którymi chciała się zająć.

W e-mailu zidentyfikowano „znaczącą różnicę w % integralności RNA / obciętych sekwencji”, między seriami klinicznymi a proponowanymi seriami komercyjnymi, wynoszącą od około 78% do 55% nienaruszonego RNA. Główna przyczyna tego stanu była nieznana, a wpływ tej utraty integralności RNA na bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki „jeszcze nie został zdefiniowany”, jak napisano w e-mailu.

Ostatecznie 21 grudnia, EMA zatwierdziła szczepionkę Pfizer-BioNTech. W publicznym raporcie agencji oceniającym produkt , w dokumencie technicznym opublikowanym na jej stronie internetowej, stwierdzono, że „jakość tego produktu leczniczego, przedłożonego w sytuacji nadzwyczajnej jaką jest obecna pandemia (COVID-19), jest uważana za wystarczająco spójną i akceptowalną”. Nie jest jasne, w jaki sposób obawy agencji zostały zaspokojone. Według jednego z e-maili, które wyciekły z 25 listopada, pozytywne wiadomości nadeszły z nieujawnionego źródła w USA: „Ostatnie partie wskazują, że% nienaruszonego RNA powraca na poziomie około 70-75%, co daje nam ostrożny optymizm, że dodatkowe dane mogą rozwiązać problem” – brzmiał e-mail.

# Prawie pudło?

Nie jest również jasne, czy listopadowe wydarzenia oznaczają niemalże brak mRNA w komercyjnej produkcji szczepionek. EMA twierdzi, że informacje, które wyciekły, zostały częściowo udokumentowane, wyjaśniając w swoim oświadczeniu, że „chociaż poszczególne e-maile są autentyczne, dane zostały wybrane od różnych pracowników i zagregowane, utworzono zrzuty ekranu z wielu folderów i skrzynek pocztowych, a sprawcy dodali do nich dodatkowe tytuły”.

Dokumenty oferują jednak szerszej społeczności medycznej okazję do zastanowienia się nad złożonością zapewnienia jakości nowych szczepionek mRNA, które obejmują wszystko, od ilości i integralności mRNA oraz lipidów będących nośnikiem, po pomiar rozkładu wielkości cząstek i wydajności ich kapsułkowania. Szczególnie niepokojąca jest niestabilność RNA, jedna z najważniejszych zmiennych odnoszących się do wszystkich szczepionek mRNA, która do tej pory cieszyła się znikomym zainteresowaniem społeczności klinicznej. Jest to kwestia istotna nie tylko dla szczepionki Pfizer-BioNTech, ale także szczepionek produkowanych przez Moderna, CureVac i innych, a także szczepionek mRNA „drugiej generacji", nad którą obecnie pracuje Imperial College London.

Niestabilność RNA jest jedną z największych przeszkód dla naukowców opracowujących szczepionki na bazie kwasów nukleinowych. Jest to główny powód rygorystycznych wymagań dotyczących łańcucha chłodniczego w tej technologii i rozwiązano go poprzez zamknięcie mRNA w lipidowych nanocząstkach (jak w pudełku).

„Kompletna, nienaruszona cząsteczka mRNA jest niezbędna do jej działania jako szczepionki" – jak napisał profesor biofarmaceutyki Daan JA Crommelin i jego współpracownicy w artykule przeglądowym w „Journal of Pharmaceutical Sciences" pod koniec ubiegłego roku. „Nawet niewielka reakcja degradacji, w dowolnym miejscu wzdłuż nici mRNA, może poważnie spowolnić lub zatrzymać prawidłową translację tej nici, a tym samym spowodować niekompletną ekspresję docelowego antygenu".

Crommelin i jego współpracownicy zauważają, iż szczegółowe wytyczne regulacyjne dotyczące szczepionek opartych na mRNA nie zostały jeszcze opracowane, a próby podjęte przez BMJ dotyczące wyjaśnienia obecnych standardów nie powiodły się.

# Przejrzystość i poufność

BMJ zapytał firmy Pfizer, Moderna i CureVac, a także kilku regulatorów, jaki procent integralności mRNA uważają za akceptowalny dla szczepionek przeciwko COVID-19. Żaden z adresatów nie przedstawił żadnych szczegółów.

Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej będąca brytyjskim organem regulacyjnym ds. leków, przyznał się do braku określonego procentu integralności RNA, ale odmówił podania dalszych szczegółów. „Kryteria akceptacji limitów specyfikacji są poufne pod względem handlowym" – jak podała agencja w e-mailu.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) poleciła BMJ przeczytanie dokumentów z wytycznymi i przeglądu szczepionki Pfizera, ale żaden z nich nie określa procentu RNA, którego wymaga agencja. Poproszony o komentarz, organ regulacyjny zwrócił się do firmy Pfizer: „informacje, których poszukujecie, a które nie zostały uwzględnione w Memorandum przeglądowym FDA, powinny być skierowane do firmy Pfizer".

W późniejszej korespondencji z FDA, EMA oraz kanadyjskim departamentem rządowym Health Canada oświadczyły, że określone informacje związane z kryteriami dopuszczalności są poufne.

EMA przyznała jednak, że skuteczność szczepionki zależy od obecności odpowiednich ilości nienaruszonego mRNA. W przypadku komercyjnych partii, które jako pierwsze wywołały alarm, agencja powiedziała „BMJ", że poziom obciętego mRNA „i ilości potencjalnego białka wytwarzanego przez obcięte mRNA byłyby zbyt niskie, aby stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa". EMA nie skomentowała, jak obcięte mRNA może wpływać na skuteczność działania. Agencja podkreśliła, że □□problem został rozwiązany w sposób zadowalający, w momencie kiedy producent dostarczył dalsze informacje.

Organizacja Health Canada odpowiedziała BMJ, że firma Pfizer

przeprowadziła dochodzenie w sprawie pierwotnej przyczyny zmniejszonej integralności komercyjnych serii szczepionek i „wprowadzono zmiany w ich procesach, aby zapewnić poprawę integralności i dostosowanie do tego, co zaobserwowano w przypadku serii badań klinicznych.” Health Canada ponadto stwierdziło, że trzy agencje następnie ustaliły, iż „nie ma obaw o integralność RNA ani inne specyfikacje produktu”.

Korespondencja w upublicznionych dokumentach, które wyciekły sugeruje, że stanowiska FDA, Health Canada i EMA zostały dostosowane do klinicznie kwalifikowanej procentowej specyfikacji integralności mRNA. Organizacja Health Canada potwierdziła BMJ, że organy regulacyjne „współpracowały w celu dostosowania tych wymagań”, ale wszystkie agencje odmówiły udostępnienia „BMJ” jakichkolwiek szczegółów, ponieważ takie informacje były poufne z handlowego punktu widzenia.

Firma Pfizer odmówiła również komentarza na temat tego, do jakiego procentu integralności mRNA dąży. Nie odniosła się również do pytań o przyczynę nieoczekiwanie niskiego odsetka integralności mRNA w niektórych partiach, tym samym pozostawiając otwartą kwestię, czy przypadek ten może się to powtórzyć. Pfizer podkreślił: „Każda partia szczepionek jest testowana przez oficjalne laboratorium kontroli medycznej – Instytut Paula Ehrlicha w Niemczech – przed ostatecznym wydaniem produktu. W rezultacie jakość wszystkich dawek szczepionek wprowadzanych do obrotu w Europie została dwukrotnie przetestowana, aby zapewnić zgodność ze specyfikacjami uzgodnionymi z organami regulacyjnymi”.

Dyrektor ds. korporacyjnych firmy Moderna – Ray Jordan, odmówił odpowiedzi na którekolwiek z pytań „BMJ” stwierdzając: „W tym momencie Moderna nie będzie oferować dodatkowych komentarzy na te tematy”.

CureVac, którego szczepionka mRNA została przekazana do „trwającego przeglądu” EMA w lutym, odpowiedział „BMJ”, że „jest za wcześnie na podanie szczegółów”.

Brak informacji może odzwierciedlać brak pewności nawet wśród organów regulacyjnych, co do tego, jak w pełni ocenić dowody dotyczące tej nowej technologii. Profesor Crommelin powiedział „BMJ”, że „W przypadku produktów o małej masie cząsteczkowej integralność składnika farmaceutycznego jest zazwyczaj bliska 100%”. A co w przypadku szczepionek mRNA? „Doświadczenie z integralnością mRNA jest ograniczone”.

# Nanocząsteczki lipidów – dokąd zmierzają i co robią?

Stworzone trzy dekady temu leki oparte na RNA od dawna inspirują wyobraźnię ze względu na ich teoretyczny potencjał do przekształcania komórek ciała w „fabrykę leków na żądanie”. Jednak pomimo dużych inwestycji ze strony przemysłu biotechnologicznego, przeniesienie technologii z laboratorium do łóżka chorego, była stale utrudniona przez kruchość mRNA.

Przez lata naukowcy próbowali rozwiązać problem wewnętrznej niestabilności, zamykając mRNA w nanonośnikach wykonanych z polimerów, lipidów lub materiałów nieorganicznych. Nanocząsteczki lipidowe (LNP) zostały wybrane przez Moderna, Pfizer-BioNTech, CureVac i Imperial College London do ich szczepionek przeciwko COVID-19. Przyciągnęło to uwagę specjalistów w dziedzinie biotechnologii farmaceutycznej, z których część wyraziła zaniepokojenie dalszymi niewiadomymi.

W szybkiej odpowiedzi opublikowanej na bmj.com, JW Ulm – specjalista terapii genowej, który opublikował prace na temat kierowania wektorów terapeutycznych wprost do tkanek, wyraził obawy dotyczące dystrybucji LNP w żywych organizmach: „Obecnie istnieje stosunkowo niewiele doniesień o lokalizacji cząsteczek LNP używanych do otaczania informacyjnego RNA kodującego białko SARS-CoV-2 i niezbędne jest posiadanie bardziej szczegółowych informacji o tym, gdzie dokładnie trafiają liposomalne nanocząsteczki po ich wstrzyknięciu”.

Nie wiadomo, czy obawy podnoszone przez Ulm mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo szczepionek. Ulm powiedział „BMJ”: „Pfizer-BioNTech i Moderna wykonały niezwykłą robotę, szybko zwiększając produkcję tak nowatorskiego systemu, co jest naprawdę przełomowym osiągnięciem technologicznym. Jednak badania farmakokinetyczne, z niezależnym potwierdzeniem laboratoryjnym, są niezbędne do ustalenia potencjalnej cytotoksyczności i toksyczności makroskopowej, zwłaszcza biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo szczepie n przypominających co kilka miesięcy lub lat, ponieważ wzorce dystrybucji szczepionki mRNA pomiędzy tkankami, będą determinować, które komórki i tkanki zostaną zabite przez cytotoksyczne komórki T po każdym kolejnym szczepieniu”. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie składu LNP, nie jest jasne jak istotne są wcześniejsze doświadczenia na zwierzętach przy udzielaniu odpowiedzi na to pytanie.

Organy regulacyjne i producenci z którymi skontaktował się BMJ w sprawie tego artykułu, nie chcieli odpowiedzieć na żadne z pytań, które pojawiły się w prędko nadesłanej odpowiedzi doktora Ulm.

Tłumaczenie: MrEnigmatis
Źródło oryginalne: BMJ.com
Źródło polskie: MrEnigmatis.wordpress.com