

**Értékelő jelentés
Sputnik-V vakcina**

**Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban:
OGYÉI) szakmai véleménye**

Tartalomjegyzék

Általános megállapítások:	2
Fejlesztő és gyártóhely: Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology	3
Összefoglaló gyógyszerminőségi vélemény a Sputnik V vakcina vészhelyzeti behozatalához	3
Melléklet 2: Inspektori jegyzőkönyvek	10

Általános megállapítások:

GAM-COVID-VAC (Sputnik V) a világ első veszélyhelyzeti felhasználásra regisztrált vakcinája humán adenovírus-vektor alapú platformon alapul. Jelenleg a fejlesztése a klinikai vizsgálatok végén és a tömeggyártás kezdeténél tart, és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) listáján a 10 legjobb oltóanyag közé tartozik.

Az Oroszországban jelenleg zajló GAM-COVID-VAC 3. fázisú klinikai vizsgálatában kb. 35 000 - 40 000 önkéntes vesz részt. A Sputnik V klinikai vizsgálatait megkezdték az Egyesült Arab Emírségekben, Indiában, Venezuelában és Fehéroroszországban is.

A klinikai vizsgálatok megkezdése előtt a vakcina a preklinikai vizsgálatok minden szakaszán átesett, különböző típusú állatokkal, köztük 2 főemlős-típus kísérleteivel.

A védőoltás 1. és 2. fázisú klinikai vizsgálata 2020. augusztus 1-jén befejeződött. Nem észleltek előre nem látható vagy nem kívánt mellékhatásokat. A vakcina erős antitestes és sejtes immunválaszt váltott ki.

A 3. fázisú Gam-COVID-Vac vizsgálat időközi (interim) eredmények azt mutatják, hogy a vakcina 91,6% (95% CI 85,6–95,2) hatékony a COVID-19 ellen. Az eredmények azt mutatták, hogy a vakcina 100% (95% CI 94 · 4–100) hatékony a súlyos COVID-19 ellen, bár ez másodlagos eredmény volt, így az eredmények előzetesek. A vakcinát jól tolerálták, 45 (0,3%) egyénnél a 16 427 résztvevő közül jelent meg az oltóanyag-csoportban súlyos nemkívánatos esemény, mindegyiknél igazolták, hogy nem kapcsolódik az oltáshoz. A vakcina robusztus humorális (n = 342) és sejtes (n = 44) immunválaszt váltott ki minden életkorban.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások enyhék voltak (I. fokozatúak; 7966 összes eseményből 7485 (94,0%)). A vakcina csoportból 0,3%, míg a placebo csoportból(0,4%) esetében figyeltek meg súlyos nemkívánatos hatásokat, de ezek egyike sem volt kapcsolatba hozható az oltásokkal. Négy haláleset történt a vizsgálat időtartama során, ebből három a vakcina csoportban (<0,1%), míg egy fő a placebo csoportban (szintén <0,1%). Egyiknek sem volt köze az oltásokhoz.

A vektorok olyan vírusok, amelyek esetében eltávolították a replikációért felelős gént, így már nem jelentenek fertőzésveszélyt. A nyirokszervekben található, akut légzőszervi fertőzéseket okozó adenovírusokat használják leggyakrabban vektorként. Több mint 350 tudományos tanulmány készült és jelent meg a világkülönböző forrásaiban az adenovírus-vektorok létrehozásával kapcsolatban.

Világszerte több mint 20 000 ember vett részt klinikai vizsgálatokban olyan gyógyszerekkel, amelyek adenovírus-vektorokat használnak. A humán adenovírus alapú gyógyszereket immáron több mint 50 éve használják

Fejlesztő és gyártóhely: Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology

A Gamaleya Központ tudósai az 1980-as évek óta dolgoznak adenovírus-vektor alapú vakcinákkal, és ma már a világ vezetői az ilyen típusú vakcinák kifejlesztésében. Sok más COVID-19 vakcina-jelölt is használ adenovírus-vektorokat, de egyik sem használja a Gamaleya National Center által kifejlesztett kétvektoros platformot.

A gyártóhelyek nem az EU-GMP követelmények, hanem az orosz hatóság GMP előírásai szerint működnek. Az OGYÉI inspektorainak a méretnövelt tételeket előállító gyártóhelyén tett site vizitjéről készült jegyzőkönyv a 2. sz. mellékletben található.

A dokumentáció szerkezete nem követi az International Council for Harmonization (ICH) előírásait.

Az OGYÉI részére eljuttatott dokumentáció értékelése alapján a következő fontos szakmai megállapítások tehetők.:

Összefoglaló gyógyszerminőségi vélemény a Sputnik V vakcina vészhelyzeti behozatalához

A Sputnik V készítmény két komponensű, nem replikálódó vírus vakcina, mely az alábbi összetevőket tartalmazza:

Az I. komponens (az adagolási sorozat 1. adagja):

Hatóanyag: $(1,0 \pm 0,5) \times 10^{11}$ db, a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjének (spike [S] proteinjének) génjét tartalmazó, rekombináns, 26-os szerotípusú adenovírus-részecskét tartalmaz adagonként.

Segédanyagok: [REDACTED]

A II. komponens (az adagolási sorozat 2. adagja):

Hatóanyag: $(1,0 \pm 0,5) \times 10^{11}$ db, a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjének (spike [S] proteinjének) génjét tartalmazó, rekombináns, 5-ös szerotípusú adenovírus-részecskét tartalmaz adagonként.

Segédanyagok: [REDACTED]

Az oltást két szakaszban kell beadni: először 0,5 ml-t az I. komponensből, majd 21 nappal később 0,5 ml-t a II. komponensből. Az alkalmazás módja: A vakcina csak intramuszkulárisan alkalmazható.

Leírás:

I. komponens: fagyasztott oldat. Sűrű, fehéres színű, szilárd massa. Felolvadás után: színtelen vagy sárgás színárnyalatú, enyhén opálos, homogén oldat.

II. komponens: fagyasztott oldat. Sűrű, fehéres színű, szilárd massa. Felolvadás után: színtelen vagy sárgás színárnyalatú, enyhén opálos, homogén oldat.

Csomagolás:

[REDACTED]

A készítmény mindkét komponenséből 0,5 ml–0,5 ml (1-1 dózis) I. hidrolitikai osztályba tartozó, semleges üvegből készült (2R, 4R típusú) injekciós üvegben található, gumidugóval és alumíniumkupakkal vagy alumínium-műanyag kupakkal hermetikusan lezárva. Az injekciós üvegeken feliratozásra alkalmas címke, etikett vagy öntapadós címke található.

[REDACTED]

A készítmény mindkét komponenséből 0,5 ml–0,5 ml (1-1 dózis) I. hidrolitikai osztályba tartozó, színtelen üvegből készült, színjelzéssel ellátott 1 ml-es ampullában található. Az ampullákon címke található. A készítmény komponenseit tartalmazó 5-5 db ampulla PVC buborékcsomagolásban. A betegtájékoztatókat tartalmazó buborékcsomagolás kartoncsomagolásban.

[REDACTED]

Mindkét komponensből 3,0 ml–3,0 ml (5–5 dózis) I. hidrolitikai osztályba tartozó, semleges üvegből készült, 2R típusú injekciós üvegben, gumidugóval és alumínium-műanyag, garanciazárás kupakkal hermetikusan lezárva. A komponenseket tartalmazó injekciós üvegeken öntapadós címke található. 7 Egy I. komponenst vagy egy II. komponenst tartalmazó injekciós üveg és egy betegtájékoztató kartoncsomagolásban vagy rugalmas poliuretán habból készült tárolót tartalmazó import kartondobozban. A vakcina-fejlesztéssel és a gyártással kapcsolatos dokumentáció, a „Medgamal” of the Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology (Ministry of Health of Russia), Russia, 123098, Moscow (Gamaleya Center) gyártóhely adatait tartalmazza.

A két komponens hasonló módon készül, folyamatos gyártási eljárással, így a hatóanyag- és készítménygyártás nem különül el. A dokumentáció a gyártásfejlesztés kísérleti stádiumát, labor méretű (5 literes) gyártási eljárást mutat be, melynek több lépése manuálisan, sterilfülke alatt történik, ami növeli a hibaforrások, így az inkonzisztens gyártás lehetőségét. Az így előállított tételek mérete [REDACTED] adag Komponens I [REDACTED] adag Komponens II (a bemutatott tételek kb. [REDACTED] adagosak voltak). A benyújtott validálási jelentés is erre a gyártási tételre vonatkozik.

Amennyiben tételnövelés történik, az összehasonlító vizsgálatok, valamint a nagyobb tételben történő gyártás validálási eredményeit be kell nyújtani. A további gyártóhelyekről, tételnövelésről továbbra sincs pontos információnk. Négy oroszországi és tizenkét külföldi gyártóhely felállítása van folyamatban.

A felhasznált anyagok és módszerek a helyi előírásokra hivatkoznak, ezen különbség okán az Európai Gyógyszerkönyvnek való megfelelésük nehezen definiálható.

A felhasznált nyersanyagok gyógyszeriparban általánosan használatos anyagok, gyártói specifikációkat mellékeltek. A gyártó nyilatkozata szerint állati eredetű anyagot nem használnak.

A segédanyagok a gyártó nyilatkozata szerint Ph.Eur. minőségűek, kivéve az etanolt és az injekcióhoz való vizet, melyek helyi előírások szerinti megfelelő minőségűek.

A fejlesztés a GamEvac-Combi Ebola vakcinán alapul, melyet 2015-ben engedélyeztek Oroszországban.

A genetikai fejlesztés részleteit az átadott dokumentáció nem tartalmazza.

A gyártás és az alkalmazott kontrollok leírását mellékeltek. A gyártási eljárás lépései:

[REDACTED]

A specifikációban szereplő analitikai módszerek részletes leírása rendelkezésre áll. A vizsgálatok hagyományos, egyszerűbb technikák alkalmazásával történnek. A specifikációban szereplő analitikai módszerek validálásáról nem minden módszer esetében áll rendelkezésre megfelelő mennyiségben felhasználható adat.

A vakcina egy nem replikálódó vírus vektor típusú vakcina, melyben nem, vagy csak nagyon minimális mennyiségben (gyártási szennyezésként) fordulhatna elő replikációra képes adenovírus (RCA), amit kötelezően ellenőrizni kell (célszerűen a vírus aratáson). A leírás alapján az Ad26 esetében az RCA mennyiségét nem szükséges mérni, az Ad5 vektort tartalmazó vakcina komponensben azonban a készítmény specifikációja tartalmaz követelményt, ugyanis a replikációra képes vírusok jelenléte komoly biztonsági aggályokat vet fel. Nem ismert módon befolyásolhatja a koronavírus elleni immunválaszt, továbbá súlyosabb tünetekkel is járó adenovírus fertőzést okozhat az arra fogékony személyekben (gyerekek, immunkompromittáltak). Nem zárható ki a horizontális terjesztés sem. Környezeti rizikó elemzést (Environmental Risk Assessment) nem adtak be, ami egy genetikailag módosított vírus esetében különösen fontos lenne. Az Ad26 komponens esetében lényegesen kisebb, de teljesen nem zárható ki a RCA képződés lehetősége (pl. nem homológ rekombinációval), így mérését az EDQM ajánlás és az EMA is elvárja.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A gyártó által meghatározott felszabadító vizsgálatok nem teljekörűek több lényeges, a hatásosságot és biztonságosságot is érintő paraméter vizsgálata is hiányzik.

A stabilitási vizsgálatok jelenleg **3 hónap adatait tartalmazzák. Ez alapján 6 hónapos lejárati időt javasolnak -18 °C-on, sötét helyen tárolva.** A felolvasztott készítmény legfeljebb 2 óráig tárolható szobahőmérsékleten és tilos visszafagyasztani.



A Sputnik-V vakcina szakértők által felvetett kockázatainak értékelése:

1. Mivel az Ad5 vektort tartalmazó vakcina komponensben a replikációra képes vírusok jelenléte biztonsági aggályokat vet fel, ennek mérését minden tétel esetén meg kell oldani az alkalmazás előtt.

A Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) és a NÉBIH laborjában minden egyes gyártási tételt meg fognak vizsgálni és amennyiben replikálódó vírust fognak a mintában találni, az nem kerülhet felhasználásra, meg kell semmisíteni. Az orosz hatóság elmondása szerint ez a gyakorlat Oroszországban is, ők sem engednek 0 feletti értékkel oltóanyagot felhasználni. Ez a kockázat kezelhető a készítmény tételenkénti laboratóriumi vizsgálatának előírásával.

2. A készítmény hatóanyag tartalmát pontosabban jellemző specifikus aktivitás, azaz a hatóérték nem állapítható meg pontosan, mivel a hatóanyag mennyiségét csak vírus partikulumként határozzák meg, a hatásmechanizmusban főszerepet játszó infektív vírus mennyiségét és annak arányát a vírus partikulumokon belül azonban nem.

Ha alacsonyabb az infektív vírus mennyiség, a 90%-os hatékonyság is alacsonyabb lehet, ha magasabb, a mellékhatások számának illetve erősségének növekedése képzelhető el de ez utóbbinak a szakértői tapasztalatok alapján számottevő mértékű előfordulása nem várható. Mivel mind a klinikai vizsgálati minta, mind a méretnövelt gyártási tételnél azonos a technológia és maga a vírus partikulum szám állandó, így az infektív titer sem térhet el nagy mértékben. Ez a kockázat az emberek egészségét nem veszélyezteti. Az NNK laboratóriumában a pontos hatóanyag mennyiség lemérhető, sőt az NNK a saját mérési módszerét átadja az orosz félnek. Igaz, hogy azt nem tudjuk, hogy a hatóanyag mennyiség mennyi volt a klinikai vizsgálatok esetében, tehát azzal nem fogjuk tudni összehasonlítani, de az egyes használt gyártási tételek összehasonlíthatóak lesznek.

3. Mivel hatékony humorális és sejtes immunitást is indukálnak, a replikáció-mentes adenovírus vektor (rAd5) vakcinák többsége az Ad5 szerotípusba tartozik. Ugyanakkor hatékonyságukat csökkenti az emberek szervezetében már meglévő immunitás az rAd5 ellen

Ennek a lehetősége fennáll, de az egyes komponenssel történt oltás után is 50% körüli a hatékonyság, ami már azt biztosítja, hogy a megfertőződött embernél nem alakulhat ki súlyos, kórházi kezelést igénylő állapot.

4. A vakcina termelése során a mycoplasma fertőzés ellenőrzésére a tenyésztet zavarosságának vizuális elemzését használják. Ennél lényegesen érzékenyebb tesztek is léteznek, érthetetlen a kizárólag vizuális inspekció alkalmazása.

A hazai OMCL laboratóriumok (NNK, NÉBIH) ezt minden egyes gyártási tételnél ellenőrizni fogják. Ugyanígy azokat a szennyezéseket is, amelyek szükségesek, kiegészítve ún citotoxicitási vizsgálatokkal. Ez Oroszországban nem előírás, de Magyarországon csak az az oltóanyag kerül majd forgalomba, amelyik esetén a citotoxicitás és a szennyeződés profil megfelelő. Itt tehát kockázat nem áll fent.

5. Placebo kontrollos Fázis 2 vizsgálat nem került elvégzésre, így a megfelelő dózis meghatározása nehézségbe ütközik.

Klinikai vizsgálat során dózis meghatározás nélkül nem lehetséges a Fázis 3 vizsgálat elindítása. Ebben az esetben ez mégis megtörtént és a Fázis 3 vizsgálat adatai igazolták, hogy hatékony és biztonságos dózis került kiválasztásra. Valószínűleg az előző MERS vakcina fejlesztése során már meghatározhatták az alkalmazandó dózist.

6. A preklinikai vizsgálatok során csak rövid utánkövetésű vizsgálat történt: az immunológiai paraméterek alakulására, valamint a toxikológiára csak 30 nap alatti eredmények állnak rendelkezésre.

Hosszú utánkövetésre a sürgősség miatt nem volt lehetőség. Ez olyan kockázat, amelyet vállal minden vakcina fejlesztő a jelen világjárvány idején.

7. Különösen kritikus az ADE (Antigen dependent enhancement) vizsgálómódszereinek és részletes adatainak hiánya, amely arra irányul, hogy bebizonyítsa, hogy az oltottakban a betegség nem jelentkezik-e súlyosabb formában, mint oltás nélkül.

A Pfizer, Moderna, és a Sputnik is a koronavírus túskefehérjéjét fejezi ki és az ellen termelődik antitest és citotoxikus immunválasz (utóbbi az ADE szempontjából kevésbé releváns) azaz, ha lenne ADE, akkor mostanra már sok-millió Pfizer oltás kapcsán kellene erről tudnunk. A SARS-CoV tud a makrofágokban szaporodni, de a SARS-CoV-2 nem (ez az egyik ADE útvonal). Ha van is SARS-CoV-2 specifikus ADE, akkor az esetleg komplementhez köthető folyamat (ahogy a Nat Micorob) taglalja, de eddig semmi bizonyíték nincs erre (még állatokban sem). Ha lesz ebből gond, akkor az inaktívált vakcina esetén nagyobb ennek a potenciális lehetősége.

8. Az aktív hatóanyag: A genetikailag módosított vírusról /Component I és Component II/ kellene egy teljes DNS szekvencia adat. Nem található semmiféle adat a genetikai stabilitásra nézve.

Az NNK elvégezte a gén szekvenálást, azt megfelelőnek találta.

9. Gyártási problémák léptek fel, illetve nem áll rendelkezésre megfelelő dokumentáció a gyártással kapcsolatban.

A Magyarországra szállítani tervezett vakcina gyártása a [REDACTED] gyárban történik majd. Ezt a gyártóhelyet az OGYÉI munkatársai 2021. január 20-án ellenőrizték, a rendelkezésükre bocsátott dokumentációt átvizsgálták, az orosz szakemberekkel pedig megbeszélést folytattak. Mindezek alapján – bár GMP bizonylat az idő rövideje miatt nem volt kiadható – megállapították, hogy a gyártás megfelelő minőségben zajlik. A méretnövelés [REDACTED] literig megoldott, előlött jelenleg is folyik a validálás. Miután azonban az ebből eredő kockázat, az oltóanyag esetleges rossz minősége a hazai laboratóriumi vizsgálatok során megvizsgálható, ezért ezt a kockázatot az OGYÉI vállalhatónak tartja.

10. Klinikai vizsgálatok eredményei: A 2020. december 20-án kapott interim riport szerint a bevont betegek túlzottan nagy részét kizárták a vizsgálatból, mint szűrési hibát (43%).

Tekintve, hogy a hatékonyság az interim riport szerint megfelelő (90 % feletti), és tekintve, hogy a vizsgálatban minden betegcsoport képviseltetve van, megállapítható, hogy a kockázat valóban fennáll, de nem jelentős.

Az OGYÉI véleménye:

A szakértők által felvetett kérdések helytállóak, de azok kockázata alatta van a lakosság vakcinációjából eredő várható előnyöknek. A kockázat/előny értékelése pozitív, így az intézet javasolja a Sputnik-V veszélyhelyzeti behozatalának és felhasználásának engedélyezését a járvány ellenei védekezés jelenlegi és jövőbeli helyzetére, amennyiben nem érkezik megfelelő mennyiségű új oltóanyag hazánkba. Az engedély a következő feltételekkel adható ki: tételenkénti laboratóriumi vizsgálatok; fokozott farmakovigilancia felügyelet.

Melléklet 2: Inspektori jegyzőkönyvek

VESZÉLYHELYZETI HELYSZÍNI ELLENŐRZÉSI JEGYZŐKÖNYV

Az ellenőrzés tárgya:

Az ellenőrzés jogalapja:

- A 2016. évi CL. törvény (Ákr.) az általános közigazgatási rendtartásról
- A 2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról (a továbbiakban: Gytv.)
- A 44/2005.(X.19.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről.
- Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI) honlapján hivatkozott aktuális GMP irányelvek (EUDRALEX Vol. 4, továbbiakban: GMP).
- A 39/2004. (IV.26.) ESZCSM rendelet a gyógyszerek minőségbiztosítása érdekében meghatalmazott személyi képesítési feltételeiről.
- Az európai parlament és a tanács irányelve (2001. november 6.) Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről (2001/83/EK)
- a biztonságos veszélyhelyzeti gyógyszerellátáshoz szükséges egyes intézkedésekről szóló 488/2020. (XI. 11.) Korm. rendelet.

Ellenőrzött helyszín (név, cím):

Az inspekción dátuma: 2021. január 20

Az inspekción végezte:

Résztevők az ellenőrzött részéről: a melléklet szerint

Ellenőrzés célja: veszélyhelyzeti helyszíni ellenőrzés során a gyártási feltételek - gyógyszerminőség alátámasztásához szükséges mértékű - vizsgálata

A látogatás rövid értékelése:

A gyártóhelyen

A gyártóhelyen kizárólag gyártásközi vizsgálatokat végeznek (IPC vizsgálatok). A telephelyen gyártott kereskedelmi tételek a moszkvai Gamaleya Intézetben kerülnek teljeskörű levezsgálásra, illetőleg felszabadításra. A tételek párhuzamos hatósági levezsgálása és végleges hatósági felszabadítása a „Roszdravnadzor” oroszországi egészségfelügyeleti intézményben történik.

A gyártóhelyen előállított kereskedelmi tételekre vonatkozólag megállapítottuk, hogy az Intézetünk számára is megküldött specifikáció alapján a replikálódó víruszám RCA/dose (replication-competent adenoviruses per dose) követelmény nem több mint 10^3 RCA/dózis.

A által bemutatott dokumentáció alapján ez az érték telephelyén végzett validálási és stabilitási tételek esetén az eredmények alapján kevesebb mint 10^3 RCA/dózis (Component II.)

A jelenlegi validált tételméret ■ liter (kb. ■ db dózis I. Component és ■ db dózis II Component). Eddig ■ kereskedelmi tételt gyártottak. Ebből ■ tétel került selejtezésre, oka a nem megfelelő víruszám a Component II. fermentációja során.

A méretnövelésre vonatkozó tanulmányuk hiányos: pl. nem tartalmazza az RCA limit összehasonlító elemzését.

Összegzés:

- A teljeskörű helyes gyártási gyakorlat megállapítására illetve ellenőrzésére nem volt lehetőség.
- A magas RCA/ dose követelmény (nem több mint 10^3 RCA/dózis) miatt mindenképpen szükség van az NNK gyártási tételenkénti vizsgálatára és értékelésére.

Vladimir Region, Petushinsky District, Volginsky settlement
2021. január 20.

VESZÉLYHELYZETI HELYSZÍNI ELLENŐRZÉSI JEGYZŐKÖNYV

Az ellenőrzés tárgya: A Roszdravnadzor orosz egészségfelügyeleti intézet veszélyhelyzeti helyszíni ellenőrzése

Az ellenőrzés jogalapja:

- A 2016. évi CL. törvény (Ákr.) az általános közigazgatási rendtartásról
- A 2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról (a továbbiakban: Gytv.)
- A 44/2005.(X.19.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről.
- Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI) honlapján hivatkozott aktuális GMP irányelvek (EUDRALEX Vol. 4, továbbiakban: GMP).
- A 39/2004. (IV.26.) ESZCSM rendelet a gyógyszerek minőségbiztosítása érdekében meghatalmazott személy képzési feltételeiről.
- Az európai parlament és a tanács irányelve (2001. november 6.) Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről (2001/83/EK)
- a biztonságos veszélyhelyzeti gyógyszerellátáshoz szükséges egyes intézkedésekről szóló 488/2020. (XI. 11.) Korm. rendelet.

Ellenőrzött helyszín (név, cím): [REDACTED]

Az inspekción dátuma: 2021. január 21.

Az inspekción végezte [REDACTED]
Résztevők az ellenőrzött részéről: a melléklet szerint

Ellenőrzés célja: veszélyhelyzeti helyszíni ellenőrzés során a gyártási feltételek - gyógyszerminőség alátámasztásához szükséges mértékű - vizsgálata

A látogatás rövid értékelése:

A [REDACTED] gyártóhelyen [REDACTED] a Sputnik V vakcina Comp. I. és Comp. II. gyártása történik.

Ezen a gyártóhelyen kizárólag gyártásközi vizsgálatokat végeznek (IPC vizsgálatok). A [REDACTED] telephelyen gyártott kereskedelmi tételek a moszkvai Gamaleya Intézetben kerülnek teljeskörű levezsgálásra, illetőleg felszabadításra. A tételek párhuzamos hatósági levezsgálása és végleges hatósági felszabadítása a **Roszdravnadzor** oroszországi egészségfelügyeleti intézményben történik.

A **Roszdravnadzor** intézet lehetőséget adott egy rövid látogatásra. Ezen alkalommal az RCA és a Fertőzőképes vírus titer vizsgálatokkal kapcsolatos kérdésekre vonatkozóan telefonos kapcsolatba léptünk a Gamaleya intézet 3. Modul gyártási és QA igazgatójával.

A látogatás előtti napon lehetőségünk nyílt az alábbi kérdéseket feltenni:

- 1. A [REDACTED] telephelyen legyártott [REDACTED] kereskedelmi sarzs végtermék analitikai eredményei

Kinyomtatva megkaptuk több [REDACTED] telephelyen gyártott kereskedelmi tétel végtermék eredményét, amelyet úgy a **Roszdravnadzor** intézet, mint a **Gamaleya** intézet vizsgál.

- 2. Az RCA/dózis minőségi vizsgálat tényleges eredményei a [REDACTED] által gyártott 28 kereskedelmi tételre vonatkozóan.

A **Roszdravnadzor intézetben** azt nyilatkozták, hogy **nem kimutatható** RCA értéket mértek a 10^{-3} és 10^{-2} hígítással. A Gamaleya intézetben $<10^2$ RCA értéket mértek. Kérésünkre, amelyben nyers adatokat kértünk, bemutatásra került a labornapló amelybe a [REDACTED] által gyártott [REDACTED] en értékelt vizsgálat eredmény szerepelt. Eredményként nem kimutatható RCA szerepelt a 10^{-2} ; 10^{-3} ; 10^{-4} hígításnál. Követelmény nem több mint 10^3 RCA/dose. [REDACTED]

[REDACTED] NNK labor vezetővel a látogatás időpontjában történő élő telefonos megbeszélés alapján, az NNK más vizsgálati módszert használ az RCA vizsgálatához. Ezt még a mai nap elküldi számunkra és ez a módszer továbbításra kerül a **Roszdravnadzor** felé. Az orosz intézet megvizsgálja, hogy lehetséges-e, hogy a Magyarországra szállított tételeket ezzel a módszerrel vizsgálják.

- 3. Végzik-e a „Infectious vector titre” (Fertőzőképes vírus titer) vizsgálatot?

[REDACTED] Ez a Gamaleya döntése. A Gamaleya-val történő telefonbeszélgetés során azt nyilatkozták, hogy ezt a vizsgálatot nem minden tétel esetében végzik és csak IPC vizsgálatként a fermentáció után. Kérdeztük, hogy tervezik-e ígéretükhöz híven betenni a végtermék specifikációjába. Mondták, hogy 3-4 hét múlva. [REDACTED]

A Gamaleya azt nyilatkozták, hogy a Magyar országra küldött tételek esetében beteszik a specifikációjába és elfogják végezni.

- 4. Kérjük adják meg a minimális detektábilis limitet (minimal detectable limit) az RCA/dózis vizsgálat esetében. Adják meg az RCA vizsgálatnál használt analitikai módszer leírását

- 5. Végeznek-e sejt citotoxicitási vizsgálatot (Cell cytotoxicity)?

-6. Szeretnénk információkat kapni az OGYÉI részére beküldött [REDACTED] vakcinára vonatkozóan – gyártási telephely neve, tétel azonosító számok, analitikai eredmények
Kinyomtatva megkaptuk, úgy a Gamaleya, mint a Roszdravnadzor által végzett végtermék bizonylatokat.

Összegzés:

- **A magas RCA/ dose követelmény (nem több mint 10^3 RCA/dózis) miatt mindenképpen szükség van az NNK gyártási tételenkénti vizsgálataira és értékelésére, valamint az orosz és a magyar vizsgálati módszer harmonizálásra.**

Moszkva
2021. január 21.