

Протокол он-лайн встречи участников чата Telegram @epivakورونا и сотрудников Роспотребнадзора

11:00 22.03.2021

Со стороны РПН:

Владимир Николаевич Петров — Заведующий информационно-аналитическим отделом Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора

Камиль Фаридович Хафизов — Руководитель научной группы разработки новых методов диагностики заболеваний человека ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Наталья Юрьевна Пшеничная — Заместитель директора по клинико-аналитической работе ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Татьяна Сергеевна Непомнящих — Заместитель генерального директора Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора по научно-методической работе и международному сотрудничеству

Александр Борисович Рыжиков — Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора

Марина Останина, @mostanina

Со стороны @epivakورونا вопросы участников собирал и задавал

Андрей Криницкий — администратор группы @epivakورونا

Орфография оригинальных вопросов и ответов сохранена

- 16. Недавно СМИ сообщали о том, что Вектор провел исследование реакции нейтрализации с использованием сывороток крови людей, привитых "ЭпиВакКороной" на британском штамме. Не могли бы Вы более подробно описать дизайн эксперимента по проверке нейтрализующих свойств антител? (актуальный вопрос в связи с расхождением наших результатов и результатов Вектора), По гибели 50% или 90% клеток считали, плазма людей или животных.**

Владимир Петров: Для постановки реакции нейтрализации коронавируса в мире используются как минимум четыре метода, отличающиеся между собой по чувствительности в разы и десятки раз. Мы используем метод микронеutralизации, который подробно описан в публикациях.

Используется ли в реакции микронеutralизации живой вирус SARS-CoV-2 или псевдовиральные частицы?

Владимир Петров: Мы использовали живой вирус SARS-CoV-2.

- 17. По информации из СМИ, "ЭпиВакКорона" обеспечивает "Три линии защиты", последней из которых является клеточный иммунитет. Не могли бы Вы раскрыть механизм формирования "ЭпиВакКороной" Т-клеточного иммунитета? Каким образом крупный химерный белок-носитель проникает внутрь антиген-презентирующей клетки? Влияет ли присутствие МВР на вероятность презентации трех пептидов S-белка и пептидов N-белка (после протеолиза) на МНС-I?**

Владимир Петров: Химерный белок-носитель проникает внутрь антигенпрезентирующей клетки в результате эндоцитоза - как и положено экзогенному белку. Презентация в данном

случае идет в составе комплекса с МНС II. В данном случае презентация вирусных фрагментов в комплексе с МНС I если и происходит, то только в результате механизма кросс-презентации. Стимуляции цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов в данном случае практически не происходит. Использование для вакцинации рекомбинантных белков и гидроокиси алюминия в качестве адьюванта приводит к активации CD4+ Т-лимфоцитов, причем, - Т-хелперов 2 типа. Мы не можем ответить на вопрос о том, влияет ли МВР на презентацию вирусных пептидов в комплексе с МНС I, поскольку данных исследований не проводилось, так как мы изначально не нацеливались на индукцию цитотоксического Т-клеточного ответа.

18. Каким образом и где идет синтез пептидов и наработка N- белка для вакцины?

Владимир Петров: Компоненты вакцины получают путём химического синтеза пептидов, наработки рекомбинантного белка N в бактериальных клетках-продуцентах с последующей хроматографической очисткой компонентов вакцины.

19. Почему после гражданской вакцинации антитела (спецтест в CMD) появляются только у 70% вакцинированных? Остальные 30% отрицают усталость, злоупотребление алкоголем и хронические заболевания. Нам известно, что РПН собирает тесты у ГВ. Какая там примерно предварительный процент иммуногенности вакцины? У 3 фазы КИ тоже какие данные по иммуногенности?

Владимир Петров: В настоящее время пострегистрационные клинические исследования продолжаются. Промежуточный отчет по всем клиническим базам будет подготовлен не позднее середины апреля.

Согласно промежуточным результатам одного из центров, проводящих пострегистрационные испытания, у 88% добровольцев на 42-90 день после первой иммунизации вакциной «ЭпиВакКорона» были обнаружены специфические антитела (без учета пограничных результатов).

8. Нейтрализуют ли сыворотки вакцинированных людей ЭпиВакКорона живой вирус SARS-CoV2? Какие титры нейтрализации Вы наблюдаете у получивших вакцину людей?

Владимир Петров: Да, для сывороток от лиц, привитых вакциной ЭпиВакКорона, показан эффект нейтрализация вируса SARS-CoV-2.

Специалисты ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора ГНЦ «Вектор» провели исследования живого изолята «британского» коронавируса и показали, что зарегистрированные в России вакцины «ЭпиВакКорона» и «Спутник V» эффективны в отношении данного варианта. Сыворотки от привитых вакциной «ЭпиВакКорона» или «Спутник V» эффективно нейтрализуют не только исходный вариант вируса SARS-CoV-2, но и «британский» вариант.

В реакции микронейтрализации титры у вакцинированных вакцинной ЭпиВакКорона варьируют от 1:20 до 1:160 по результатам I-II фазы КИ.

10. Если нейтрализация есть, то у какого процента вакцинированных? как долго сохраняется нейтрализация?

Владимир Петров: На данный момент по вирус-нейтрализации мы можем опираться только на результаты клинических исследований I-II фазы, проведенных с участием 100

добровольцев. Вирус-нейтрализация была обнаружена у всех, привитых вакциной «ЭпиВакКорона». Для того, чтобы ответить на вопрос о сроках сохранения, необходимо дождаться завершения клинических исследований.

11. В какой форме и когда будут опубликованы данные по вирус-нейтрализующим антителам?

Владимир Петров: Соответствующие данные будут опубликованы в научных рецензируемых журналах, в том числе в статье, посвященной клиническим исследованиям препарата. Данная статья находится на рецензировании.

12. [Предполагаем, что этот вопрос интересует прежде всего верующих] Использовались ли для производства вакцины ""ЭпиВакКорона"" клеточная линия НЕК-293 или другие клеточные линии из клеток человеческого эмбриона? В протоколе встречи ""Вектора"" и добровольцев сказано, что ""белок S1, который производители вакцины закупили у китайской компании, был наработан в клетках человека НЕК293"". Для чего использовался этот белок?"

Владимир Петров: В производстве вакцины ЭпиВакКорона никакие линии клеток животных или человека не используются.

Для контроля иммунного ответа на вакцину в самом начале работы использовались доступные нативные вирусные и рекомбинантные белки коронавируса от разных производителей, которые используют в производстве разные клетки-продуценты E.coli, CHO, HEK и другие. В настоящее время ни на каком этапе производственного цикла и контроля качества вакцины культуры клеток человеческого происхождения не используются.

13. В патенте нейтрализация вируса антителами анонсирована как основной принцип работы вакцины и другие механизмы не упоминаются. После сообщений об отсутствии вирус-нейтрализующих антител в независимых от разработчика экспериментах в СМИ стали появляться сообщения о "трех линиях защиты", а последнее время сделан упор на Т-клеточный иммунитет. Означает ли смена риторики, что разработчик признаёт отсутствие реакции нейтрализации антителами на пептиды вакцины для коронавируса SARS-Cov-2?"

Владимир Петров: Вакцина обеспечивает формирование вирус-нейтрализующих антител. Это было показано нами как при проведении клинических исследований первой и второй фазы, так и, например, при изучении британского вируса. Было показано, что сыворотки людей, вакцинированных ЭпиВакКороой нейтрализуют как британский вирус, так и референсный вирус.

Нейтрализация вируса действительно происходит под действием антител. Но нейтрализация вируса - это далеко не все задачи, которые выполняет вакцина. Основная задача - подготовка пула антиген-специфических клеток, которые обеспечат эффективный запуск вторичного иммунного ответа при встрече с патогеном. На третьей линии защиты работает как гуморальный, так и Т-клеточный иммунитет, для формирования Т-клеточного ответа нами в вакцине в качестве белка-носителя был использован N-белок нового коронавируса, который и служит дополнительным источником Т-клеточных эпитопов. Т-клеточный ответ в рамках иммунного ответа, индуцируемого данной вакциной, играет вспомогательную роль.

В патенте приведены результаты исследования на кроликах и мышах. Третья линия защиты – антителозависимая цитотоксичность – показана на приматах, что не включено в патент.

14. Каким образом в наличии заявленного Т-клеточного иммунитета можно убедиться простому человеку, в каких коммерческих лабораториях?

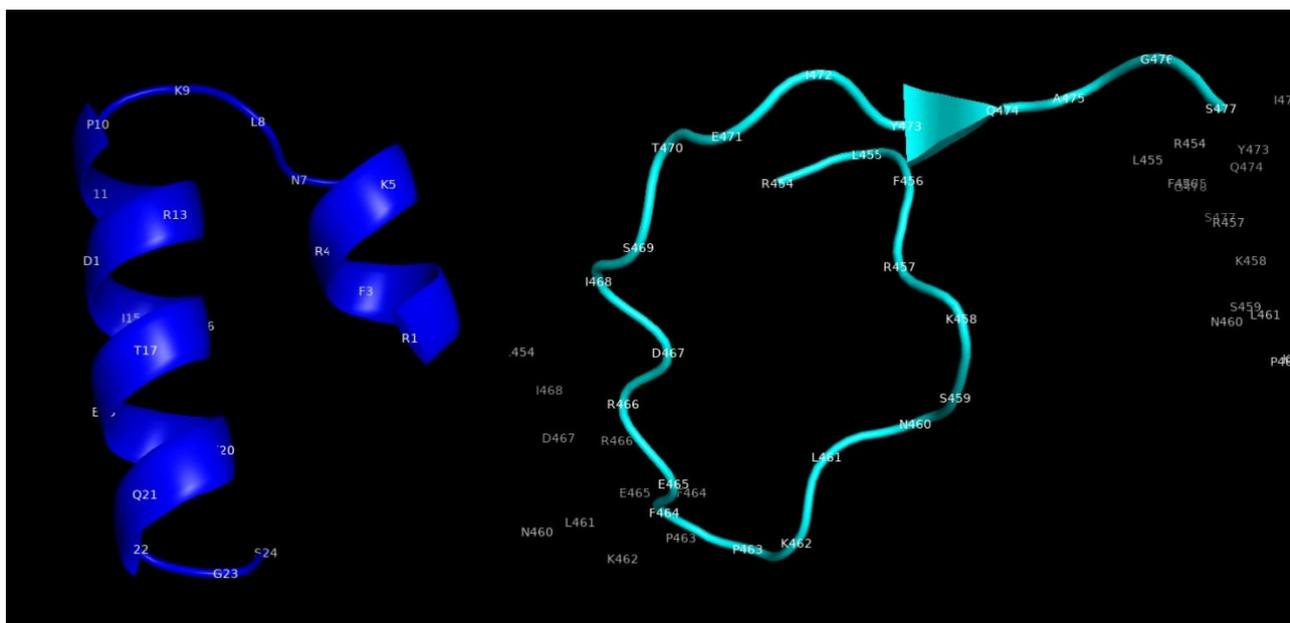
Владимир Петров: Используемые в РФ зарубежные тест-системы для оценки Т-клеточного ответа регистрируют секрецию интерферон-гамма в результате стимуляции пептидными антигенами коронавируса в реакции ELISPOT. Такие тест-системы не способны регистрировать клеточный иммунный ответ, индуцируемый пептидной вакциной.

тогда как вакцинированные могут проверить т-клеточный иммунитет?

Владимир Петров: Пока мы не готовы ответить, в каких коммерческих лабораториях это можно сделать.

15. Какие исследования на Т-клеточный иммунитет для привитых ЭВК проводились разработчиком и какие результаты были получены?

Владимир Петров: Т-клеточный иммунитет определяли по уровню секреции цитокинов в супернатанте антиген-стимулированных клеток.



На первом изображении показана конформация вашего пептида из рецептор-связывающего домена, против которого, как вы считаете, образуются нейтрализующие антитела. На втором изображении показана конформация данного участка в полноразмерном белке. Даже абстрагируясь от его стерической доступности, как вы считаете, могут ли антитела к такому пептиду связать соответствующий участок в полном RBD? (Синий - пептид, бирюзовый - тот же участок RBD в полноразмерном спайке)

Ответ не был дан

6. Сколько случаев заболеваний COVID-2019 в настоящий момент в группах с плацебо и вакциной?

уточнение от аудитории: есть ли статистика по заболевшим ковид19 среди участников гражданской вакцинации ЭпиВакКороной?

Владимир Петров: Сказать точно не представляется возможным, поскольку идёт выгрузка в центрах сейчас по 42 дню. Только одна клиническая база из 8, осуществляющих пострегистрационные клинические исследования, прошла точку 90 дней. Только после ввода данных с индивидуальных карт и дневников пациентов можно будет сделать выводы. Сейчас про них говорить ещё рано. Единственное, что мы можем отметить, что иммунитет формируется после второй вакцинации в большинстве случаев не ранее, чем через 21 день.

Камиль Хафизов: Небольшая вставка. Лабораторию ЦНИИ Эпидемиологии РПН, которая занимается секвенированием геномов коронавируса, на днях задела эпидемия коронавируса. Заболели 2 из 8 человек, которые работали очень тесно в одном помещении. НЕ заболели трое уже переболевших ранее и трое вакцинированных именно Эпиваком. Заболели двое не вакцинированных и не болевших ранее. Не статистика, но все же..

Андрей Креницкий: У нас собраны данные уже о 18 людях, болеющими ковид19, многие с "матовым стеклом" на лёгких, после полного курса ЭпиВакКороны (более 30 дней после первого укола, два укола всего). Есть госпитализации (подтверждённые).

- 1. Ринат Максютлов обещал статью по предварительным результатам эффективности ЭпиВакКорона ещё три с половиной месяца назад. Почему статья не была опубликована? В какой журнал были посланы результаты? На каком этапе находится процесс публикации: рецензии, ревизии или уже в печати?**

Владимир Петров: Статья по клиническим исследованиям находится на этапе рецензирования в научном журнале.

- 2. Были ли по публикации вопросы у рецензентов? Если да, то какие? Были ли рецензенты удовлетворены ответами, если таковые были им предоставлены?**

Владимир Петров: Замечаний от рецензентов пока не получено.

- 3. Публикаций по 1 и 2 фазам клиническим исследований нет. ЭпиВакКорона вышла в гражданский оборот в соответствии с законом и разрешением регулятора Минздрава РФ. Какие документы были переданы в Минздрав, на основании которых он выдал разрешение и где можно ознакомиться с их содержанием?**

Владимир Петров: В гражданский оборот допускаются только зарегистрированные вакцины и только после контроля в аккредитованных бюджетных учреждениях, которых на сегодняшний день два. Это Испытательный центр МИБП научного центра экспертизы средств медицинского применения (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, г. Москва) или ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора). Каждая серия вакцины проходит контроль в одном из этих учреждений, таким образом контроль для вакцин двухступенчатый: на предприятии-изготовителе и в федеральном контрольном учреждении (для примера, серии лекарственных препаратов вводятся в обращение только по результатам контроля предприятия-изготовителя, так называемый одноступенчатый контроль).

Решение о регистрации вакцины «ЭпиВакКорона» принято российским регулятором (Министерством здравоохранения Российской Федерации) в строгом соответствии с Российским законодательством в соответствии с Постановлением Правительства от

03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» и федеральным законом ФЗ-61 «Обращение лекарственных средств». Вакцина «ЭпиВакКорона», так же, как вакцина «Гам-КОВИД-Вак» и «КовиВак», зарегистрирована временно до 01.01.2022 г. с обязательным проведением пострегистрационных клинических исследований.

Для регистрации вакцины Вектор представил регистрационное досье, в состав которого вошёл Отчет о проведенных доклинических исследований, Отчет о результатах клинических исследований I-II фазы (по результатам наблюдения за добровольцами в течение 42 дней после 1-ой вакцинации), блок данных по производственному процессу, лицензия на производство лекарственных препаратов, сертификат GMP, аналитические методики контроля вакцины, документы по системе организации фармаконадзора в учреждении, а так же представил серию вакцины на контроль.

Решение о регистрации вакцины принимает МЗ РФ на основании экспертного заключения ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Данная организация (ранее это ГИСК им. Л.А. Тарасевича) уже более 100 лет стоит на страже здоровья граждан, осуществляет экспертизу и контроль вакцин. Эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России аттестованы комиссией Минздрава. Лаборатории ФГБУ «НЦЭСМП» носят статус «Преквалифицированных Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) лабораторий контроля качества». Результаты доклинических исследований и клинических исследований будут опубликованы в ближайшее время в научных журналах.

Клинические исследования не завершены. Регулятор установил 9-месячный срок наблюдения за добровольцами, участвующими в клиническом исследовании I-II фазы (срок завершения исследования-май 2021), 6 месяцев наблюдения за добровольцами старше 60 лет (срок завершения исследования – июль 2021 года), 6 месяцев наблюдения за добровольцами, участвующими в много центровых исследованиях (срок завершения исследований- июль 2021 года).

4. Почему для вакцины ЭпиВакКорона Минздрав РФ не стал направлять в ВОЗ письмо выражения интереса (Expression of Interest) для подачи заявки на преквалификацию и включение в список для использования в чрезвычайных ситуациях (EUL)? Планируется ли в будущем экспорт ЭпиВакКорона в другие страны и подача документов в ВОЗ?

Владимир Петров: В настоящее время создана рабочая группа для подготовки процедуры преквалификации. Возможность экспорта вакцины в будущем нами рассматривается.

5. Как здоровье г-жи Поповой? Привилась ли она уже или планирует ли привиться другой вакциной кроме ЭпиВакКорона?

Марина Останина: Анна Юрьевна привилась "Эпиваккоронай". Неоднократно в СМИ Анна Юрьевна лично отмечала, что чувствует себя хорошо. Препарат был выбран из-за сезонной аллергии на пыльцу. Каких-либо побочных эффектов не наблюдалось, их не выявили и лабораторные проверки.

9. Вопрос: Смогут ли добровольцы узнать о результате промежуточного анализа по КИ 3-й фазы по готовности его в середине апреля и каким образом?

Владимир Петров: Да, мы надеемся, что смогут.

27. Я переболела Ковидом 10 месяцев назад. Сейчас сделала тест на антитела. Результат показал Ig G 91. (<10 норма). Нужно ли мне делать прививку? Хотела бы привиться Эпивакороной.

Наталья Пшеничная: Титр антител в настоящий момент (Ig G 91. (<10 норма)) у пациентки высокий, более 9 раз выше нормы. На протяжении некоторого времени она будет защищена от COVID-19, поэтому особого смысла сейчас прививаться нет. Но со временем защитный титр антител как после вакцинации, так и после перенесенной инфекции, может упасть. Рекомендуется подождать 5-6 месяцев и пересдать IgG повторно. Если антитела будут <10 или уже приблизятся к этой цифре, вакцинация целесообразна

28. Обозначьте планы поставок вакцины эпивак в регионы? Когда вакцина будет действительно в наличии на местах?

Владимир Петров: Данный вопрос находится в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации.

29. Какие титры были с реакции микронеutralизации у вакцинированных ЭпиВакКорона и Спутник V в эксперименте с британским штаммом ? На сколько отличались титры после двух вакцин ?

Владимир Петров: Значение титров в сыворотках крови лиц, вакцинированных ЭпиВакКорона и Спутник V, были сопоставимыми, на одинаково высоком уровне.

31. У какого процента вакцинированных наблюдается CD4+ Т-клеточный ответ по Th2-типу после ЭпиВакКорона?

Ответ не был дан

Встреча закончилась в 12:08 22.03.2021

**По материалам группы в телеграм-чате @epivakورونا
Перепечатка материалов разрешена только со ссылкой на наш сайт
<https://epivakورونا.com/>**