

Public Assessment Report
SPUTNIK V

INFORMASI PRODUK

Nama Produk	: Sputnik V (Gam-COVID-Vac)
Zat aktif	: Vaksin rAd26-S berisi zat aktif HAdV-26 (human adenovirus) recombinant adenoviral particles containing SARS-CoV-2 protein S gene, $(1.0\pm 0.5) \times 10^{11}$ particles per dose. Vaksin rAd5-S berisi zat aktif HAdV-5 recombinant adenoviral particles containing SARS-CoV-2 protein S gene, $(1.0\pm 0.5) \times 10^{11}$ particles per dose.
Bentuk sediaan	: Larutan injeksi
Kemasan	: Dus, 1 vial @ 3 mL (5 dosis) komponen 1 dan 2 Dus, 1 blister @ 5 ampul @ 0,5 mL komponen 1 dan 2
Pendaftar	: PT. Pratapa Nirmala
Produsen	: JSC GENERIUM, Rusia JSC Pharmstandart UFA VITA
Kategori registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>The prevention of the newly discovered coronavirus infection (COVID-19) in adults over the age of 18.</i>
Posologi yang diajukan	: <i>The vaccine is for intramuscular injection only. Intravenous administration of the drug is strictly prohibited. The vaccine is injected into the deltoid muscle (the upper third of the outer shoulder surface). If it is impossible to inject the drug into the deltoid muscle, the drug is injected into the vastus lateralis. The vaccination is administered in two stages: first 0.5 mL of Component I, and then, three weeks afterwards, 0.5 mL of component II is injected. After administering the vaccine, the medical staff is to monitor the patient's state of health over a period of 30 minutes.</i>

PENGANTAR

Produk yang digunakan pada uji klinik merupakan produk yang dibuat di Gamaleya untuk Izin Penggunaan Darurat atau Emergency Use Authorization (EUA) ke-7.

Vaksin menggunakan platform vektor virus non replikasi yang dimodifikasi untuk membawa materi gen virus ke dalam sel, yaitu recombinant adenovirus (rAd) vectors terdiri dari 2 jenis yaitu rAd26 yaitu vector adenovirus rekombinan tipe 26; dan rAd5 yaitu vector adenovirus rekombinan tipe 5. Vektor ini membawa gen protein S dari SARS-CoV-2, menjadi rAd26-S dan rAd5-S.

- Vaksin rAd26-S berisi zat aktif HAdV-26 (human adenovirus) recombinant adenoviral particles containing SARS-CoV-2 protein S gene, $(1.0\pm 0.5) \times 10^{11}$ particles per dose.
- Vaksin rAd5-S berisi zat aktif HAdV-5 recombinant adenoviral particles containing SARS-CoV-2 protein S gene, $(1.0\pm 0.5) \times 10^{11}$ particles per dose.

Mengingat vaksin ini adalah vaksin baru, maka evaluasi dilakukan terhadap aspek mutu, efikasi dan keamanan. Evaluasi efikasi dan keamanan dilakukan pada data non klinik dan klinik vaksin Sputnik V.

ASPEK MUTU

Vaksin Sputnik menggunakan platform pembawa rekombinan adenovirus (sel inang) dengan materi genetik protein spike dari SARS-CoV-2 dan menghilangkan area E1 dan E3 dari adenovirus. Vaksin terdiri dari 2 vaksin dengan serotipe adenovirus berbeda yaitu serotipe 26 untuk vaksin 1 dan serotipe 5 untuk vaksin 2.

Zat aktif

Fasilitas produksi

- Virus seed dan banking diproduksi oleh Branch "Medgamal" of the Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology (Ministry of Health of Russia), Russia, 123098, Moscow, Gamalei Street, 18.
- Bulk diproduksi oleh Generium Joint Stock Company, Vladimir, Russian Federation, dan Closed Joint-Stock Company Biocad

Vaksin menggunakan vektor virus yang dimodifikasi untuk membawa materi gen virus ke dalam sel, yaitu recombinant adenovirus (rAd) vectors terdiri dari 2 jenis yaitu rAd26 yaitu vector adenovirus rekombinan tipe 26; dan rAd5 yaitu vector adenovirus rekombinan tipe 5. Vektor ini membawa gen protein S dari SARS-CoV-2, menjadi rAd26-S dan rAd5-S. Rekombinan adenoviral rAd5-S-CoV2 dan rAd26-S-CoV2 mengkode gen glikoprotein S dari SARS-CoV-2 dan tidak memiliki region E1 dan E3. Penghilangan region E1 menyebabkan virus tidak dapat bereplikasi. Penghilangan region E3 menghilangkan sifat virus menghambat immunological pathways.

Upstream dan downstream: Generium dimulai dari tahapan inokulasi dan kulturisasi bertingkat (erlenmeyer, bioreaktor 10L, bioreaktor 100L), tahap pemurnian dengan penghancuran DNA sel inang dan pemurnian kromatografi menjadi zat aktif (substance solution)

Telah dilakukan karakterisasi fisikokimia dan *biological activity* yang menunjukkan hasil yang terkonfirmasi antara produksi Gamaleya dan Generium. Analisis beta dilakukan menunjukkan konsistensi antar beta uji klinik (Gamaleya) dan beta produksi untuk tujuan EUA (Generium dan Biocad).

Produk jadi

Vaksin yang didaftarkan untuk EUA dan disuplai ke Indonesia fill and finish di diproduksi oleh Generium Joint Stock Company, Vladimir, Russian Federation, dan Joint Stock Company Pharmstandard-UfaVita, dengan Gamaleya sebagai Quality Control.

Tahapan produksi produk jadi adalah *filling*, *labelling* dan *freezing*. Semua fasilitas melakukan validasi proses produksi *filling*, *labelling*, *freezing*, *cleaning* termasuk validasi proses aseptik *filling*. Zat tambahan vaksin berisi: Tris(hydroxymethyl)aminomethane 1.21 mg, sodium chloride 2.19 mg, sucrose 25.0 mg, magnesium chloride hexahydrate 102.0 µg, EDTA disodium salt dihydrate 19.0 µg, polysorbate 80 - 250 µg, ethanol 95% 2.5 mL, water for injection up to 0.5 ml. Vaksin skala uji klinik dan komersial menunjukkan stabilitas pada suhu yang diajukan.

Terhadap sarana produksi vaksin, telah dilakukan inspeksi *onsite* pada fasilitas produksi Vaksin COVID-19 Sputnik-V di Rusia, yaitu Generium dan Biocad sebagai fasilitas

produksi *bulk* vaksin, serta Ufavita sebagai fasilitas *fill and finish* produk jadi. Berdasarkan hasil inspeksi, hasilnya telah memenuhi standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dan standar persyaratan mutu vaksin.

Stabilitas vaksin $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ditunjukkan melalui data dalam 6 bulan.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK EFIKASI DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Data non-klinik yang diserahkan adalah studi efikasi dan imunogenisitas (uji tantang/*challenge*) pada hamster (2 studi), studi imunogenisitas pada monyet (2 studi), toksisitas pada mencit, kelinci dan marmot (4 studi) yang menerima vaksin rAd26-S dan/atau rAd5-S dengan hasil vaksin dapat menginduksi respons imun, tidak ada kematian pada hewan, dan memberi perlindungan pada hewan yang diinfeksi oleh virus (*challenge*).

Studi Klinik

Keamanan dan efikasi vaksin Sputnik V pada subjek sehat usia >18 tahun berdasarkan hasil studi fase I 18-60 tahun (studi 02-Gam-COVID-Vac-2020, tahap 1 $n=18$ & tahap 2 $n=20$), fase I >60 tahun (studi 05-Gam-COVID-Vac-2020, $n=109$) dan fase III interim (studi 04-Gam-COVID-Vac-2020, $n=19866$):

1. Vaksin dapat ditoleransi dengan baik berdasarkan data yang diambil pada saat vaksinasi dan pertelfon.
 - Fase I: AE berhubungan dengan vaksinasi 2 dosis (*liquid*) adalah sakit pada tempat penyuntikan, hyperthermia, asthenia, dengan kejadian yang lebih tinggi pada usia 18-60 tahun vs. >60 tahun (40% vs. 5,5%; 95% vs. 5,5% ; 55% vs. 5,5%). Durasi pengamatan terbatas sampai 21 hari setelah vaksin-2 dengan $n=20$ dan sampai 7 hari setelah vaksin-2 dengan $n=109$.
 - Fase III: AE $>1\%$ berhubungan dengan vaksinasi adalah *influenza-like illness* (24% vs. 10%), reaksi lokal (22% vs. 4%), *hyperthermia* (5% vs. 2%), *myalgia* (2% vs. 1%), hipertensi (1,2 vs 0,8). *Influenza-like illness* berhubungan dengan adenovirus. Subjek usia >60 tahun memberikan profil mirip. Kejadian meninggal akibat komorbid penyakit yang dipicu oleh covid dinyatakan tidak berhubungan.
2. Efikasi vaksin 91,1% (95% CI: 83,8%, 95,1%) pada pengamatan mulai 7 hari setelah vaksin 2, durasi pengamatan sampai 27 hari setelah vaksin-2.
3. Vaksin dapat menginduksi respon imun humoral (antibodi-RBD spesifik dan netralisasi) dan seluler (konsentrasi *IFN- γ*), pengamatan sampai 21 hari setelah vaksin-2 (imunogenisitas humoral) dan 7 hari setelah vaksin-2 (imunogenisitas seluler).
 - Fase I usia 18-60 tahun 2 dosis vaksin (*liquid*): GMT antibodi-RBD spesifik 14703 dan GMT antibodi netralisasi 49, serokonversi 100%; sekresi *IFN- γ* (median 12,7), CD4+ (2,5), CD8+ (1,3)
 - Fase I usia >60 tahun: GMT antibodi-RBD spesifik 3116 dan GMT antibodi netralisasi 13, serokonversi $>90\%$; sekresi *IFN- γ* (median 4), CD4+ (0,7), CD8+ (0,8)
 - Fase III: GMT antibodi-RBD spesifik 8996 vs. 31 dan GMT antibodi netralisasi 44,5 vs. 1,5, serokonversi $>90\%$; sekresi *IFN- γ* (median 32,77 pg/mL vs. 0,410 pg/mL).

Studi Fase	Usia (tahun)	Kriteria	Desain	N	Dosis (U)	Efikasi	Imunogenisitas	Keamanan
1	18-60	Hasil negatif PCR dan antibodi IgG dan IgM anti-SARS-CoV-2; tidak ada riwayat atau kontak Covid-19; Tidak menderita penyakit infeksi akut dalam 14 hari sebelum vaksinasi	Open prospective two-stage non-randomized	38	Larutan injeksi Tahap 1: 1 dosis vaksin 1 = 9 subjek 1 dosis vaksin 2 = 9 subjek Tahap2: vaksin 1 + vaksin 2 interval 21 hari = 20 subjek	-	Pengamatan sampai D42: GMT titer antibodi IgG: Tahap 1: D28 vaksin 1: GMT 1866, 100% serokonversi vaksin 2: GMT 2352, 100% serokonversi Tahap 2: D42: GMT 14703, 100% subjek serokonversi Titer antibodi netralisasi SARS-CoV-2 Tahap 1: D28 vaksin 1: GMT 4, 67% serokonversi Vaksin 2: GMT 6, 67% serokonversi Tahap 2: D42: GMT 49, 100% subjek serokonversi Imunitas seluler D28 Median Titer Tahap 1: vaksin 1 CD4+ 0,6 CD8+ 0,3 IFN γ 4,6 vaksin 2 CD4+ 1,1 CD8+ 1,4 IFN γ 5,8 Tahap 2: CD4+ 2,5 CD8+ 1,3 IFN γ 12,7	Pengamatan sampai D42 (tahap 2): Tidak ada SAE. AE ringan dan berhubungan dengan vaksin. Tahap 1: Sakit pada tempat penyuntikan (67%), hipertermia (61%), asthenia (33%), nyeri badan dan sendi (28%), penurunan nafsu makan (11%), sakit kepala (50%), palpitasi (2%). Tahap 2: hipertermia (95%), asthenia (55%), sakit pada tempat penyuntikan (40%), nyeri badan dan sendi (20%), malaise, pireksia, peningkatan suhu pada area penyuntikan (masing-masing 10%), sakit kepala (55%), rhinorrhea (20%), sore throat (10%), diare (15%).
1				38	Liofilisasi Tahap 1: 1 dosis vaksin 1 = 9 subjek 1 dosis vaksin 2 = 9 subjek Tahap2: vaksin 1 + vaksin 2 interval 21 hari = 20 subjek	-	Pengamatan sampai D42: GMT titer antibodi IgG: Tahap 1: D28 vaksin 1: GMT 1372, 100% serokonversi vaksin 2: GMT 2963, 100% serokonversi Tahap 2: D42: GMT 11143, 100% subjek serokonversi Titer antibodi netralisasi SARS-CoV-2 Tahap 1: D28 vaksin 1: GMT 4, 56% serokonversi Vaksin 2: GMT 11, 89% serokonversi Tahap 2:	Tahap 1: sakit pada tempat penyuntikan (67%), nyeri badan dan sendi (17%), indurasi pada tempat penyuntikan (17%), hipertermia (11%), pireksia (11%), sakit kepala (39%). Tahap 2: sakit pada tempat penyuntikan (60%), nyeri badan dan sendi (30%), hipertermia (25%), sakit kepala (25%), asthenia (20%).

Studi Fase	Usia (tahun)	Kriteria	Desain	N	Dosis (U)	Efikasi	Imunogenisitas	Keamanan
							D42: GMT 46, 100% subjek serokonversi Imunitas seluler D28 Median Titer Tahap 1: vaksin 1 CD4+ 0,2 CD8+ 0,4 IFN γ 6,3 vaksin 2 CD4+ 1,6 CD8+ 0,8 IFN γ 19,5 Tahap 2: CD4+ 1,3 CD8+ 1,1 IFN γ 5,7	
1	>60	Hasil negatif PCR dan antibodi IgG dan IgM anti-SARS-CoV-2; tidak ada riwayat atau kontak Covid-19; Tidak menderita penyakit infeksi akut dalam 14 hari sebelum vaksinasi	Open	109	vaksin 1 + vaksin 2 interval 21 hari		GMT titer antibodi IgG: D42: GMT 3116, 100% subjek serokonversi Titer antibodi netralisasi SARS-CoV-2 D28: median titer 13, 90% subjek serokonversi Imunitas seluler D28 Median Titer CD4+ 0,7 CD8+ 0,8 IFN γ 4	Pengamatan sampai D28 16% subjek mengalami AE ringan dan berhubungan dengan vaksin. 1 SAE (atrial fibrillation) tidak disebabkan oleh vaksinasi. Tidak ada kematian. AE terbanyak adalah sakit pada tempat penyuntikan, hipertermia, dan asthenia (masing-masing 5,5%).
3	≥ 18	Hasil negatif PCR dan antibodi IgG dan IgM anti-SARS-CoV-2; tidak ada riwayat atau kontak Covid-19; Tidak menderita penyakit infeksi akut dalam 14 hari sebelum vaksinasi	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center	12296 (3:1) 9258 vaksin 3038 Placebo	vaksin 1 + vaksin 2 interval 21 hari	Setelah hari ke 21 setelah randomisasi: 91,6%. Data efikasi masih terbatas sampai 60 hari (terlama), informasi dari publikasi median 48 hari dari dosis pertama.	GMT titer antibodi IgG: D42: GMT 8996, 98% subjek serokonversi Titer antibodi netralisasi SARS-CoV-2 D42: GMT 45 vs. 1,5, 96% vs. 7% serokonversi Imunitas seluler D28 IFN γ 32,77 pg/mL (13,94–50,76) vs. 0,410 pg/mL (0,116–0,856)	45% vs. 27% subjek vaksin vs. placebo melaporkan total 16795 AE, umumnya ringan. AE ($\geq 10\%$) influenza-like illness (25% vs. 11%), reaksi lokal (22% vs. 4%). 93% berhubungan dengan vaksinasi. $\geq 10\%$ adalah influenza-like illness (24% vs. 10%), reaksi lokal (22% vs. 4%). 70 SAE (47 vs. 23) dilaporkan oleh 68 subjek (45 vs. 23) dari 21862 subjek, tidak berhubungan dengan vaksinasi 4 kematian (3 vs 1), tidak berhubungan dengan vaksinasi: fracture of the thoracic vertebra (1 kelompok vaksin),

Studi Fase	Usia (tahun)	Kriteria	Desain	N	Dosis (U)	Efikasi	Imunogenisitas	Keamanan
								Covid (2 kelompok vaksin), hemorrhagic stroke (1 kelompok placebo) Khusus subjek usia >60 tahun: influenza-like illness (15% vs. 9%)

Hasil evaluasi terhadap stud

1. Berdasarkan hasil kajian terkait dengan keamanannya, efek samping dari penggunaan Vaksin COVID-19 Sputnik-V merupakan efek samping dengan tingkat keparahan ringan atau sedang. Efek samping paling umum yang dirasakan adalah gejala menyerupai flu (*a flu-like syndrome*), yang ditandai dengan demam, menggigil, nyeri sendi (arthralgia), nyeri otot (myalgia), badan lemas (asthenia), ketidaknyamanan, sakit kepala, hipertermia, atau reaksi lokal pada lokasi injeksi.
2. Data uji klinik fase 3 menunjukkan Vaksin COVID-19 Sputnik-V memberikan efikasi sebesar 91,1% (95% CI: 83,8%, 95,1%) pada pengamatan mulai 7 hari setelah vaksinasi kedua.

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Sputnik menggunakan platform pembawa rekombinan adenovirus (sel inang) dengan materi genetik protein spike dari SARS-CoV-2 dan menghilangkan area E1 dan E3 dari adenovirus. Vaksin terdiri dari 2 vaksin dengan serotipe adenovirus berbeda yaitu serotipe 26 untuk vaksin 1 dan serotipe 5 untuk vaksin 2. Vaksin ini harus disimpan pada suhu $-20 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Injeksi dikemas dalam vial tipe 1 USP ukuran 3 mL multiple dosis sejumlah 5 dosis.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Sputnik telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi nonklinik dan klinik, vaksin Sputnik memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Vaksin Sputnik melengkapi ketersediaan Vaksin COVID-19 saat masa pandemi.
 - ii. Vaksin dapat menginduksi respon imun humoral (antibodi-RBD spesifik dan netralisasi) dan seluler (konsentrasi $IFN-\gamma$), pengamatan sampai 21 hari setelah vaksin-2 (imunogenisitas humoral) dan 7 hari setelah vaksin-2 (imunogenisitas seluler)
 - iii. Data uji klinik fase 3 menunjukkan Vaksin COVID-19 Sputnik-V memberikan efikasi sebesar 91,1% (95% CI: 83,8%, 95,1%) pada pengamatan mulai 7 hari setelah vaksinasi kedua.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Vaksin Sputnik memiliki efek samping efek samping nyeri local, hyperthermia, asthenia, dengan kejadian yang lebih tinggi pada usia 18-60 tahun.
 - ii. Kejadian AE lebih dari 1% berhubungan dengan vaksinasi adalah *influenza-like illness* (24% vs. 10%), reaksi lokal (22% vs. 4%), *hyperthermia* (5% vs. 2%), *myalgia* (2% vs. 1%), hipertensi (1,2 vs 0,8). *Influenza-like illness* berhubungan dengan adenovirus.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Belum tersedia data keamanan pada Anak-anak.
- d. Kesimpulan evaluasi risiko-manfaat:

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi virus COVID-19 pada dewasa. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Sputnik V diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indications

The prevention of the newly discovered coronavirus infection (COVID-19) in adults over the age of 18.

Dosage and Administration

The vaccine is for intramuscular injection only. Intravenous administration of the drug is strictly prohibited. The vaccine is injected into the deltoid muscle (the upper third of the outer shoulder surface). If it is impossible to inject the drug into the deltoid muscle, the drug is injected into the vastus lateralis. The vaccination is administered in two stages: first 0.5 mL of Component I, and then, three weeks afterwards, 0.5 mL of component II is injected. After administering the vaccine, the medical staff is to monitor the patient's state of health over a period of 30 minutes.