

شماره: ۶۶۵/۶۷۵۷۶

تاریخ: ۱۴۰۰/۱۲/۰۴

پیوست: ندارد



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان
و آموزش پزشکی



مدیر عامل محترم شرکت پلاسما درمان سرو سپید

موضوع: ارائه مستندات تکمیلی در خصوص واکسن نورا

با سلام و احترام؛

بازگشت به نامه شماره ۴۰۶۴۸/د/پ مورخ ۱۴۰۰/۱۱/۰۵، فراروده زیر مورد ارزیابی کارشناسی قرار گرفت و نتایج به شرح زیر می باشد.

| | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| نام محصول: واکسن نو ترکیب کووید ۱۹ | نام تجاری: Noora |
| شکل محصول: ویال تزریقی | تولید کننده: پلاسما درمان سرو سپید |

| قسمت های ماژول ۳ | نتیجه بررسی پرونده |
|---|--|
| 3.2.S. Drug Substance | - |
| 3.2.S.1 General Information | - |
| 3.2.S.1.1 Nomenclature | - |
| 3.2.S.1.2 Structure | Accession Number ژن مورد استفاده ارائه گردد. |
| 3.2.S.1.3 General properties | بر اساس ICH Q6B فعالیت بیولوژیک ارائه گردد. توصیه می گردد Specification ماده موثره در این بخش ارائه گردد. |
| 3.2.S.2 Manufacture | - |
| 3.2.S.2.1 Manufacturer(s) | در بخش 3.2.A نسبت به معرفی جزئی تجهیزات و وسایل اقدام گردد. لیست آزمون های برون سپاری مشخص گردد (بعنوان مثال ED50). |
| 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls | این بخش نیاز به بازنگری و تکمیل دارد. |
| 3.2.S.2.2.1 Introduction | - |
| 3.2.S.2.2.2 Batch & Scale definition | سری ساخت مورد استفاده در مطالعه پایداری، پیش بالینی و بالینی در این بخش مشخص گردد. تغییر کدگذاری در این بخش ارائه گردد. سری ساخت اول در فرمانتور ۱۰۰ لیتر تولید شد و این بخش ارائه نشده است. |
| 3.2.S.2.2.3. Description of manufacturing process | بر اساس صفحه شماره ۲۴ مستندات پایداری حدواسط سلول های فریز شده در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد برای ۴ ماه به همراه ظرف نگهداری ارائه گردد. مستندات پایداری محصول شکسته شده در دمای ۸- تا ۲- درجه سانتیگراد برای ۴۸ ساعت به همراه ظرف نگهداری ارائه گردد. توجهات سازنده جهت استفاده از رزین Q-Sepharose ارائه گردد. درصد های ذکر شده در این بخش بر اساس وزنی/وزنی و یا وزنی/حجمی ارائه گردد. در این بخش نحوه حذف SUMO Tag ارائه گردد. کارکتریزاسیون ارائه شده در صفحات ۵۰ و ۵۱ بر اساس تاریخ تولید و انقضا و میزان نگهداری پلاسمید پرورسانی گردد. |
| 3.2.S.2.3 Control of Materials | مستندات رزین کروماتوگرافی ارائه نشده است. مستندات مهار کننده پروتئاز ارائه نشده است. مستندات کامل آنزیم پروتئاز ارائه گردد. در قسمت 3.2.S.2.3 مواد بکار رفته در تولید لیست شود و در قسمت process number شماره یا نام مرحله ای |

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو

تلفن: ۶۱۹۲۷۰۰۰ نامبر: ۶۶۴۰۵۵۷۱ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

www.fda.gov.ir



| قسمت های مازول ۳ | نتیجه بررسی پرونده |
|--|---|
| | <p>که از این مواد استفاده شده وارد شود. اگر برخی از مواد فارماکوپه ای نیست specification آن ها را جداگانه بیاورید.</p> <p>کارکتریزاسیون ارائه شده در صفحات ۵۰ و ۵۱ بر اساس تاریخ تولید و انقضا و میزان نگهداری پلاسمید بروزرسانی گردد. برای کارکتریزاسیون بانک سلولی از Q5D استفاده کنید.</p> <p>تهیه بانک سلولی (MCB & WCB) به همراه Specification و گواهی آنالیز با مهر و امضای مسئولین شرکت ارائه گردد. تست های دوره ای بانک های ویروسی و سلولی مشخص گردد.</p> <p>مستندات ارائه شده در صفحات ۴۴ الی ۴۸ به بخش پیوست ها منتقل گردد.</p> |
| 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates | <p>CPP و کنترل های حین فرایند برای کنترل مراحل بحرانی ارائه گردد.</p> <p>مراحل بحرانی کشت، خالص سازی و بسته بندی مشخص گردد.</p> <p>تعداد سلول، دما، pH، میزان پروتئین هدف برای مرحله کشت دقیقاً مشخص گردد.</p> <p>مراحل بحرانی شکست سلولی و تست های مربوطه مشخص گردد.</p> <p>در قسمت خالص سازی لازم است، مراحل بحرانی حذف ناخالصی ها که نشان دهنده تسلط تولید کننده بر فرآیند است مشخص گردد.</p> |
| 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation | <p>پروتکل معتبرسازی فرایند (بعنوان بخشی از VMP) ارائه گردد. سه سری ساخت consecutive باید مورد ارزیابی قرار گیرد. مقیاس مورد نظر (فرمانتور ۳۰۰ لیتری) ذکر گردد.</p> <p>ارائه گزارش معتبرسازی کامل ضروری است.</p> |
| 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development | <p>بصورت کلی مراحل توسعه و دست یابی به ماده موثره ارائه گردد. در این قسمت بصورت کلی باید مطالب Control & Design 'knowledge 'Explore ارائه گردد.</p> <p>افزایش مقیاس (Scale-up) در این بخش ارائه گردد.</p> <p>طرح های توسعه ای برای دست یابی به مقیاس تولید ۳۰۰ لیتری ارائه گردد.</p> <p>مستندات کامل تغییرات رزین کروماتوگرافی و روش های تولید در این بخش ضروری است.</p> |
| 3.2.S.3 Characterization | <p>بر اساس ICH Q6B، خصوصیات فیزیکوشیمیایی، فعالیت بیولوژیک، خلوص، ناخالصی، کارکترایز کردن مولکول، در این قسمت توضیح داده شود تغییرات اعمال شده اثری Quality, Safety & Efficacy ماده موثره ندارد.</p> |
| 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics | <p>نتایج کارکترایز سه سری ساخت ارائه شود. تست ها شامل پوتنسی، شناسایی، خلوص، ناخالصی و ... ارائه گردد.</p> <p>شرکت کارکتریزاسیون های انجام شده و نتایج کامل را در قالب فایل پیوست ارائه نماید.</p> <p>توضیحات لازم در خصوص ناخالصی های ارائه شده در صفحه شماره ۷۷ ارائه گردد.</p> <p>نتیجه وسترن بلات ارائه گردد.</p> <p>نتیجه ناخالصی پروتئین میزبان با SDS-PAGE قابل قبول نیست. مشخصات دقیق کیت مورد استفاده ارائه گردد.</p> |
| 3.2.S.3.2 Impurities | شرکت روش آنالیز نمونه های مورد استفاده در مطالعه بالینی در این بخش ارائه گردد. |
| 3.2.S.4 Control of Drug Substance | - |
| 3.2.S.4.1 Specification | روش آنالیز اندازه گیری ED50 بر اساس آزمون In-vitro ارائه گردد. |
| 3.2.S.4.2 Analytical Procedures | روش هایی که برای تست های DS (تست های Specification) استفاده شده است باید در این قسمت ارائه گردد. دستورالعمل های ذکر شده در صفحه ۸۹ بصورت کامل در پیوست ارائه گردد. |
| 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures | نتایج کامل معتبرسازی روش های آنالیز انجام شده توسط شرکت و برون سپاری ها در پیوست ارائه گردد. |
| 3.2.S.4.4 Batch Analyses | حداقل نتایج آنالیز ۳ بچ تجاری ارائه گردد. نمودارها، کروماتوگرام و گراف ها بصورت کامل ارائه گردد. |
| 3.2.S.4.5 Justification of Specification | بصورت کامل ارائه گردد. |

شماره: ۶۶۵/۶۷۵۷۶

تاریخ: ۱۴۰۰/۱۲/۰۴

پیوست: ندارد



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان
و آموزش پزشکی



| قسمت های ماژول ۳ | نتیجه بررسی پرونده |
|---|---|
| 3.2.S.5 Reference Standards or Materials | استانداردهای مورد استفاده در HPLC و کلیه کیت های مور استفاده ارائه گردد. |
| 3.2.S.6 Container Closure System | اطلاعات مواد بسته بندی اولیه، ثانویه و نهایی (در صورت وجود) ارائه گردد. ارائه Specification ظروف نگهداری الزامی است. در بازدیدهای قبلی این محصول در شیشه در آبی نگهداری می شد و لذا توضیحات لازم ارائه گردد. |
| 3.2.S.7 Stability | نتایج پایداری سه سری ساخت اولیه، در ظرفی که در 3.2.S.2.6 گزارش شده، انجام و ارائه گردد. |
| 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions | مطالعه پایداری بر اساس Specification صفحه ۸۸ ارائه گردد. در قسمت نتیجه گیری حتما ذکر شود بر اساس نتایج مطالعات پایداری، DS برای X ساعت در شرایط دمایی Y درجه سانتیگراد پایدار است. توضیحات لازم در خصوص در حال انجام بودن آزمون ED50 در صفحه شماره ۹۹ و گزارش تکمیل بودن در صفحه شماره ۹۷ ارائه گردد. |
| 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol | - |
| 3.2.S.7.3 Stability Data | نتایج مربوطه پس از بروزرسانی بر اساس موارد مذکور بصورت کامل در پیوست ارائه گردد. |
| 3.2.P Drug Product | |
| 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product | توضیحات لازم در خصوص فرم مولتی دوز (وبال، رابر استاپر) ذکر گردد. |
| 3.2.P.2 Pharmaceutical Development | در این بخش فرمولاسیون ۱۲۰ میکروگرم (مورد استفاده در فاز ۱ مطالعه بالینی) ارائه گردد. انتخاب فرمولاسیون ۸۰ میکروگرم با توجه به مطالعات پیش بالینی و بالینی به صورت کامل تشریح گردد. موارد ذکر شده در صفحات ۱۰۶ الی ۱۲۶ به بخش DS منتقل گردد. |
| 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product | ارائه گردد. |
| 3.2.P.2.1.1 Drug Substance | توضیحات کلی بر اساس ترکیب DS با excipient ها (به سوابق استفاده از واکنش های نو ترکیب جذب شده بر روی آلوم اشاره گردد) ارائه گردد. |
| 3.2.P.2.1.2 Excipients | دلیل استفاده از این Excipient ها و این غلظت ها ارائه گردد. مشخصات excipient ها (function) مشخص گردد. |
| 3.2.P.2.2 Drug Product | در این قسمت خصوصیات کلی DP مانند خصوصیات فیزیکیوشیمیایی و بیولوژیک ارائه گردد. |
| 3.2.P.2.2.1 Formulation Development | در این قسمت باید مشخص گردد که دلیل انتخاب این فرمولاسیون چه بوده است. |
| 3.2.P.2.2.2 Overages | این قسمت با تمرکز بر Over fill و Overage ارائه گردد. |
| 3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties | خصوصیات فیزیکیوشیمیایی و بیولوژیک محصول مانند pH، قدرت یونی، اطلاعات مربوط به تاثیر DS بر عملکرد محصول نهایی، reconstitution، particle size و ... را به صورت خلاصه اشاره کنید. |
| 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development | این بخش بر اساس مقیاس های تولیدی بروزرسانی گردد. |
| 3.2.P.2.4 Container Closure System | دقیقا باید با ذکر جزئیات توضیح داده شود، بعنوان مثال تولید محصول نهایی در شیشه USP تیپ I پر می شود که پرکنی در سایت دیگری انجام می شود. محصول تولیدی با Flex boy و یا ... به سایت پرکنی اسوه و یا زیست دارو دانش منتقل می گردد. توضیحات کافی و لازم در خصوص انطباق ظرف با محصول ارائه گردد. |
| 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes | تمهیداتی که محصول نهایی را از آلودگی محافظت می کند باید ذکر گردد. به سه گروه اصلی تقسیم می شود: (۱) استفاده از فرآیند آسپتیک (۲) استفاده از مواد شیمیایی نگهدارنده (۳) آزمون های مورد استفاده نظیر استریلیتی و CCIT (container closure integrity test). ارائه توضیحات لازم در این خصوص ضروری است. |
| 3.2.P.2.6 Compatibility | - |
| 3.2.P.3 Manufacture | سایت های فرمولاسیون، پرکنی، بازرسی چشمی، لیبیل زنی، بسته بندی و انبار سرد مشخص گردد. |

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو

تلفن: ۶۱۹۲۷۰۰۰ نامبر: ۶۶۴۰۵۵۷۱ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

www.fda.gov.ir

شماره: ۶۶۵/۶۷۵۷۶

تاریخ: ۱۴۰۰/۱۲/۰۴

پیوست: ندارد



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان
و آموزش پزشکی



| قسمت های ماژول ۳ | نتیجه بررسی پرونده |
|---|--|
| 3.2.P.3.1 Manufacturer(s) | Quality agreement با شرکت های خدمات دهنده در این بخش ارائه گردد |
| 3.2.P.3.2 Batch Formula | جدول دوم صفحه ۱۲۹ برای ویال 10R تصحیح گردد. |
| 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls | فرایند کلی فرمولاسیون، فیلینگ، بسته بندی بر اساس بچ سایز ارائه گردد. سایز پارت (تک دوز و مولتی دوز) و سایت های پرکنی متفاوت (زیست دارو دانش و اسوه) در این بخش ارائه گردد. |
| 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates | نتایج بر اساس حداقل سه سری ساخت های تولید شده ارائه گردد (Intermediate و IPC، CPP). |
| 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation | گزارش معتبرسازی بر اساس فرمولاسیون محصول در سایت های پرکنی ارائه گردد. اثبات یکنواختی در حین تولید الزامی است. گزارش مدیا فیل (بر اساس سایز پارت) سایت های فرمولاسیون و فیلینگ ارائه گردد. |
| 3.2.P.4 Control of Excipients | - |
| 3.2.P.4.1 Specifications | در این بخش Specification مربوط به موارد ذکر شده در صفحه شماره ۱۳۳ ارائه گردد. میزان دوز قابل استخراج و حجم قابل استخراج در Specification لحاظ گردد. |
| 3.2.P.4.2 Analytical Procedures | روش های تست excipient های مورد استفاده ارائه گردد. |
| 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures | Verification روش های آنالیز ارائه گردد. |
| 3.2.P.4.4 Justification of Specifications | - |
| 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin | - |
| 3.2.P.4.6 Novel Excipients | - |
| 3.2.P.5 Control of Drug Product | - |
| 3.2.P.5.1 Specification(s) | میزان اندوتوکسین بر اساس دوز ارائه گردد. میزان آلومینوم ناخالصی نیست و لذا این بخش مورد بازبینی قرار گیرد. |
| 3.2.P.5.2 Analytical Procedures | - |
| 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures | نتایج معتبرسازی روش های آزمایشگاهی انجام شده توسط شرکت و برون سپاری شده غیر فارماکوپه ای بصورت کامل ارائه گردد. |
| 3.2.P.5.4 Batch Analyses | نتایج کامل (نمودارها، تصاویر، کروماتوگرام ها) در صفحات ۱۳۷ الی ۱۴۲ در این بخش ارائه گردد. |
| 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities | ارائه گردد. |
| 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s) | توجیهات سازنده بر اساس Specification محصول نهایی ارائه گردد. |
| 3.2.P.6 Reference Standards or Materials | کیفیت های مورد استفاده ارائه گردد. استانداردهای In-house ارائه گردد. |
| 3.2.P.8 Container closure system | انواع ظروف بسته بندی اولیه (2R، 6R، 10R و ...) ارائه گردد. Specification مربوط به ویال و رابر استاپر به همراه CoA سازنده در سربرگ شرکت با مهر و امضای مسئولین ارائه گردد. بسته بندی اولیه و ثانویه و همچنین Functional و Not functional بودن بسته بندی ثانویه مشخص گردد. Specification مواد بسته بندی ارائه گردد. |
| 3.2.P.8 Stability | نتایج پایداری سه سری ساخت اولیه، در ظرفی که در ظرف نگهداری محصول نهایی حداقل برای ۶ ماه انجام و نتایج ارائه گردد. پایداری Long term در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد انجام گردد. |

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو

تلفن: ۶۱۹۲۷۰۰۰ نامبر: ۶۶۴۰۵۵۷۱ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

www.fda.gov.ir

شماره: ۶۶۵/۶۷۵۷۶
تاریخ: ۱۴۰۰/۱۲/۰۴
پیوست: ندارد



| قسمت های ماژول ۳ | نتیجه بررسی پرونده |
|--|---|
| 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion | با طراحی مطالعه آماری نشان داده شود که Efficacy و Safety 'Quality محصول دست خوش تغییر نمی گردد. ارائه نتایج مطالعه پایداری ضروری است. توییحات لازم در خصوص ارائه نتایج ۳ ماهه و درج تاریخ انقضای ۱ ساله ارائه گردد. در قسمت نتیجه گیری حتما ذکر شود بر اساس نتایج مطالعات پایداری، DP برای x ساعت در شرایط دمایی y درجه سانتیگراد پایدار است. |
| 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol | حداقل ۳ بچ تولیدی برای پایداری باید انجام شود. |
| 3.2.P.8.3 Stability Data | نتایج مطالعات stability را در پیوست قرار دهید. |
| 3.2.A Appendix | |
| 3.2.A.1 Facilities | تجهیزات سایت تولید، فرمولاسیون و پرکنی (اسوه و زیست دارو دانش) ارائه گردد. |
| 3.2.A.2 Adventitious agent safety evlution | مستندات لازم، بعنوان مثال توضیحات لازم در خصوص آنزیم و مرکابتواتانول ارائه گردد. |

تغییرات ذکر شده در صورتجلسه مورخ ۱۴۰۰/۰۹/۳۰ بصورت کامل در قالب تغییرات به اداره کل دارو اعلام گردد. در خصوص نامه شماره ۴۰۰۶۶۱/د/پ مورخ ۱۴۰۰/۱۱/۲۷، تغییر محدوده قابل پذیرش آلوم در CTD فرآورده بروزرسانی انجام گردد.

در خصوص عدم تامین موش به تعداد کافی که در نامه شماره ۴۰۰۶۶۲/د/پ مورخ ۱۴۰۰/۱۱/۲۷ ذکر شده است، انجام آزمون In-Vivo برای یک سری ساخت تولیدی اصلی و انجام آزمون In-Vitro برای تمامی سری ساخت ها از جمله سری ساخت های اصلی و ساب بچ ها و سری ساخت های تولید شده قبلی و مشروط به ارائه گزارش انطباق پذیری آزمون ها و ارائه نتایج معتبرسازی In-Vitro بلامانع است.

- SOP کلیه روش های مورد استفاده در کنترل آنتی ژن، محصول نهایی آنالیزهای بینابینی و کارکتریزاسیون در پیوست ارائه گردد.
- شرکت موظف به بروزرسانی مستندات و CTD پس از هر گونه تغییر (اعم از فرآیند تا پرسنل کلیدی) و ارائه به اداره کل دارو می باشد.
- در صورتی که در هر یک از مراحل تولید، خالص سازی و کنترل تغییری ایجاد گردد، شرکت موظف به ارائه مستندات مطابق با گایدلاین تغییرات است.
- شرکت موظف به ارائه نتایج مقایسه پذیری، مهندسی و معتبرسازی برای فرمانتورهای ۱۰۰ و ۳۰۰ لیتری است.
- شرکت موظف به ارائه و تکمیل ماژول ۴ می باشد.

مقتضی است پرونده با قید فوریت تکمیل و به اداره کل دارو ارسال گردد.

دکتر حمیدرضا اینانلو
مدیر کل امور دارو و مواد تحت کنترل

رونوشت:

جناب آقای دکتر سعیدرضا پاکزاد مسئول محترم بخش پوتنسی و استانداردسازی واکسن سازمان غذا و دارو

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو

تلفن: ۶۱۹۲۷۰۰۰ نمابر: ۶۶۴۰۵۵۷۱ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

www.fda.gov.ir