

УТВЕРЖДЕНО

Решением Совета  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

ПРИЛОЖЕНИЕ № 24

к Правилам регистрации и  
экспертизы лекарственных средств  
для медицинского применения

## **ТРЕБОВАНИЯ**

**к содержанию регистрационного досье и процедуре внесения изменений в него, при изменении штаммового состава вакцин для профилактики гриппа, а также регистрации пандемических и препандемических вакцин для профилактики гриппа и внесению изменений в их регистрационное досье**

### **I. Общие положения**

Требования к содержанию регистрационного досье и процедуре внесения изменений в него при изменении штаммового состава вакцин для профилактики гриппа, а также регистрации пандемических и препандемических вакцин для профилактики гриппа и внесению изменений в их регистрационное досье (далее – Требования) определяют единый порядок внесения изменений в регистрационные документы при изменении штаммового состава вакцин против гриппа (вакцин для профилактики гриппа) по ускоренной процедуре, а также регистрации пандемических и препандемических вакцин для профилактики гриппа в Евразийском экономическом союзе (далее – Союз).

Настоящие Требования неразрывно связаны с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств

Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

Настоящие Требования распространяются на процедуры регистрации вакцин для профилактики гриппа и внесения изменений в регистрационное досье, обусловленные изменением (обновлением) штаммового состава сезонных, препандемических (зоонозных) и пандемических вакцин против гриппа.

Настоящие Требования не распространяются на изменения, не связанные с изменением (обновлением) штаммового состава сезонных, препандемических и пандемических вакцин для профилактики гриппа.

## II. Определения

Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

«вакцина готовности к пандемии» – кандидатная вакцина (или технология приготовления вакцины) для профилактики гриппа, разрабатываемая в целях иммунизации населения в случае возникновения гриппа, вызванного пандемическими штаммами вируса гриппа;

«пандемическая вакцина» – вакцина для профилактики гриппа, предназначенная для иммунизации населения в случае возникновения гриппа, вызванного пандемическими штаммами вируса гриппа;

«препандемическая вакцина (зоонозная вакцина)» – вакцина для профилактики гриппа, предназначенная для иммунизации населения в случае возникновения вспышек гриппа, вызываемого зоонозными штаммами вируса гриппа;

«сезонная вакцина» – вакцина для профилактики гриппа, вызываемого эпидемическими штаммами вируса гриппа, предназначенная для ежегодной иммунизации населения;

«уполномоченный орган (экспертная организация)» – уполномоченный орган государства-члена Союза в сфере обращения лекарственных средств, в том числе уполномоченный осуществлять регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрации), внесение изменений в регистрационное досье и иные связанные с регистрацией лекарственных средств для медицинского применения процедуры, предусмотренные настоящими Правилами.

### III. Регуляторные и процедурные требования к регистрации и изменению штаммового состава вакцин для профилактики гриппа

#### 1. Сезонные вакцины для профилактики гриппа

##### 1.1. Требования к заявлению о регистрации

Заявление о регистрации новой сезонной вакцины должно сопровождаться комплектом документов в формате общего технического документа в соответствии с приложением № 1 к настоящим Правилам.

##### 1.2. Требования к заявлению об изменении штаммового состава сезонных вакцин для профилактики гриппа

Заявитель вправе подать заявление о внесении изменений в штаммовый состав сезонной вакцины для профилактики гриппа после официального уведомления уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена Союза (далее – государство-член) о

начале приема заявлений, вслед за публикацией ежегодных рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) и до окончания предельного срока, определяемого уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства. При подаче заявления необходимо следовать положениям приложений № 2, № 19, № 20 к настоящим Правилам.

В пункте 2 «Вносимые изменения» формы III. Заявления о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата) (приложение № 2 к настоящим Правилам), необходимо указать: «Ежегодное обновление штамма (штаммов) вакцины для профилактики гриппа». Заявление следует подавать по процедуре изменения II типа Б.І.а.5 (в соответствии с приложением № 19 к настоящим Правилам).

В целях ежегодного обновления штамма (штаммов) вакцины для профилактики гриппа человека применяется процедура, в порядке исключения из положений, предусмотренных частями 2.3 и 3.3 приложения № 19 к настоящим Правилам, к экспертизе изменений, затрагивающих изменения активной фармацевтической субстанции, описанная ниже.

В рамках данной процедуры заявителю не допускается вносить, а уполномоченному органу (экспертной организации) требовать внесения каких-либо изменений, за исключением изменений, обусловленных изменением штаммового состава. Изменения, не обусловленные новыми штаммами, вносятся в соответствии с разделами II и III приложения № 19 и приложением № 20 к настоящим Правилам.

До подачи заявления об изменении штаммового состава вакцины заявитель вправе заранее обратиться в уполномоченный орган (экспертную организацию) с просьбой о проведении консультаций для

планирования процедуры экспертизы вносимых изменений, в том числе в случае возможных отклонений от сроков, предусмотренных процедурой.

### 1.3. Выбор эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа для использования в составе сезонных вакцин для профилактики гриппа

В состав зарегистрированных сезонных вакцин для профилактики гриппа при подготовке к предстоящему эпидемическому сезону допускается ежегодно вносить изменения с целью замены штамма (штаммов) на основании рекомендаций ВОЗ. При прогнозировании возникновения эпидемических ситуаций по гриппу с циркуляцией штаммов вирусов гриппа, не рекомендованных ВОЗ, государства-члены вправе принимать решения о внесении изменений на основании решения комиссии по гриппу государства-члена.

Два раза в год, как правило, в феврале – марте для северного полушария, и в сентябре для южного полушария, ВОЗ публикует рекомендации относительно штаммов вируса гриппа А и В, которые следует использовать в производстве вакцин против гриппа, предназначенных для предстоящего эпидемического сезона.

### 1.4. Описание процедуры

#### Порядок внесения изменений в состав вакцины (обновление состава сезонных штаммов) в референтном государстве

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня получения заявления о внесении изменений в регистрационное досье, проводит

оценку полноты, комплектности и правильности оформления поступившего регистрационного досье и направляет в экспертную организацию референтного государства заявление и регистрационное досье (досье на изменение)

В случае соответствия заявления и регистрационного досье разделу 5 настоящих Требований, уполномоченный орган (экспертная организация) инициирует процедуру внесения изменений в регистрационное досье и уведомляет об этом заявителя. Срок проведения процедуры не превышает 40 календарных дней.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства проводит экспертизу досье и направляет экспертный отчет по оценке в уполномоченный орган в срок, не превышающий 25 календарных дней со дня получения задания на проведение экспертизы.

В течение одного рабочего дня со дня составления отчета экспертная организация направляет отчет или, в случае необходимости, запрос о предоставлении заявителем дополнительных данных уполномоченному органу.

В течение 25 календарных дней со дня получения задания экспертная организация вправе обратиться в уполномоченный орган референтного государства с запросом о предоставлении дополнительных данных, необходимых для завершения экспертизы.

Уполномоченный орган в срок, не превышающий 25 календарных дней со дня признания заявления валидным, принимает решение о разрешении или об отказе во внесении изменений на основе экспертного отчета экспертной организации, или направляет в адрес заявителя запрос экспертной организации о предоставлении дополнительных данных, приостанавливая процедуру до их получения.

Срок ответа заявителя на запрос не включается в общий срок проведения процедуры.

При поступлении запроса от уполномоченного органа заявителю рекомендуется предоставить уполномоченному органу дополнительные данные в течение 7 рабочих дней. После получения запрошенных дополнительных данных уполномоченный орган возобновляет процедуру и в течение 1 рабочего дня передает их в экспертную организацию.

Экспертная организация проводит экспертизу представленных дополнительных данных и направляет экспертный отчет по оценке в уполномоченный орган в срок, не превышающий 5 рабочих дней.

Уполномоченный орган принимает решение о разрешении или об отказе во внесении изменений на основании экспертного отчета экспертной организации в течение 2 рабочих дней.

Порядок внесения изменений в состав вакцины  
(обновление состава сезонных штаммов)  
в государстве признания

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты получения заявления и регистрационного досье, проводит оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с национальным законодательством и начинает процедуру внесения изменений в регистрационное досье. Срок проведения процедуры не превышает 40 календарных дней.

Заявитель одновременно представляет уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания заявление о внесении изменений в состав регистрационного досье согласно приложению № 2

к настоящим Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств признания.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания уведомляет о начале процедуры в референтном государстве или об отказе в проведении процедуры уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания и заявителя посредством интегрированной информационной системы Союза.

В течение 2 рабочих дней с момента получения уведомления о начале процедуры, уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания, получившим заявления, предоставляют посредством интегрированной информационной системы Союза (далее – интегрированная система) доступ к документам, содержащимся в регистрационном досье, представленным референтному государству.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 25 календарных дней со дня уведомления о начале процедуры в референтном государстве, формирует проект экспертного отчета по оценке и предоставляет посредством интегрированной системы доступ к нему уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в течение 1 рабочего дня со дня предоставления доступа, направляет уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства комментарии к проекту экспертного отчета по оценке.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства формирует экспертный отчет по оценке с учетом полученных от уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания комментариев и предоставляет доступ к документу посредством интегрированной системы в срок, не превышающий 25 календарных дней со дня уведомления о начале процедуры в референтном государстве.

В течение 25 календарных дней со дня уведомления о начале процедуры в референтном государстве уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе обратиться к заявителю с запросом о предоставлении дополнительных данных с учетом комментариев, полученных от уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок, не превышающий 25 календарных дней со дня начала процедуры, принимает решение по заявлению или формирует запрос дополнительных данных и сообщает об этом заявителю и уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания посредством интегрированной системы или иным способом. Срок ответа заявителя на запрос не включается в общий срок проведения процедуры.

Заявителю рекомендуется представить дополнительные данные в течение 7 рабочих дней со дня поступления запроса от уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет о возобновлении процедуры и предоставляет доступ к дополнительным данным уполномоченным органам

(экспертным организациям) государств признания в течение 2 рабочих дней с даты поступления запрошенных данных.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства формирует проект экспертного отчета с учетом полученных дополнительных данных и предоставляет доступ к нему посредством интегрированной системы в течение 15 рабочих дней со дня возобновления экспертизы в референтном государстве. В случае подготовки проекта экспертного отчета с отрицательным заключением, влекущий к принятию решения об отказе во внесении изменений уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет об этом заявителя в электронном и (или) письменном виде в течение 10 рабочих дней со дня принятия такого решения.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в течение 1 рабочего дня со дня предоставления доступа к регистрационному досье вакцины и проекту экспертного отчета по оценке, направляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства комментарии к проекту экспертного отчета посредством интегрированной системы.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства формирует экспертный отчет по оценке с учетом комментариев, полученных от уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания и предоставляет доступ к нему в течение 2 рабочих дней со дня возобновления экспертизы в референтном государстве.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства принимает положительное или отрицательное решение по заявлению в течение 2 рабочих дней со дня предоставления доступа к

экспертному заключению и уведомляет заявителя и уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания о принятом решении посредством интегрированной системы или иным способом. После принятия уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства положительного решения и получения уведомления, заявитель в течение 7 рабочих дней предоставляет переводы общей характеристики лекарственного препарата, листка-вкладыша, макетов упаковки на государственные языки государств признания при наличии соответствующего требования в их законодательстве, в уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства доводит положительное решение о внесении изменений в регистрационное досье и выдает заявителю новые регистрационные документы в срок, не превышающий 40 календарных дней со дня начала проведения процедуры внесения изменений в регистрационное досье или в срок, не превышающий 20 календарных дней со дня возобновления указанной процедуры после ответа на запрос.

Уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания доводят положительное решение о внесении изменений в регистрационное досье и выдают заявителю новые регистрационные документы в срок, не превышающий 40 календарных дней со дня начала проведения процедуры внесения изменений в регистрационное досье или в срок, не превышающий 20 календарных дней со дня возобновления указанной процедуры после ответа на запрос, при условии представления им документов, необходимых для внесения изменений в регистрационное досье.

Уполномоченные органы (экспертные организации) размещают сведения о внесении изменений в едином реестре посредством интегрированной системы с приложением измененных документов.

## 2. Препандемические вакцины для профилактики гриппа

### 1. Требования к заявлению о регистрации препандемической (зоонозной) вакцины для профилактики гриппа

Заявление о регистрации препандемической гриппозной вакцины подают в соответствии с частью I и разделом 12.2 части III приложения № 1 к настоящим Правилам.

### 2. Требования к заявлению на изменение штаммового состава препандемической (зоонозной) вакцины для профилактики гриппа

Заявление о внесении изменений состава препандемической гриппозной вакцины следует подавать в виде изменения II типа Б.І.а.5, в соответствии с приложением № 19 к настоящим Правилам.

## 3. Пандемические вакцины для профилактики гриппа и вакцины готовности к пандемии

### 1. Требования к заявлению о регистрации вакцины готовности к пандемии

С целью подготовки к пандемии производителям вакцин рекомендуется подавать заявление о регистрации кандидатной пандемической вакцины, содержащей штамм вируса с пандемическим потенциалом (так называемую «вакцину готовности к пандемии»).

Создание данного типа вакцины предполагает использование концепции макетная вакцина («mock-up»). Согласно данной концепции, вновь регистрируемая вакцина против пандемического гриппа, как

и макетная вакцина, будут иметь единые параметры производства, единую технологию приготовления, состав препарата (за исключением штамма (штаммов)), в частности, содержание антигена, вспомогательных веществ, адьюванта (в случае необходимости) и др., а также показатели спецификации и методы контроля качества.

После объявления ВОЗ в установленном порядке пандемической ситуации или объявления соответствующими уполномоченными органами государств-членов эпидемии, вызванной пандемическим типом вируса, заявитель обязан предоставить регистрационное досье на изменение («обновление пандемического штамма») в соответствии с пунктом 4.1.3. приложения № 19 к настоящим Правилам с целью включения пандемического штамма в пандемическую вакцину («обновление пандемического штамма»).

## 2. Требования к регистрационному досье вакцины готовности к пандемии при угрозе развития пандемической ситуации

Регистрационное досье должно содержать данные о потенциальном (потенциальных) пандемическом (пандемических) штамме (штаммах) (требования к данным содержатся в приведенных в разделе 5 указаниях к соответствующим модулям регистрационного досье). Заявитель вправе подать неполное досье, которое будет содержать данные о вводимом (вводимых) в состав вакцины штамме (штаммах), составленное на основе доступных на данный момент данных, с целью получения регистрации на условиях, что в последующем, после объявления пандемии, заявитель гарантирует предоставление результатов клинических исследований и выполнение остальных требований, предъявляемых к

регистрации на условиях (раздел VII настоящих Правил). При объявлении угрозы пандемии ВОЗ, заявителю рекомендуется в возможно короткий срок инициировать консультации с уполномоченными органами государств-членов.

### 3. Требования к заявлению о внесении изменений в состав пандемических гриппозных вакцин (изменение пандемического штамма) во время пандемии

При официальном признании пандемии (объявления ВОЗ в установленном порядке пандемической ситуации или объявления соответствующими уполномоченными органами государств-членов эпидемии, вызванной пандемическим типом вируса гриппа) заявитель вправе предоставить досье на изменение, с целью включения объявленного пандемического штамма в пандемическую вакцину («обновление пандемического штамма»).

В соответствии с пунктом 4.1.3. приложения № 19 к настоящим Правилам, в исключительных случаях, допускается отсутствие определенных доклинических или клинических данных в отношении объявленного пандемического штамма. В этом случае заявитель обязан представить недостающие доклинические и клинические данные в срок, согласованный при регистрации изменений.

## 4. Регистрация вакцин в условиях пандемии

### 1. Экстренная процедура

При объявлении ВОЗ, в установленном порядке, пандемической ситуации или объявления соответствующими уполномоченными органами государств-членов эпидемии, вызванной пандемическим

типом вируса, регистрация новой пандемической вакцины осуществляется на основании «экстренной процедуры».

В случае отсутствия пандемии заявитель вправе предоставить регистрационное досье, составленное на основе неполных данных, с целью получения регистрации при условии, что в дальнейшем, после объявления пандемии, он сможет представить полные клинические данные и выполнить остальные требования, предъявляемые к регистрации на условиях (раздел VII настоящих Правил). В досье необходимо будет включить соответствующее обоснование, привести описание недостающих данных и гарантировать их предоставление в будущем. Заявителю рекомендуется в возможно короткий срок инициировать консультации с уполномоченными органами государств-членов.

## 2. Регистрация в качестве пандемической вакцины, препандемической или сезонной вакцины для профилактики гриппа

В зависимости от условий развития пандемии, экстренности ситуации и (или) при отсутствии зарегистрированной «вакцины готовности к пандемии» допустимы изменения штаммового состава соответствующей сезонной или препандемической вакцины, в соответствии с пунктом 4.1.3. приложения № 19 к настоящим Правилам, если они выполнимы с регуляторной и научной точки зрения.

В случае необходимости проведения регистрационных действий подобного характера, заявителю рекомендуется как можно скорее инициировать консультации с уполномоченным органом (экспертной организацией) в целях согласования содержания досье.

## 5. Процедура изменения штаммового состава сезонных вакцин для профилактики гриппа

### 1. Общие требования к процедуре изменения штаммового состава сезонных вакцин для профилактики гриппа

Заявление и регистрационное досье должны соответствовать требованиям приложения № 1 к настоящим Правилам и представляются в формате общего технического документа (далее – ОТД).

Допускается подавать только разделы ОТД, соответствующие вносимым изменениям, характер которых определен изменением (обновлением) штаммового состава. Полное или частичное отсутствие какого-либо из регламентированных документов должно сопровождаться пояснительным документом с изложением причин такого отсутствия.

Требования, перечисленные ниже, к данным и сведениям, содержащимся в заявлении и документах регистрационного досье, приведены в соответствии со структурой регистрационного досье, согласно приложению № 4 к настоящим Правилам.

### 2. Требования к документам регистрационного досье на внесение изменений в штаммовый состав сезонных инактивированных вакцин против гриппа

Заявление о внесении изменений должно содержать указанную ниже документацию. Любое отклонение от требований (отсутствие необходимых или дополнительных данных) должно быть обосновано в соответствующем разделе модуля 3 и в соответствующем резюме (обзоре), и согласовано с уполномоченными органами до подачи заявления.

Модуль 1. Административная информация

1. Сопроводительное письмо (как при электронном представлении документов в формате ОТД (далее –эОТД))

1.1. Содержание (не требуется при подаче в формате эОТД)

1.2. Общая документация:

1.2.1. заявление о внесении изменений

1.2.2. документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) оплату сбора за регистрацию (пошлину) в случае и порядке, установленными в соответствии с законодательством государства-члена, осуществляющего регистрацию

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата (далее – ОХЛП), инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), (далее – ИМП), маркировка:

1.3.1. проекты ОХЛП, ИМП и макетов маркировки, составленные в соответствии с требованиями Союза

В тексты допускается вносить изменения, обусловленные исключительно штампами, использованными в указанном эпидемическом сезоне.

1.7. Информация о специалистах:

1.7.1. информация (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по качеству

Модуль 2. Резюме общего технического документа

2.1. Содержание модулей 2 – 5

Содержание модулей 2 – 5 (не требуется при подаче документов в формате эОТД).

2.2. Введение в ОТД

Обновление или дополнение предыдущего введения, если применимо.

2.3. Общее резюме по качеству

Обновление или дополнение предыдущего общего резюме по качеству.

### Модуль 3. Качество

#### 3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция (далее – АФС)

##### 3.2.S.2. Процесс производства АФС

##### 3.2.S.2.3. Контроль исходных материалов

Должен включать:

посевной материал: история, порядок получения (источник, дата, условия получения), паспорт штамма;

история пассирования (количество пассажей, условия пассирования, субстрат культивирования);

установление характеристик гемагглютинаина и нейраминидазы (данные серологических исследований и (или) молекулярно-генетических методов исследования);

протоколы испытаний (включая результаты испытаний посевного материала).

##### 3.2.S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции

##### 3.2.S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка

Валидация производственного процесса для моновалентных нефасованных продуктов (полуфабрикатов моновакцины) должна предусматривать:

изменения, специфичные для процесса производства вводимого штамма;

валидацию критических стадий производства, обусловленных вводимыми в производство штаммами:

процесс инаktivации вируса;

эффективность расщепления вируса (если применимо).

### 3.2.S.3. Описание характеристик АФС

Выбор исследований по установлению характеристик, например, распределения по размеру частиц, наличия агрегатов и т.д.

### 3.2.S.4. Контроль качества АФС (моновакцин)

#### 3.2.S.4.1. Спецификация

Копии утвержденных спецификаций в табличном формате.

#### 3.2.S.4.2. Аналитические методики

#### 3.2.S.4.3. Валидация аналитических методик

Валидация методики одиночной радиальной иммунодиффузии (далее – ОРИД) для вводимого штамма (штаммов), с учетом соответствующих стандартных образцов.

#### 3.2.S.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий)

Должны включать результаты испытаний первых трех серий моновалентных нефасованных продуктов (включая показатели подлинности гемагглютинаина и нейраминидазы):

полученных из каждой серии рабочего посевного материала нового главного посевного материала вводимого (вводимых) штамма (штаммов);

полученных из каждой серии рабочего посевного материала одобренного главного посевного материала вводимого (вводимых) штамма (штаммов) (в случае, если процедура подготовки рабочего посевного материала отличается от регламентированной ранее).

#### 3.2.S.7. Стабильность

Испытания АФС на стабильность: результаты испытаний моновалентных нерасфасованных продуктов, если они используются более одного года.

### 3.2.P. Лекарственный препарат

### 3.2.P.1. Описание и состав лекарственного препарата

Приводится состав вакцины.

### 3.2.P.2. Фармацевтическая разработка

#### 3.2.P.2.2.1. Разработка лекарственной формы

Измененный состав вакцины (штаммы нового эпидемического сезона) и, если было выдвинуто требование о проведении клинического (клинических) исследования (исследований) с целью обоснования «ежегодного» обновления, сертификат анализа серии (серий), использованной (использованных) в клиническом (клинических) исследовании (исследованиях), по мере их составления (или на первом, или на втором этапе процедуры).

### 3.2.P.3. Процесс производства лекарственного препарата

#### 3.2.P.3.2. Состав на серию (производственная рецептура)

### 3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата

#### 3.2.P.5.1. Спецификации

Копии утвержденных спецификаций и методик определения показателей спецификаций в табличном формате.

#### 3.2.P.5.3. Валидация аналитических методик

Валидация ОРИД для нового (новых) штамма (штаммов) (с использованием трехвалентного нерасфасованного продукта или лекарственного препарата).

### 3.2.P.8. Стабильность лекарственного препарата

данные о стабильности в предыдущем сезоне;

обязательство (обязательства) по исследованию стабильности вакцины в течение срока ее применения;

протоколы пострегистрационных исследований стабильности вакцины.

Если посевной материал проверяется на наличие посторонних агентов с помощью полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР), и если, после консультации с экспертной организацией была согласована необходимость проведения дополнительных ПЦР-испытаний посевного материала, эти данные необходимо включить в досье.

### 3. Требования к представлению дополнительных данных (после запроса уполномоченного органа)

В случае запроса дополнительных данных, в зависимости от типа представляемых дополнительных данных необходимо подать соответствующие разделы досье на изменение в формате ОТД.

#### Модуль 1. Административная информация

##### 1. Сопроводительное письмо (как в ОТД)

##### 1.1. Содержание (не требуется при подаче в формате эОТД)

##### 1.7. Информация о специалистах:

1.7.1. информация (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по качеству

#### Модуль 2. Резюме общего технического документа

2.1. Содержание модулей 2 – 5 (не требуется при подаче в формате эОТД)

##### 2.2. Введение в ОТД

Обновление или дополнение предыдущего введения, если применимо.

##### 2.3. Общее резюме по качеству

Обновление или дополнение предыдущего общего резюме по качеству, если применимо.

##### 2.5. Обзор клинических данных

Обновление или дополнение предыдущего обзора, если применимо.

#### 2.7. Резюме клинических данных

Обновление или дополнение предыдущего клинического обзора, если применимо.

Модуль 3. Качество, модуль 4. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях, модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях предоставляются в случае запроса дополнительных данных по качеству, доклинических<sup>1</sup> и (или) клинических<sup>2</sup> данных.

### 4. Требования к документам регистрационного досье о внесении изменений в штаммовый состав живых аттенуированных вакцин против гриппа

#### Первый этап — подача заявления

Заявление о внесении изменений должно содержать указанную ниже документацию. Любое отклонение от требований (отсутствие необходимых или дополнительных данных) должно быть обосновано в соответствующем разделе модуля 3. Качество и в соответствующем резюме (обзоре) и согласовано с регуляторными органами до подачи заявления.

#### Модуль 1. Административная информация

##### 1. Сопроводительное письмо (как в ОТД)

##### 1.1. Содержание (не требуется при подаче в формате эОТД)

##### 1.2. Общая документация:

##### 1.2.1. заявление о внесении изменений

1.2.2. документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за подтверждение регистрации (перерегистрацию) и экспертизу в случае и

порядке, установленном в соответствии с законодательством референтного государства;

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок - вкладыш), маркировка:

1.3.1. проекты ОХЛП, ИМП и макетов маркировки, составленные в соответствии с соответствующими требованиями Союза.

В тексты допускается вносить изменения, обусловленные исключительно штаммами, использованными в указанном эпидемическом сезоне.

1.7. Информация о специалистах:

1.7.1. информация (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по качеству

Модуль 2. Резюме общего технического документа

2.1. Содержание модулей 2 – 5 (не требуется при подаче в формате эОТД)

2.2. Введение в ОТД

Обновление или дополнение предыдущего введения в ОТД, если применимо.

2.3. Общее резюме по качеству

Обновление или дополнение предыдущего общего резюме по качеству.

Модуль 3: Качество

3.2.S.2. Процесс производства АФС

3.2.S.2.3. Контроль исходных материалов

Серии посевного материала (история технологии приготовления посевного материала), включая:

описание процедуры получения посевного материала, начиная с главного посевного материала донора аттенуации и рекомендованного ВОЗ штамма (штаммов);

историю получения холодоадаптированного реассортантного штамма с использованием рекомендованного ВОЗ штамма (с указанием места выделения и истории пассирования) и использованного донора аттенуации;

изучение генотипа аттенуированного штамма. Результаты секвенирования аттенуированного штамма;

установление фенотипических характеристик: температурочувствительный (термолабильный) фенотип (ts) и холодоадаптированный фенотип (ca), включая фенотип по результатам испытаний на полноту аттенуации;

генетическую стабильность посевного материала, включая соответствующие генотипические и фенотипические маркеры (например, полногеномное секвенирование);

протоколы аналитических испытаний (включая испытания на отсутствие посторонних агентов и данные по инфекционной активности)<sup>3</sup>;

испытания на нейровирулентность<sup>4</sup>.

3.2.S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции

3.2.S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка

Для процесса производства нерасфасованного моновалентного продукта: для изменений, специфичных для процесса производства вводимого штамма.

3.2.S.4. Контроль качества АФС

### 3.2.S.4.1. Спецификация

Копии утвержденных спецификаций в табличном формате.

### 3.2.S.4.2. Аналитические методики

### 3.2.S.4.3. Валидация аналитических методик

Валидация аналитических методик в связи с введением нового (новых) штамма (штаммов) и использованием новых реагентов.

### 3.2.S.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий)

Результаты испытаний первых трех серий моновалентных нерасфасованных продуктов.

### 3.2.S.7. Стабильность

Испытания АФС на стабильность: результаты испытаний моновалентных нерасфасованных продуктов, если они используются более одного года.

### 3.2.P. Лекарственный препарат

#### 3.2.P.1. Описание и состав лекарственного препарата

Состав лекарственного препарата.

#### 3.2.P.2. Фармацевтическая разработка

##### 3.2.P.2.2.1. Разработка лекарственной формы

Измененный состав вакцины (штаммы нового сезона) и, если было выдвинуто требование о проведении клинического (клинических) исследования (исследований) с целью обоснования «ежегодного» обновления, сертификат анализа серии (серий), использованной (использованных) в клиническом (клинических) исследовании (исследованиях) по мере их составления (или на первом, или на втором этапе процедуры).

#### 3.2.P.3. Процесс производства лекарственного препарата

##### 3.2.P.3.2. Состав на серию (производственная рецептура)

#### 3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата

### 3.2.P.5.1. Спецификации

Копии утвержденных спецификаций и методик определения показателей спецификаций в табличном формате.

### 3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата.

### 3.2.P.5.3. Валидация аналитических методик

Валидация аналитических методик (используя или тривалентный нерасфасованный материал, или готовую форму ЛП).

### 3.2.P.5.4. Результаты анализа серий

### 3.2.P.6. Стандартные образцы и материалы

Стандартные образцы и материалы для вводимого штамма (штаммов).

### 3.2.P.8. Стабильность лекарственного препарата

данные о стабильности в предыдущем сезоне;

обязательства об изучении стабильности;

протоколы пострегистрационных исследований стабильности вакцины.

## 5. Требования к представлению дополнительных данных по запросу уполномоченных органов (экспертных организаций)

Если запрошены дополнительные данные, в зависимости от типа представляемых дополнительных данных необходимо подать соответствующие разделы досье на изменение в формате ОТД.

### Модуль 1. Административная информация

#### 1. Сопроводительное письмо (как в ОТД)

#### 1.1. Содержание (не требуется при подаче в формате эОТД)

#### 1.7. Информация о специалистах:

1.7.1. информация (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по качеству

## Модуль 2. Резюме общего технического документа

2.1. Содержание модулей 2 – 5 (не требуется при подаче в формате эОТД).

### 2.2. Введение в ОТД

Обновление или дополнение предыдущего введения в ОТД, если применимо.

### 2.3. Общее резюме по качеству

Обновление или дополнение предыдущего общего резюме по качеству, если применимо.

### 2.5. Обзор клинических данных

Обновление или дополнение предыдущего клинического обзора, если применимо.

Модуль 3. Качество, модуль 4. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях, модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях предоставляются в случае запроса дополнительных данных по качеству, доклинических<sup>1</sup> и (или) клинических<sup>2</sup> данных.

---

<sup>1</sup> Необходимость в представлении доклинических (клинических) данных при обновлении штаммов сезонных гриппозных вакцин, как правило, отсутствует.

<sup>2</sup> Профиль реактогенности и иммуногенности вакцины необходимо отслеживать посредством проведения мониторинга безопасности и профилактической эффективности вакцины.

<sup>3</sup> Если посевной материал проверяется на наличие посторонних агентов с помощью ПЦР и если после консультации с экспертной организацией была согласована необходимость проведения дополнительных ПЦР-испытаний посевного материала (главного и (или) рабочего), эти данные необходимо включить в досье

<sup>4</sup> Проведение испытания на нейровирулентность для ежегодных штаммовых обновлений (т.е. штаммов с антигенным дрейфом), как правило, не требуется. Проведение испытания на нейровирулентность потребуется, если новый ГА-подтип вируса гриппа типа А или новый тип вируса гриппа В, отличающийся от циркулирующих в настоящее время генетических линий, включен в вакцины или при возникновении частных опасений относительно профиля безопасности вакцины.

---