



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 polisaccaridico meningococcico 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 polisaccarinidico meningococcico.

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

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 polisaccaridico meningococcico

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 :0250 della Farmacopea Europea.

2. Campioni da inviare e saggi da effettuare

Almeno 100 campioni dei contenitori finali e almeno 10 mg di ogni nuovo componente individuale polisaccaridico devono essere inviati all'Istituto Superiore di Sanità per il controllo di stato.

Per tale controllo saranno eseguiti i seguenti saggi:

Aspetto — su ogni lotto di prodotto finito (lotto finale)

Identificazione e saggio su ogni polisaccaride presente nel lotto finale. Per i vaccini tetravalenti questo saggio può essere sostituito dalla determinazione del coefficiente di distribuzione (K_d) su ciascun polisaccaride purificato.

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 per 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 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
- 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 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 l'adesione ai requisiti delle monografie pertinenti della Farmacopea europea e dell'Autorizzazione all'immissione in Commercio.

Saggi eseguiti sulle materie prime:

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

3.2.2. Passaggi intermedi

3.2.2.1. Polisaccaridi del bulk monovalente

- Numero del lotto
- Data/e di produzione

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

Identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Specificità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Umidità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto proteico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Ribosio

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto in fosforo

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto proteico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto in acido nucleico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto in gruppi O-acetile

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Fosforo (solo il componente A)

- Metodo
- Data
- Risultato

Massa molecolare

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Pirogenicità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Calcio

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultato

Contenuto di acido sialico

- Metodo

- Specifiche
- Data
- Risultato

3.2.2.2. Vaccino del bulk finale

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

Sterilità

- Metodo
- Colture
- Volume inoculato
- Data inizio test
- Data fine test
- Risultato

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

3.3. Lotto del prodotto finale (Lotto finale)

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

Aspetto

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Saggio di identità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Volume utilizzabile

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Umidità residua

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Massa molecolare

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

pH

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Saggio di sterilità

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Saggio di pirogenicità o LAL test

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Saggio (da effettuarsi per ogni polisaccaride presente nel vaccino)

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Tossicità anomala (se effettuata)

- Metodo
- Specifiche
- Data
- Risultati

Data di inizio del periodo di validità

Data di scadenza

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