



Ministero della Sanità

Dipartimento Valutazione Medicinali e Farmacovigilanza

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

VISTO il decreto legislativo 29 maggio 1991 n.178, pubblicato nella *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 della *Gazzetta Ufficiale* n. 18 del 3 agosto 1993 "Riordinamento dell'Istituto superiore di sanità;

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 alla messa a punto delle procedure del controllo del vaccino combinato difterico, tetanico e pertossico (cellulare) dettando le relative modalità di esecuzione;

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 combinato difterico, tetanico e pertossico (cellulare).

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 combinato difterico, tetanico e pertossico (cellulare)

1. Introduzione

L'esecuzione del controllo di stato dei farmaci immunologici viene effettuato in conformità all'articolo 4.3 della Direttiva 89/342/EEC e secondo le linee guida delle Procedure Amministrative per l'esecuzione del controllo di stato che deve essere eseguito dalle autorità competenti).

La monografia 0445 della Farmacopea Europea è rilevante per questo prodotto.

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

Per ogni nuovo bulk finale l'equivalente di almeno 100 contenitori per dose umana singola (sia contenitori monodose o multidose del bulk finale) devono essere forniti al laboratorio dell'Istituto che esegue il controllo di stato.

Da ogni lotto finale almeno 30 campioni dei contenitori del prodotto finale (o un volume equivalente se distribuiti in contenitori multidose) devono essere forniti al Laboratorio di controllo di stato.

Il laboratorio di controllo deve effettuare i seguenti saggi:

(il saggio di efficacia e la tossicità specifica sono richiesti solo quando si è adoperato un nuovo bulk finale mentre non sono richiesti per i lotti finali successivi infialati dallo stesso bulk finale. Per il rilascio del saggio di attività (potency testing), un bulk finale di vaccino diviso in parecchi contenitori intermedi è considerato come un solo bulk finale).

Su ogni nuovo lotto d'infialamento:

- Saggio di attività (per ogni componente)
- Tossicità specifica per la pertosse (il saggio su cellule CHO ed il saggio sulle endotossine possono essere utilizzati; qualora si ottenessero risultati anomali si usa il saggio di aumento del peso del topo).

Su ogni lotto del prodotto finito (lotto finale):

- Aspetto
- Identità (per il tossoide difterico e tetanico il test per il grado di adsorbimento può essere usato come saggio di identità)

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 ("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 qualificazione 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 standard europeo/ nome secondo la Farmacopea/nome del prodotto (se richiesto)
- Numero/i di lotto:
 - Prodotto finito (lotto finale):
 - Bulk finale:
- Tipo di contenitore
- Numero totale di contenitori del lotto
- Numero di dosi per contenitore
- Composizione/volume per dose umana singola
- Data di scadenza
- Temperatura di conservazione
- Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciato da (Stato membro/EU)
- Nome e indirizzo del produttore
- Nome e indirizzo di chi è autorizzato alla commercializzazione se differente da quello del produttore

3.2. Informazioni sulla produzione

Luogo di produzione:

Data di produzione

Schema riassuntivo delle informazioni sui dati specifici di produzione del lotto incluse le date dei differenti passaggi di produzione, numero di identificazione e schema di miscelamento.

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 di lavoro devono essere forniti solo alla prima presentazione.

Identificazione e origine delle materie prime (in particolare ogni materiale di origine umana o animale, ad es. ceppi batterici; banche cellulari primarie e di lavoro; eccipienti e conservanti, ecc.)

Data di preparazione e numero di riferimento dei lotti di semenza. Data di approvazione del protocollo che indichi la conformità ai requisiti delle monografie pertinenti della Farmacopea europea e dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (per il ceppo/i di *B. pertussis*, specificare i tipi sierologici).

Saggi eseguiti sulle materie prime:

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

3.2.2. Fasi intermedie

3.2.2.1. Raccolte singole

Annettere la lista delle singole raccolte, indicare il mezzo di coltura, la data di ricostituzione delle fiale del lotto di semenza, le date di inculo, la durata e temperatura di incubazione, le date delle raccolte, i volumi, i risultati dei saggi sull'identità e sulla purezza batterica, il metodo e le date di inattivazione, le date e risultati dei saggi di inattivazione, la resa, le temperature, i tempi e i periodi approvati di conservazione.

Per *B. pertussis*, specificare le date e risultati dei saggi di opacità e presenza di agglutinogeni.

3.2.2.2. Bulk purificato del tossoide difterico o tetanico

- Lotto n.
- Data di produzione
- Quantità, temperatura di conservazione, tempo e periodo approvato di conservazione.

Contenuto in tossoide

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato (Lf/ml)

Assenza di tossina difterica o tetanica

- Metodo (Specificare n. di Lf inoculati)
- Specifiche

- Data
- Risultato

Prova di sterilità

- Metodo
- Terreni
- volume inoculato
- data inizio test
- data fine test
- risultato

Saggio di irreversibilità del tossoide: *(Specificare date di inizio e fine di incubazione, date di inizio e fine del saggio, n. di animali, volumi inoculati nelle colture cellulari (solo per difterite) o inoculati negli animali, N. di animali, dove pertinente, risultati del saggio).*

- Metodo (Specificare n. di Lf inoculati)
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di purezza antigenica:

- Metodo (Specificare n. di Lf inoculati)
- Specifiche
- Data
- Risultato (Lf/mg azoto proteico)

3.2.2.3. Sospensione inattivata di *B. pertussis*

- Lotto n.
- Data di produzione
- Quantità, temperatura di conservazione, tempo e periodo approvato di conservazione.

Opacità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Presenza di agglutinogeni

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data inizio Test
- Data 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.

Informazione sulla composizione del bulk finale: Specificare le date di produzione rilevanti (adsorbimento, miscelazione), N°(i) di riferimento, volume/i e concentrazioni (espressi in Lf/ml per il tetano e la difterite o in Unità di Opacità calcolate dalle raccolte singole per *B. pertussis*)

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Formaldeide libera

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di sterilità

- Metodo
- Terreni

- Volume inoculato
- Data inizio Test
- Data fine Test
- Risultato

Tossicità Specifiche (*Specificare n. di animali, date di inizio e fine e risultato del saggio. Per il test sull'aumento di peso fornire i dettagli ad ogni controllo e per il gruppo dei topi di controllo e per quelli del saggio -sopravvivenza, media ponderale nei giorni 0, 3 e 7 dopo l'inoculo - e indicare la percentuale di aumento ponderale del gruppo saggiato in paragone al gruppo di controllo*)

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di attività (*Specificare ceppo, sesso, peso e numero degli animali, date, volumi, via e dosi di immunizzazione e challenge (- per B. pertussis specificare il n. di unità formanti colonia nella dose di inoculo-), natura, n. di lotto e saggio di attività in Unità Internazionali del vaccino di riferimento, data di fine del periodo di osservazione e risposte per ogni dose. Esprimere i risultati in Unità Internazionali, specificare l'intervallo fiduciale, la pendenza del modello lineare parallelo e risultato dei saggi per l'assenza di linearità e parallelismo.*)

- Metodo
- Specifiche
- Data inizio test
- Data fine test
- 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 in alluminio

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Saggio di sterilità

- Metodo
- Terreni
- Volume inoculato
- Data inizio Test
- Data fine Test
- Risultato

Data di inizio periodo di validità

4. Certificazione

Certificazione da parte del responsabile della produzione e del controllo del prodotto:

Certifico che il(nome del prodotto) lotto n..... è stato prodotto e controllato secondo le procedure approvate dalle autorità competenti e soddisfa i requisiti di qualità.

Nome:

Qualifica:

Data

Firma