



Внесение изменений в документы регистрационных досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом

В. А. Шевцов, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, В. П. Бондарев, И. Н. Индикова,
Е. Э. Евреинова*, А. В. Рукавишников, Л. М. Хантимирова, Д. В. Горенков

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Регулирование процесса внесения изменений в документы регистрационного досье является одним из важных факторов обеспечения стабильности качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Уполномоченные органы государств, поддерживающих модульный формат регистрационного досье: Европейского союза, США, других стран-участниц Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), издают руководящие документы о внесении изменений в документы регистрационных досье на химико-фармацевтические и биологические (иммунологические) лекарственные средства. Вакцины (готовые формы) и вакцинные антигены (действующие вещества) представляют собой особую группу иммунобиологических лекарственных средств, характеризующихся высокой профилактической значимостью для здравоохранения, сложностью разработки, особыми методами производства и контроля. Порядок внесения изменений в документы регистрационного досье на иммунобиологическое лекарственное средство недостаточно отражен в действующих нормативно-правовых документах Российской Федерации и ЕАЭС. Всемирная организация здравоохранения рекомендует процедуру, описанную в документе «Руководство по процедурам и требованиям к данным, связанным с внесением изменений в зарегистрированные вакцины». Цель работы — проведение сравнительного анализа действующих отечественных и международных нормативно-методических документов в части регуляторных требований к процедуре внесения изменений в регистрационные досье зарегистрированных иммунобиологических лекарственных препаратов. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России разрабатывается Проект методических рекомендаций по внесению изменений в регистрационные досье на зарегистрированные иммунобиологические препараты, который включает в себя детальное рассмотрение категорий значимости вносимых изменений, содержит условия и перечень необходимых документов для данной группы препаратов. В статье обобщены научно-методические подходы к экспертизе изменений, вносимых в регистрационное досье вакцины с целью дальнейшего совершенствования нормативно-правовой базы Российской Федерации и ЕАЭС.

Ключевые слова: экспертиза качества; стандарты качества; изменения; регистрационное досье; мастер-файл; антиген вакцины; вакцина

Для цитирования: Шевцов ВА, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП, Индикова ИН, Евреинова ЕЭ, Рукавишников АВ, Хантимирова ЛМ, Горенков ДВ. Внесение изменений в документы регистрационных досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):41–48. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-41-48>

***Контактное лицо:** Евреинова Елена Эдуардовна; Evreinova@expmed.ru

Post-approval Variations to Dossiers for Vaccines: Analysis of Regulatory and Methodological Approaches Used in the Russian Federation and Abroad

V. A. Shevtsov, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, V. P. Bondarev, I. N. Indikova, E. E. Evreinova*,
A. V. Rukavishnikov, L. M. Khantimirova, D. V. Gorenkov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The management of post-approval changes to registration dossiers for medicinal products is one of the most important factors for ensuring sustainable quality, safety and efficacy of medicines. Competent authorities that use the module format of the registration dossier, i.e. the regulatory authorities of the European Union, USA and other members of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and the Eurasian Economic Union (EEU), issue guidelines on changes to registration dossiers for pharmaceuticals and biologicals (immunological products). Vaccines (finished dosage forms) and vaccine antigens (active ingredients) are a specific group of immunobiological products which have great prophylactic importance for healthcare, and which are associated with challenging development and specific methods of manufacturing and quality control. The procedure of introducing post-approval variations to dossiers for immunobiological medicinal products is poorly reflected in the current Russian and EEU regulations. The World Health Organization (WHO) established a procedure described in the «Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines». The purpose of the present study was to compare current Russian and international legislation in terms of regulatory requirements for post-approval changes to dossiers for immunobiological products. The Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation is drafting Guideline on introducing

post-approval changes into dossiers for immunobiological medicines. The draft includes a detailed review of various categories of changes based on their importance, and a list of conditions and required documents for specific groups of medicines. This article summarises scientific and methodological approaches to evaluation of changes introduced in registration dossiers for vaccines in order to further improve the regulatory framework of the Russian Federation and the EEU.

Key words: quality evaluation; quality standards; changes; variations; registration dossier; master-file; vaccine antigen; vaccine

For citation: Shevtsov VA, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP, Indikova IN, Evreinova EE, Rukavishnikov AV, Khantimirova LM, Gorenkov DV. Post-approval variations to dossiers for vaccines: analysis of regulatory and methodological approaches used in the Russian Federation and abroad. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):41–48. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-41-48>
***Corresponding author:** Elena E. Evreinova; Evreinova@expmed.ru

Вступление Российской Федерации в соответствии с Договором о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 г. в правовое пространство Евразийского экономического союза (ЕАЭС) означает признание комплекса правил ЕАЭС в области обращения лекарственных средств. Эти правила в основном гармонизированы с нормативно-правовыми документами Европейского союза (ЕС) и Руководящими документами Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH).

В Российской Федерации регистрацию и внесение изменений в документы регистрационных досье на лекарственные средства осуществляют в соответствии с положениями Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Федеральный закон № 61-ФЗ). В ЕАЭС эти вопросы регламентирует руководящий документ, принятый Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». В нормативно-правовой базе Российской Федерации и ЕАЭС особенности внесения изменений в документы регистрационного досье на иммунобиологический лекарственный препарат отражены недостаточно.

Цель работы — проведение сравнительного анализа отечественных и международных нормативно-методических документов в части регуляторных требований к внесению изменений в регистрационное досье на зарегистрированную вакцину для разработки рекомендаций по совершенствованию нормативно-правовой базы Российской Федерации и ЕАЭС.

ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ДОКУМЕНТЫ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В условиях выполнения производителями требований надлежащей производственной практики, наличия развитой фармацевтической системы качества, мониторинга эффективности процесса и качества продукции становится необходимым постоянное внедрение изменений в технологический процесс с целью его улучшения.

Совершенствование технологии, переход фармацевтических производств к непрерывному производственному процессу, разработка новых типов лекарственных средств приводят к необходимости изменения принципов оценки качества лекарственного препарата. «Гибкий» подход к обеспечению качества лекарственных средств, в том числе при внедрении изменений, изложен в актуальных руководствах ICH Q8–Q12, ICH M4¹.

Фармацевтическая система качества ICH Q10 требует, чтобы все изменения были изучены и получили оценку в рамках системы управления изменениями на предприятии. Результаты этих исследований могут показать, какие сведения следует предоставить держателю регистрационного удостоверения в соответствующих разделах документов регистрационного досье при необходимости внесения изменений. Эффективная система управления изменениями должна гарантировать отсутствие непредсказуемых последствий в результате внесения изменений в регистрационные документы.

При внесении изменений в документы регистрационного досье на зарегистрированное лекарственное средство возникает необходимость оценки уполномоченным органом влияния предлагаемого изменения на эффективность, качество и безопасность лекарственного препарата.

¹ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8 (R2), 2009.

ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality risk management Q9, 2005.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10, 2008.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Development and manufacture of drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11, 2012.

ICH Harmonised Guideline. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12. draft version, 2017.

Guidance for industry. M4 Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2017.

Развитая система надлежащих практик позволяет внедрить часть изменений в производство лекарственных препаратов без предварительного согласования, но с последующим уведомлением уполномоченного органа. Однако перед внедрением изменений, которые могут привести к ухудшению качества и эффективности лекарственного средства, необходимо получение одобрения уполномоченного органа.

Держатель регистрационного удостоверения обязан сообщать уполномоченному органу обо всех новых сведениях, которые могут потребовать изменения документов и данных, содержащихся в регистрационном досье на лекарственный препарат. Подтверждающие сведения предоставляются для экспертной оценки в составе соответствующего модуля Общего технического документа (ОТД) ICH M4².

В США, Европейском союзе и других странах, организации фармконтроля которых присоединились к ICH, методическая база научной экспертизы изменений, вносимых в регистрационные документы активных фармацевтических субстанций и препаратов, основывается на руководящих документах из серий ICH: «Мультидисциплинарной», «Качество» и «Эффективность». Эти документы были разработаны с целью регистрации стандартных производств лекарственных средств химического синтеза. В целях регистрации биологических/иммунологических лекарственных средств используется дополнительная группа руководств³. Единый подход к оценке изменений, вносимых в регистрационные документы, и методическая база для их научной экспертизы были представлены в проекте руководства ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management и согласованы комитетом ICH только к концу 2017 г.

В США, ЕС, других странах, организации которых участвуют в ICH, признающих модульный формат регистрационного досье, порядок внесения

изменений в регистрационные документы определяется соответствующими локальными законодательствами. В ЕС процедуры внесения изменений подразделяют на два основных типа (тип I и тип II) [1]. Изменения типа I (незначимые) подразделяют на тип IA и тип IB. Внесение изменений типа IA требует только уведомления регуляторных органов, так как не является причиной возникновения существенных рисков, оказывает минимальное влияние на качество, безопасность и эффективность зарегистрированного лекарственного препарата. Изменения типа IB могут затрагивать технологический процесс и методы контроля показателей качества, но не являются критичными для качества лекарственного средства. О таких изменениях держатель регистрационного удостоверения должен сообщать перед их внедрением, так как при рассмотрении заявления уполномоченный орган может присвоить этому изменению тип II (значимые). Срок принятия решения уполномоченным органом при внесении изменений типа IA составляет 30 дней. По умолчанию, изменения типа IB могут быть внедрены в производство через 30 дней после уведомления уполномоченного органа.

Изменения типа II рассматриваются как значимые изменения, которые могут оказать влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата и требуют прохождения процедуры предварительного одобрения уполномоченным органом. Срок проведения экспертизы составляет от 120 до 210 дней⁴. В США процедура внесения изменений в регистрационные документы лекарственных средств проходит по одному из трех типов, выбранному в зависимости от степени возможного риска снижения качества: для значительных, умеренных и незначительных изменений. Уполномоченные органы в области обращения лекарственных средств отдельных государств согласно законодательно установленному порядку выпускают и актуализируют руководства по внесению изменений в документы регистра-

² Guidance for industry. M4 Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2017.

³ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin Q5A (R1), 1999.

ICH Topic. Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products Q5B, 1995.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products Q5C, 1995.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Topic Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products Q5D, 1997.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process Q5E, 2004.

ICH Topic. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products Q6B, 1999.

⁴ Commission Regulation (EU) No. 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) No. 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.

Commission Regulation (EC) No. 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.

ционного досье⁵. В руководствах обозначены наиболее часто возникающие причины внесения изменений, тип процедуры экспертизы и порядок уведомления уполномоченного органа о внедрении изменения, рекомендован перечень необходимых документов и данных, которые должны быть представлены в поддержку вносимых изменений держателями регистрационных документов.

Руководства уполномоченных органов по внесению изменений в регистрационные документы в области качества для нестандартных производств биологических лекарственных средств относят процедуру внесения изменений в регистрационные документы ко второму типу. Необходимый перечень документов, сопровождающих процесс изменений документов регистрационного досье, вносимых по процедуре второго типа, рекомендуется устанавливать на основании индивидуальных консультаций с уполномоченным органом. По результатам практических консультаций с представителями фармацевтической отрасли уполномоченные органы уточняют и пересматривают Руководства, публикуют ответы на поступившие вопросы, связанные с классификацией или предоставлением научных документов.

Изменения с минимальным потенциальным риском снижения качества биологического лекарственного средства могут быть документированы держателем регистрационного удостоверения и переданы в уполномоченный орган в ежегодном отчете. В настоящее время уполномоченным органом США одобрены руководящие документы, содержащие перечень таких изменений⁶, в ЕС аналогичные документы находятся в стадии разработки.

Приложение № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения Евразийского экономического союза, утвержденным Решением № 78 Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г., устанавливает порядок внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные в ЕАЭС. В разделе «Изменения качества» в подразделах «Активная фармацевтическая субстанция» и «Лекарственный препарат» изложены рекомендации по условиям классификации изменений, представляемым подтверждающим доку-

ментам, типам процедур для лекарственных средств на основе активных фармацевтических субстанций (минеральных и химического синтеза). Для биологических/иммунологических (кроме иммунобиологических) лекарственных средств содержатся только сведения о типе процедуры (II или IV) без рекомендаций относительно необходимых условий и указаний о предоставляемых документах и данных для каждого типа процедуры. Подраздел не содержит сведений об иммунобиологических лекарственных препаратах (вакцинах).

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ И ВНЕСЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ НА ВАКЦИНУ

Вакцины (готовые формы) и вакцинные антигены (действующие вещества) выделяются в отдельную группу лекарственных средств, характеризующихся высокой профилактической значимостью для здравоохранения, сложностью разработки, особенностями производства и контроля [2, 3]. Профилактические вакцины (живые аттенуированные, инактивированные, расщепленные (сплит-вакцины), конъюгированные, комбинированные) значительно отличаются от других лекарственных средств комплексным составом, необходимостью применения биологических методов при контроле показателей качества, сложностью производства, требованиями к организации холодовой цепи для перевозки к местам применения. Например, производство инактивированных вирусных вакцин включает в себя большое количество этапов: подготовку клеточной культуры для инокуляции вирусом, заражение культуры клеток и культивирование вируса в культуре клеток, сбор вирусосодержащей жидкости, инактивацию вируса, очистку методами ультрацентрифугирования, перекрестной фильтрации, хроматографии; сведение компонентов вакцины и добавление адьюванта и вспомогательных веществ (консерванты, стабилизаторы), стерилизующую фильтрацию, розлив, лиофилизацию, упаковку [3–5].

Поддержание установленного режима производства и контроля качества вакцин требует более частого внесения изменений в документы регистрационного досье, чем в случае фармацевтических препаратов. Изменения могут касаться банков клеток, посевного материала, стандартных образцов, добавления или исключения показателей качества,

⁵ Guidance for Industry. Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, 1997.

Guidance for Industry. Changes to an Approved Application: Biological Products, 1997.

Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No. 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (2013/C 223/01).

⁶ Guidance for Industry. Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, 1997.

Guidance for Industry. Changes to an Approved Application: Biological Products, 1997.

Guidance for Industry. Postapproval Changes to Drug Substances, 2018.

Guidance for Industry. CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports, 2014.

совершенствования методов контроля и процесса производства (оборудования, введения или исключения производственных площадок).

В Российской Федерации регистрацию вакцин осуществляют в соответствии с едиными требованиями, установленными Федеральным законом № 61-ФЗ. Научно-методическая база на этапе регистрации иммунобиологических лекарственных средств основывается на общих и частных статьях Государственной Фармакопеи Российской Федерации.

Особенностью регистрационного досье на вакцину в странах, присоединившихся к ИСН, является наличие в ОТД мастер-файла вакцинного антигена, представленного для каждого антигена, входящего в состав активного вещества вакцины [2, 5, 6]. Правилами ЕАЭС также предусмотрено наличие в документах регистрационного досье мастер-файла вакцинного антигена, содержащего следующие сведения о характеристиках активного вещества:

- общая информация относительно исходных материалов и сырья;
- информация о производителе активного вещества: информация о производственном процессе, исходных материалах и сырье, специальных мерах относительно трансмиссивных губчатых энцефалопатий и оценке безопасности посторонних инфекционных агентов, помещений и оборудования;
- характеристика активного вещества;
- контроль качества активного вещества;
- стандартные образцы и материалы;
- первичная упаковка и укупорочная система активного вещества;
- стабильность;
- экспертиза и выдача заключения.

Регистрационное досье на вакцину в странах, признающих модульный формат досье, и в ЕАЭС формируется на основе общих требований к модулям ОТД, согласно документу ИСН М4⁷, и должно содержать отдельный подраздел раздела «Лекарственный препарат» (3.2.Р) модуля «Качество», который создается для каждого мастер-файла антигена

в составе регистрируемой вакцины. При составлении регистрационного досье в модульном формате на вакцину руководствуются требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к соответствующей вакцине, фармакопейными требованиями и документами уполномоченных органов. ВОЗ и уполномоченные органы некоторых стран публикуют проекты документов и руководства, содержащие требования к предоставлению сведений в регистрационное досье на вакцину⁸.

В техническом руководстве государств американского региона⁹ указаны документы и данные, входящие в досье модульного формата раздела «Лекарственный препарат» (3.2.Р): специфические для вакцин сведения о методах инактивации, сырье, референс-препаратах и адьювантах, вспомогательных веществах, растворителях или разбавителях для лиофилизированных или жидких концентрированных вакцин. Информация о вспомогательных веществах должна содержать данные об их функциях. Наименования растворителей или разбавителей для лиофилизированных или жидких концентрированных вакцин должны быть приведены с описанием упаковочно-укупорочной системы. Описание фармацевтической разработки вакцины (3.2.Р.2) должно содержать результаты исследований, проведенных для обоснования выбора лекарственной формы, состава, производственного процесса и упаковочно-укупорочной системы конечного продукта. Этот подраздел должен также содержать обоснования любых различий между предлагаемым коммерческим составом и препаратами тех серий, которые были использованы в первичных клинических исследованиях и изучении стабильности. В подразделе 3.2.Р.2.1 должны быть сделаны выводы о совместимости компонентов вакцины, в том числе адьюванта, стабилизатора, консерванта, с действующим веществом. Подраздел 3.2.Р.2.2 должен включать обоснование физико-химических и биологических свойств вакцины с учетом предлагаемого пути введения.

⁷ ICH Harmonised Guideline. Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. M4, 2017.

⁸ Guidelines on Procedures and Data Requirements for Changes to Approved Vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization, Sixty-fifth Report. WHO Technical Report Series, No. 993, Annex 4, 2015.

Guidance for Industry. Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product, 1999.

Harmonized Requirements for the Licensing of Vaccines in the Americas and Guidelines for Preparation of Application. Health Canada Guidance Document, 2016.

Guidance for Industry. Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, 1997.

Guidance for Industry. Changes to an Approved Application: Biological Products, 1997.

Guidance for Industry. Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product, 1999.

Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies, 1997.

Draft Guidance for Industry. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), 2018.

⁹ Health Canada Guidance Document. Harmonized Requirements for the Licensing of Vaccines in the Americas and Guidelines for Preparation of Application. 2016/06/16.

Руководящие документы, устанавливающие категории значимости изменений и соответствующие уровни их предварительной отчетности при внесении изменений в досье вакцин, также отсутствуют в ЕС и США.

В Директиве ЕС¹⁰ и Правилах ЕАЭС¹¹ предусмотрено связанное с изменениями мастер-файла вакцинного антигена внесение изменений в документы регистрационного досье на вакцину, но сведения об условиях и подтверждающих данных, вносимых в разделы регистрационных документов по качеству в составе мастер-файла антигена или в часть досье, регламентирующую сведения о вакцине, отсутствуют.

В области обращения иммунобиологических лекарственных препаратов в настоящее время мировым фармацевтическим сообществом одобрен единственный документ ВОЗ «Руководство по внесению изменений в досье зарегистрированных иммунобиологических препаратов»¹², который определяет перечень и объем регистрируемых сведений (состав, производство, контроль), вводит категории значимости изменений, необходимость предварительной отчетности и объем подаваемых в исполнительный орган дополняющих сведений при необходимости их внесения.

Руководство ВОЗ предложено мировому сообществу и как документ для полного одобрения на уровне национальных или межгосударственных требований, и в качестве основы документов, принимаемых в соответствии с законодательствами и правовыми актами отдельных государств. Государства, поддерживающие регистрацию лекарственных средств в формате ОТД, проводят внесение изменений в области качества в регистрационные документы на вакцину (вне области мастер-файла) или на основании документов и данных, представленных в соответствии с перечнем, или в соответствующих подразделах модуля «Качество», описывающих готовый препарат.

Процедура внесения изменений в регистрационное досье вакцин отражена в руководящих документах Европейского медицинского агентства (ЕМА), которые рассматривают частные требования к конкретным вакцинам. Так, Руководство ЕМА по регуляторным и процедурным требованиям при регистрации различных типов вакцин для профилактики гриппа¹³ содержит требования по внесению в регистрационное досье

изменений, обусловленных изменением/обновлением штаммового состава сезонных, препандемических (зоонозных) и пандемических вакцин против гриппа (живых, инактивированных (цельновирионных, расщепленных и субъединичных) и вакцин с адьювантом). Разработка вакцин для профилактики гриппа, связанная с ежегодным обновлением рекомендаций ВОЗ по штаммовому составу в отношении сезонной вакцины, а также разработка кандидатной пандемической вакцины с целью подготовки к потенциальной пандемии гриппа обуславливают необходимость внедрения консолидированных рекомендаций по регуляторным и процедурным требованиям при внесении изменений в регистрационное досье в связи с изменением/обновлением штаммового состава сезонных, препандемических (зоонозных) и пандемических вакцин против гриппа. На основе опыта ЕС в ЕАЭС разработан и принят нормативно-правовой документ, в котором рассматриваются эти требования — Приложение № 24 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения «Требования к процедуре внесения изменений в регистрационное досье сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин при изменении штаммового состава вакцин для профилактики гриппа, а также к регистрации сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин для профилактики гриппа»¹⁴. Следует отметить, что этот документ не распространяется на изменения, не связанные с изменением/обновлением штаммового состава сезонных, препандемических и пандемических вакцин для профилактики гриппа.

Правовая база Российской Федерации в области обращения лекарственных средств постоянно развивается, сближаясь с законодательной базой других государств и государственных объединений. Разработка нормативно-правовых документов для пострегистрационного этапа осуществляется с целью гармонизации российского законодательства и унифицированных международных стандартов и правил регуляторных процедур.

На основе сравнительного анализа отечественных и международных нормативно-методических документов, включающих регуляторные требования к процедуре внесения изменений в регистрационное досье на зарегистрированный иммунобиологический лекарственный препарат, выявлено,

¹⁰ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union, L 311, 28.11.2001, P. 67.

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹² Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO Technical Report Series No. 993, 2015.

¹³ Guideline on influenza vaccines — submission and procedural requirements (EMA/56793/2014 Rev. 1). European Medicines Agency.

¹⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 14 июня 2018 г. № 55 «О внесении изменений в Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78».

что существует необходимость в разработке Руководства по внесению изменений в регистрационное досье на зарегистрированный иммунобиологический препарат (вакцину), предназначенного для экспертных организаций Российской Федерации, государств-членов ЕАЭС и держателей регистрационных документов для управления внесением изменений в регистрационное досье на вакцину в соответствии с правилами ЕАЭС.

В настоящее время в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в соответствии с реализацией положений Федерального закона № 61-ФЗ запланирована разработка Проекта Руководства по внесению изменений в регистрационное досье на зарегистрированную вакцину на основе документа ВОЗ. Проект документа будет содержать детальное рассмотрение категорий значимости вносимых изменений, условия и перечень необходимых документов доказательной базы для данной группы препаратов. Категории значимости вносимых изменений указаны в едином каталоге классифицированных типичных случаев изменений, структурированном на основе международных стандартов ИСН и Руководящего документа ВОЗ. Разрабатываемый в соответствии с консолидированными требованиями мирового фармацевтического сообщества документ будет учитывать особенности всех регламентирующих требований к качеству вакцин и способствовать оптимизации административного процесса регистрации одобренных документов по внесению изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфические особенности производства и контроля вакцин требуют особого порядка внесения изменений в регистрационные документы. Управление изменениями в регистрационных документах профилактических иммунобиологических лекарственных средств изложено в Правилах ЕАЭС для установленного формата мастер-файла вакцинного антигена. Особенности внесения изменений в документы регистрационных досье на готовые препараты профилактических вакцин не нашли отражения в утвержденных документах нормативно-правовой базы Российской Федерации и ЕАЭС.

Единственным руководящим документом для иммунобиологических лекарственных препаратов, одобренным мировым сообществом, является Руководящий документ по внесению изменений в регистрационные документы на вакцину, предложенный ВОЗ в качестве рекомендаций при принятии национальных или межгосударственных требований, а также для адаптации в соответствии с законодательствами и правовыми актами

для отдельных государств. Этот документ предложено использовать в качестве основы для разработки проекта Руководства по внесению изменений в регистрационное досье на зарегистрированный иммунобиологический препарат (вакцину), соответствующего международным нормам и научно-методическим подходам и предназначенного для экспертных организаций Российской Федерации и государств-участников ЕАЭС и для держателей регистрационных документов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Соловьев ЕА, Устюгова ЕА, Саяпина ЛВ, Бондарев ВП. Опыт российского и зарубежного законодательства в области регулирования внесения пострегистрационных изменений в досье на лекарственные препараты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(4):11–5. [Olefir YuV, Merkulov VA, Soloviev EA, Ustyugova EA, Sayapina LV, Bondarev VP. Russian and foreign legislation on regulation of post-approval variations in the dossier for the medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(4):11–5 (In Russ.)]
2. Медуницын НВ, Миронов АН, Мовсесянц АА. *Теория и практика вакцинологии: монография*. М.: Ремедиум; 2015. [Medunitsyn NV, Mironov AN, Movsesyants AA. *Theory and practice of vaccinology: a monograph*. Moscow: Remedium; 2015 (In Russ.)]
3. Plotkin S, Robinson JM, Cunningham GI, Iqbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing — An overview. *Vaccine*. 2017;35(33):4064–71. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.003>
4. Van de Burgwal LHM, Ribeiro CDS, Van der Waal MB, Claassen E. Towards improved process efficiency in vaccine innovation: The Vaccine Innovation Cycle as a validated, conceptual stage-gate model. *Vaccine*. 2018;36(49):7496–508. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.061>
5. Dellepiane N, Pagliusi S, Registration Experts Working Group. Challenges for the registration of vaccines in emerging countries: Differences in dossier requirements, application and evaluation processes. *Vaccine*. 2018;36(24):3389–96. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.049>
6. Vidor E, Soubeyrand B. Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(12):1575–82. <https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1205492>

ОБ АВТОРАХ

Шевцов Владимир Александрович, канд. мед. наук, начальник управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф., директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Индилова Ирина Николаевна, канд. биол. наук, главный эксперт управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0695-3446>

Евреинова Елена Эдуардовна, канд. биол. наук, ведущий эксперт управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3250-0937>

Рукавишников Андрей Владимирович, канд. биол. наук, заместитель начальника управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4536-2040>

Хантимирова Лейсан Маратовна, аналитик управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Горенков Дмитрий Витальевич, аналитик управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Статья поступила 06.02.2018
После доработки 14.12.2018
Принята к печати 20.02.2019

AUTHORS

Vladimir A. Shevtsov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Yuri V. Olefir, Dr. Sci. (Med.), General Director of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director-General for Medicinal Products' Evaluation of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Vladimir P. Bondarev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Irina N. Indikova, Cand. Sci. (Biol.), Chief Expert of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0695-3446>

Elena E. Evreinova, Cand. Sci. (Biol.), Leading Expert of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3250-0937>

Andrey V. Rukavishnikov, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4536-2040>

Laysan M. Khantimirova, Analyst of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Dmitry V. Gorenkov, Analyst of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Article was received 6 February 2018
Revised 14 December 2018
Accepted for publication 20 February 2019