



Ministero della Sanità

Dipartimento Valutazione Medicinali e Farmacovigilanza

IL MINISTRO DELLA SANITA'

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 antipertosse acellulare 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 antipertosse acellulare

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 antipertosse acellulare

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 devono essere eseguite dalle Autorità competenti

La Monografia 1356 della Farmacopea Europea è rilevante per questo prodotto.

La direttiva può essere anche applicata al vaccino acellulare co-purificato e alla combinazione di pertosse acellulare con altri componenti.

Note:

Nuovi sviluppi, specialmente nel campo dei controlli del saggio di attività, sono attualmente in corso e verranno considerati nella stesura dei requisiti internazionali di questo prodotto.

Inoltre, poiché esistono sul mercato i vaccini acellulari antipertosse prodotti attraverso l'uso di processi diversi, le specifiche, i metodi e i requisiti possono essere peculiari del prodotto e potranno evolversi in un prossimo futuro.

Per i vaccini acellulari in combinazione con antigeni difterici, tetanici, epatite B, Hib o altre componenti, si prega consultare i capitoli pertinenti alle direttive per l'esecuzione del controllo di stato.

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

Per ciascun nuovo bulk finale l'equivalente di almeno 100 dosi umane singole (sia contenitori monodose sia multidose del bulk finale) devono essere forniti al Laboratorio dell'Istituto che esegue il controllo di stato.

Da ciascun lotto finale almeno 30 campioni di contenitori del prodotto finito (o un volume equivalente se distribuito in contenitori multidose) devono essere forniti al Laboratorio di controllo.

Il Laboratorio deve eseguire i seguenti esami:

(il saggio di immunogenicità e la tossicità specifica vengono richiesti solo quando viene usato un nuovo bulk finale. Non vengono richiesti su successivi lotti finali presi dallo stesso bulk finale. Per il saggio di attività del controllo di stato, un bulk finale di vaccino diviso in parecchi contenitori intermedi è considerato come un unico bulk finale)

Su ogni nuovo bulk finale:

- Immunogenicità nel topo
- Saggio per la tossina pertossica residua (saggio della sensibilizzazione all'istamina in topi) sul bulk finale (questo saggio non è richiesto per il prodotto ottenuto con tecniche di ingegneria genetica).
- Endotossine batteriche

Su ogni lotto del prodotto finito:

- Aspetto
- 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. Devono essere forniti i risultati dei saggi ("conforme" o "non conforme" non è sufficiente). Devono essere inclusi dettagli sufficienti che permettano di ricalcolare 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 del prodotto:
- Nome internazionale (INN)/Nome della E.P./Nome del prodotto
- Numero/i di lotto:
 - Prodotto finito
 - 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 miscelazione.

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. Raccolte singole

Fornire la lista delle singole raccolte, indicare il terreno di coltura, la data di ricostituzione delle ampolle del lotto di semenza, le date di inoculo, la durata e temperatura di incubazione, le date delle raccolte, i volumi, i risultati dei saggi sull'identità e sulla purezza batteriologica, 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.

3.2.2.2. Componenti antigenici del bulk purificato

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

3.2.2.2.1. Prima della detossificazione

Identità

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Prova di sterilità

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

Purezza

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Contenuto endotossico residuo

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Contenuto proteico

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Contenuto antigenico

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

3.2.2.2.2. Dopo la detossificazione

Prova di sterilità

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

Assenza di tossina residua *(questo test non è necessario per il prodotto ottenuto con tecniche di ingegneria genetica)*

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Contenuto proteico

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Contenuto antigenico e rapporto antigene/proteina

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Agente residuo detossificante e altri reagenti

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

3.2.2.3. Bulk finale di vaccino

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

Sterilità

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

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultati

pH

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Assenza di tossina pertossica residua (*specificare numero, ceppo e sesso degli animali, questo test non è necessario per il prodotto ottenuto con tecniche di ingegneria genetica*)

- Metodo:
- Specifica
- Data
- Risultato

Irreversibilità del tosoide (*specificare date di inizio e fine di incubazione, numero, ceppo e sesso degli animali; questo test non è necessario per il prodotto ottenuto con tecniche di ingegneria genetica*)

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Endotossine batteriche

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Formaldeide libera

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Saggio di immunogenicità nel topo *(Specificare ceppo, sesso, peso e numero di animali, volumi, dosi e via di immunizzazione e data di prelievo, natura, n. di lotto e attività del vaccino del riferimento e dell'antisiero e risposte a ogni dose; specificare l'intervallo fiduciale e i parametri di validità relativi al modello matematico usato (pendenza del modello lineare parallelo e risultato dei saggi sull'assenza di linearità e parallelismo)*

- Metodo
- Specifica
- Data inizio saggio
- Data fine saggio
- Risultato

3.3 Lotto del prodotto finito (lotto finale)

- Lotto n.
- Data di infialamento

Aspetto

- Metodo:
- Specifica
- Data
- Risultato

Identità

- Metodo:
- Specifica
- Data
- Risultato

Volume utilizzabile

- Metodo:
- Specifica
- Data
- Risultato

pH

- Metodo:
- Specifica
- Data
- Risultato

Alluminio

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Prova di sterilità

- Metodo
- terreni
- volumi
- data inizio test
- data fine test
- Risultato

Conservante antimicrobico

- Metodo
- Specifica
- Data
- Risultato

Data di inizio del periodo di validità

4. Certificazione

Certificazione da parte del responsabile della produzione globale e del controllo del vaccino:

Certifico che (nome del prodotto) lotto n...è stato realizzato in conformità alle procedure approvate dalle autorità competenti e soddisfa i requisiti di qualità.

Nome

Qualifica

Data

Firma