



Ministero della Sanità

DI PARTIMENTO VALUTAZIONE MEDICINALI E FARMACOVIGILANZA

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

VISTO il decreto legislativo 29 maggio 1991, n.178, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 15 giugno 1991, così come modificato dal decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 54 del 6 marzo 1997, "Attuazione della direttiva 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali";

VISTO in particolare l'articolo 20, comma 5 e comma 6 del predetto decreto legislativo, con il quale vengono stabilite norme in materia di controlli di stato sui vaccini vivi e sulle relative procedure tecniche di esecuzione;

VISTO il decreto legislativo 30 giugno 1993, n.267 pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 18 del 3 agosto 1993;

VISTO il decreto del Ministero della sanità 2 settembre 1994, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 213 del 12 settembre 1994, concernente il controllo di stato del vaccino antiemofilo tipo B coniugato con tossoide tetanico;

VISTO il decreto del Ministero della sanità 7 settembre 1995, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 242 del 16 ottobre 1995, concernente il controllo di stato del vaccino antiemofilo tipo B coniugato con tossoide difterico;

CONSIDERATO che l'Istituto superiore di sanità ha espresso con nota n.37651/BMM 12 in data 8 aprile 1999 il proprio parere in merito all'aggiornamento delle procedure del controllo dei predetti vaccini;

VISTO il parere favorevole espresso in proposito dal Consiglio superiore di sanità nella seduta del 26 maggio 1999

DECRETA

Articolo 1

1. L'Istituto superiore di sanità - ai sensi dell'articolo 1, comma 2, lettera e) del decreto legislativo 30 giugno 1993, n.267 - effettua i controlli sul vaccino coniugato antiemofilo tipo B.

Articolo 2

1. Le spese del controllo sono a carico del produttore nella misura prevista dalla normativa vigente.

Articolo 3

1. Le procedure tecniche per l'esecuzione del controllo di stato sul predetto vaccino, elaborate dall'Istituto superiore di sanità, sono allegate al presente decreto e ne costituiscono parte integrante.

Articolo 4

1. Il controllo di stato non è richiesto per le specialità medicinali già sottoposte ad analogo controllo da parte delle Autorità sanitarie di uno stato che faccia parte dell'Unione europea o con il quale esistano accordi bilaterali.
2. In tal caso per ogni lotto, prima della immissione in commercio, dovrà essere fornita al Ministero della sanità copia autenticata del certificato originale di rilascio.

Articolo 5

1. Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica Italiana ed entrerà in vigore dopo il sessantesimo giorno dalla sua pubblicazione.

Roma, 26 luglio 1999

IL MINISTRO
Rosy Bindi

Procedure tecniche per l'esecuzione del controllo di stato del vaccino coniugato anti emofilo tipo B

1 — Introduzione

L'esecuzione del controllo di stato dei farmaci immunologici viene effettuato in conformità all'Articolo 4.3. della Direttiva 89/342/CEE e secondo le linee guida delle Procedure Amministrative Europee per l'esecuzione del controllo di stato ufficiale (Batch Release) che devono essere eseguite dalle Autorità competenti

I requisiti per questo prodotto si trovano nella monografia 1219 della Farmacopea Europea (E.P.).

2. Campioni da inviare e saggi da effettuare dal Laboratorio di Controllo (Istituto Superiore di Sanità)

Devono essere forniti almeno 100 campioni dei contenitori finali e almeno 5 ml del bulk coniugato al Laboratorio di Controllo che effettuerà il controllo di Stato. Almeno 10 mg di polisaccaride del bulk e almeno 10 mg della proteina del bulk devono essere disponibili per il Laboratorio.

Il Laboratorio di Controllo effettua i seguenti saggi su:

Bulk del coniugato:

- Distribuzione della grandezza molecolare
- Contenuto in polisaccaride (può essere effettuato sul lotto finale)

Prodotto finito (Lotto finale)

- Aspetto
- pH
- Identità
- Contenuto in polisaccaride (può essere effettuato sul bulk del coniugato)
- Polisaccaride libero (può essere effettuato sul bulk del coniugato)
- Pirogenicità o saggio delle endotossine batteriche (secondo le specifiche dell'autorizzazione all'immissione in commercio)

3. Presentazione del protocollo

Devono essere forniti dettagli appropriati che dimostrino la conformità all'Autorizzazione all'immissione in commercio e alla monografia della Farmacopea Europea. Sono richiesti i risultati dei saggi ("conforme" o "non conforme" non è sufficiente). Devono essere inclusi dettagli sufficienti che permettono di calcolare di nuovo i valori del saggio. Devono essere anche incluse

le specifiche e le date per ogni saggio oltre ai risultati dei saggi di qualità sui materiali di riferimento per ogni nuovo materiale di riferimento interno.

Il protocollo per ogni specifico prodotto può differire leggermente da questo modello ma deve documentare tutti i dettagli rilevanti specificati dall'Autorizzazione all'immissione in commercio e dalla Farmacopea Europea.

3.1 Informazioni riassuntive sul prodotto finito (lotto finale)

- Nome commerciale:
- Nome non commerciale internazionale (INN)
- Nome della E.P./ Nome standard del prodotto (se richiesto)

- Numero(i) di lotto:
 - Prodotto finale (lotto finale)
 - Bulk finale
- Tipo di contenitore
- Numero totale di contenitori in questo lotto:
- Numero di dosi per contenitore
- Composizione/volume per dose umana singola
- Data di scadenza
- Temperatura di conservazione
- Numero di autorizzazione al commercio dato da (Stato Membro/EU)
- Nome e indirizzo del produttore
- Nome e indirizzo del detentore dell'autorizzazione al commercio (se diverso)

3.2. Informazione sulla produzione

- Luogo di produzione
- Data di produzione
- Schema di informazione riassuntiva sui dati specifici di produzione del lotto incluse le date dei differenti passaggi della produzione, numero di identificazione e schema di miscelamento.
- Ceppo usato per la preparazione del polisaccaride (PRP).
- Lotto di semenza primaria
- Lotto di lavoro
- Raccolte singole
- Polisaccaride purificato
- Ceppo usato per la preparazione della proteina carrier
- Lotto di semenza primaria
- Lotto di lavoro

- Proteina carrier
- Proteina concentrata
- Proteina processata
- Bulk coniugato
- Bulk concentrato
- Bulk finale
- Lotto finale

3.2.1. Materiali di partenza

L'informazione qui di seguito richiesta deve essere fornita ad ogni presentazione di protocollo mentre i dettagli completi relativi ai lotti di semenza primaria e secondaria devono essere forniti solo alla prima presentazione.

Identificazione e origine delle materie prime: (in particolare qualsiasi materiale di origine umana o animale come ceppi batterici, coltura di semenza primaria, coltura di lavoro, banche cellulari, eccipienti e conservanti.)

Data di preparazione e numero di riferimento dei lotti di semenza. Data di approvazione del protocollo che indichi il soddisfacimento dei requisiti delle monografie pertinenti della Farmacopea europea e dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Saggi sulle materie prime:

Dettagli sulla produzione, controlli in corso di produzione e date dei saggi

3.2.2 Passaggi intermedi

3.2.2.1. Polisaccaride purificato (PRP)

- Lotto N.
- Data(e) di produzione
- Quantità, temperatura di conservazione, tempo e periodo approvato di conservazione.

Identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Umidità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Distribuzione della grandezza molecolare

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Grado di polimerizzazione

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Ribosio

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto in fosforo

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto proteico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto in acidi nucleici

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Pirogenicità o endotossine batteriche

- Metodo
- Specifiche
- Data

Risultato

Reagenti residui

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

3.2.2.2. Proteina carrier

Lotto n.:

Data/e di produzione

Quantità, temperatura di conservazione, tempo e periodo approvato di conservazione.

3.2.2.2.1 Per il tossoide difterico o tetanico usato come proteina carrier

Certificazione di produzione in adesione ai requisiti prescritti per il bulk purificato del tossoide nella monografia della Farmacopea Europea del vaccino difterico (adsorbito) 0443 o per il vaccino tetanico (adsorbito) 0452 (a eccezione dei requisiti differenti per la purezza antigenica del tossoide tetanico)

Identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data di inizio test
- Data di fine test
- Risultato

Assenza di tossina difterica o tetanica

- Metodo (specificare il n. di Lf. Iniettato)
- Specifiche
- Data
- Risultato

Irreversibilità di tosoide: *(specificare le date di inizio e fine di incubazione, date di inizio e fine del saggio, numero di animali, volume inoculato nella cultura cellulare (solo per il difterico) o iniettato negli animali, numero di animali se pertinente, risultati del saggio).*

- Metodo (specificare il n. di Lf. Iniettato)
- Specifica
- Data
- Risultato

Purezza antigenica

- Metodo
- Specifiche
- Data:
- Risultato(Lf/mg di azoto proteico)

3.2.2.2.2. Per la proteina Difterica CRM197

Identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data di inizio test
- Data di fine test
- Risultato

Purezza

- Metodo
- Specifiche
- Data

- Risultato

Tossicità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato (Lf/mg di azoto proteico)

3.2.2.2.3. Per OMP (Complesso proteico della membrana esterna del meningococco di gruppo B)

Identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data di inizio test
- Data di fine test
- Risultato

Contenuto in lipopolisaccaride

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Pirogenicità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

3.2.2.3. Bulk coniugato

- Lotto n.:
- Data/e di produzione

- Quantità, temperatura di conservazione, tempo e periodo approvato di conservazione.

Contenuto in PRP

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto proteico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Rapporto PRP/Proteina

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Distribuzione della massa molecolare

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

PRP libero

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Proteina libera

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Gruppi funzionali non reattivi

- Metodo

- Specifiche
- Data
- Risultato

Reagenti residui

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data di inizio test
- Data di fine test
- Risultato

3.2.2.4. Bulk finale di vaccino

- Lotto n.

- Data di produzione

- Quantità, temperatura di conservazione, tempo e periodo approvato di conservazione.

Saggio di sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data di inizio test
- Data di fine test
- Risultato

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

3.3 Lotto del prodotto finito (lotto finale)

Lotto n.

Data di infialamento

Aspetto

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Volume utilizzabile

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

pH

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto PRP

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Alluminio

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Umidità residua (per preparazioni liofile)

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data di inizio test
- Data di fine test
- Risultato

Pirogenicità o saggio endotossico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Polisaccaride libero

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Stabilizzante

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di attività *(specificare ceppo, sesso, peso e numero di animali, date, volumi e dose di immunizzazione, data di fine periodo di osservazione e risposte del gruppo vaccinato e di quello di controllo)*

- Metodo

- Specifiche
- Data
- Risultato

Data di inizio del periodo di validità

4. Certificazione

Certificazione da parte del responsabile generale per la produzione e controllo del prodotto:

Certifico che il(nome del prodotto) lotto n.....è stato prodotto e sottoposto ai saggi richiesti dalle procedure approvate dalle autorità competenti e soddisfa i requisiti della qualità.

Nome (dattiloscritto)

Qualifica

Data

Firma