

## **Lignes directrices sur la présentation des échantillons biologiques, leur mise à l'épreuve et la communication des résultats**

### **AVANT-PROPOS**

Le présent document donne une description générale des méthodes de traitement des échantillons utilisées par le Laboratoire d'évaluation des produits biologiques (LEPB) ainsi que les directives et les exigences à l'intention des fabricants de produits biologiques vétérinaires qui fournissent au LEPB des échantillons biologiques aux fins de la surveillance de l'assurance de la qualité. Ces directives et exigences se subdivisent en quatre catégories :

- I. Exigences générales à respecter par les fabricants qui soumettent des échantillons biologiques aux fins des tests en laboratoire;
- II. Procédure de réception des échantillons, d'exécution des tests et de communication des résultats du LEPB;
- III. Critères en vigueur et fréquence des tests réalisés sur les échantillons biologiques autres que les souches mères;
- IV. Politiques en vigueur et exigences à respecter concernant les tests réalisés sur les souches mères.

Le présent document remplace tous les autres documents ou directives antérieurement diffusés par le LEPB qui aborde ces questions. Il est conçu pour s'appliquer à tous les échantillons biologiques soumis au LEPB ou à ses installations désignées aux fins d'analyse. L'application des présentes lignes directrices pourrait souffrir quelques exceptions, en cas d'enquêtes spéciales.

### **I. EXIGENCES GÉNÉRALES À RESPECTER PAR LES FABRICANTS QUI SOUMETTENT DES ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES AUX FINS DES TESTS EN LABORATOIRE**

Des échantillons provenant de toutes les séries de produits biologiques vétérinaires fabriqués ou vendus par des fabricants canadiens doivent être soumis au LEPB aux fins d'analyse, avant que ces produits ne puissent être vendus. Les produits importés au Canada sont soustraits à cette règle, à moins de faire l'objet d'une demande spéciale.

Pour éviter les retards inutiles dans la communication des résultats des tests, les échantillons de chaque produit destiné à la commercialisation devraient être soumis au LEPB lorsque le remplissage des contenants définitifs est terminé. Les exigences relatives au nombre de flacons ou de contenants à soumettre pour chaque série sont précisées à la section III (**Critères en vigueur et fréquence des tests réalisés sur les échantillons biologiques autres que les souches mères - Exigences du LEPB concernant les échantillons**). Chaque contenant ou flacon sera muni d'une étiquette extérieure ou d'une notice d'accompagnement qui fournira obligatoirement les renseignements énumérés ci-après. Les exigences relatives à l'étiquetage pour le produit final sont décrites en détails dans la partie XI du *Règlement sur la santé des animaux*, dans les *Lignes directrices pour l'étiquetage des produits biologiques vétérinaires* et dans les *Lignes directrices sur l'étiquetage des récipients de 20 mL ou moins*.

1. Le nom scientifique (propre) du produit
2. Le nom commercial du produit
3. Le numéro de lot ou de série
4. La date de péremption (le cas échéant)
5. Le volume et le nombre de doses
6. Le nom du fabricant
7. Les directives de reconstitution
8. La date de présentation

Chaque échantillon devra être expédié dans son emballage approuvé, avec sa notice d'accompagnement et le diluant recommandé, le cas échéant. Il conviendra de faire en sorte que le produit reste à la température d'entreposage recommandée pendant son transport.

Tous les résultats des tests effectués par le fabricant pour chacune des séries doivent être communiqués à la Section des produits biologiques vétérinaires et de la biotechnologie (SPBVB) (à l'aide du formulaire intitulé « *Rapport d'épreuves pour la mise en circulation du lot en série du manufacturier à la SPBVB* ») qui se charge de les approuver et d'autoriser la dissémination des produits.

Tous les échantillons doivent être expédiés à l'adresse suivante :

Laboratoire d'évaluation des produits biologiques  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
3851, chem. Fallowfield  
C.P. 11300, succursale H  
Nepean (Ontario) K2H 8P9  
Canada

## II. PROCÉDURE DE RÉCEPTION DES ÉCHANTILLONS, D'EXÉCUTION DES TESTS ET DE COMMUNICATION DES RÉSULTATS DU LEPB

### A. Échantillons testés au Centre d'expertise du LEPB

1. Les colis qui contiennent les échantillons provenant des fabricants arrivent au service central de réception (3851, Fallowfield Road, à Nepean) où ils sont enregistrés et numérotés.
2. Le technicien préposé à la réception transmet immédiatement les échantillons au personnel technique du LEPB. Si personne n'est disponible, les échantillons sont réfrigérés au service de réception en attendant qu'un employé du LEPB soit contacté et en prenne livraison.
3. Les échantillons sont inspectés un à un dès leur arrivée. On pourra demander qu'ils soient remplacés lorsqu'on juge qu'ils sont en mauvais état.
4. Les échantillons sont enregistrés dans la base de données du LEPB à l'aide d'un numéro d'échantillon unique, et accompagnés des informations de base appropriées.
5. Le fabricant ou l'expéditeur des échantillons et la Section des produits biologiques vétérinaires et de la biotechnologie (SPBVB) sont avisés de la réception des échantillons (à l'aide du formulaire **BE971020** du LEPB ci-joint).
6. Les étapes 1 à 5 ci-dessus doivent être franchies à l'intérieur de 5 jours ouvrables (habituellement 2 ou 3).
7. La décision de procéder aux tests et du type de test à réaliser est prise conformément aux critères énumérés aux sections III et IV ci-dessous.
8. Si la série est testée, les résultats obtenus (p. ex., détermination du titre de la matière active, de la présence ou de l'absence de croissance en milieu stérile et tests du mycoplasme, avec indications de la réussite ou de l'échec des tests) et l'autorisation de disséminer la série seront transmis au fabricant dans les 35 jours ouvrables qui suivent la réception des échantillons. Par ailleurs, 45 jours ouvrables pourront être nécessaires dans le cas de certains tests de pureté (p. ex., mycoplasmes ou virus adventitiels) qui demandent plus de temps. On présume ici que les résultats des tests du fabricant ont également été transmis à la SPBVB. Si les tests effectués donnent des résultats douteux, équivoques ou inacceptables, le fabricant en sera avisé et les tests pourraient être repris.
9. La personne chargée de la dissémination des séries à la SPBVB s'occupe de transmettre aux fabricants les résultats des tests effectués.

## **B. Échantillons testés dans un laboratoire de l'extérieur**

### **1. Acheminement des échantillons - Échantillons expédiés directement à un laboratoire de l'extérieur**

1. La SPBVB avisera le LEPB et le laboratoire d'analyse de l'arrivée prochaine des échantillons.
2. Dans les deux jours ouvrables qui suivent la réception de l'échantillon, le laboratoire d'analyse transmettra au LEPB par télécopieur (à l'aide du formulaire **BE971021** ci-joint), les renseignements suivants :
  - a) la date et l'état des échantillons à la réception;
  - b) le fabricant des échantillons, le nom commercial du produit, le numéro du lot et la date de péremption;
  - c) pour chaque numéro de lot, le nombre de flacons et les volumes reçus;
  - d) la date prévue du parachèvement des tests;
  - e) des copies des documents qui accompagnent les échantillons.
3. Sur réception des informations ci-dessus, le LEPB numérotera les échantillons et en avisera le laboratoire d'analyse.
4. Le LEPB avisera également le fabricant (à l'aide du formulaire **BE971020**) de l'arrivée des échantillons au laboratoire chargé d'effectuer les tests.

### **2. Communication des résultats - Tests réalisés dans un laboratoire de l'extérieur**

Le laboratoire transmettra les résultats des tests réalisés (en utilisant les numéros d'échantillons attribués par le LEPB) au LEPB. Ce dernier transmettra à la SPBVB un rapport des résultats obtenus.

## **III. CRITÈRES EN VIGUEUR ET FRÉQUENCE DES TESTS RÉALISÉS SUR LES ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES AUTRES QUE LES SOUCHES MÈRES**

**A.** À moins d'indication contraire, le mot « test » désigne d'une manière générale les tests de pureté, d'activité ou d'innocuité. Les produits ou les séries de produits peuvent faire l'objet de diverses combinaisons de tests.

1. Les tests devront porter sur les trois premières séries de tout produit (séries antérieures et postérieures à la délivrance du permis).
2. Les séries subséquentes devront être testées dans une proportion approximative de 20 p. 100 du nombre total de séries de tout produit reçu (selon les quantités reçues antérieurement). Chaque produit devra être testé au moins une fois l'an, lorsqu'il fait l'objet de moins de cinq présentations pendant cette période.

3. On pourra soumettre à des tests plus fréquents les produits qui ont déjà présenté des problèmes (p. ex., contamination, réactions indésirables), ceux qui viennent d'un nouveau fabricant, ceux qui ont connu des problèmes récents, ceux qui ont été produits conformément à des données générales modifiées, ou ceux pour lesquels cette précaution se justifie autrement.
4. La fréquence des tests dépendra également d'un certain nombre de facteurs, y compris la disponibilité des ressources et le fait que le LEPB ne connaît qu'après coup le nombre de séries d'un produit donné fabriqué chaque année, paramètre qui lui sert à prévoir le nombre de séries de ce produit qui lui seront soumises l'année suivante.
5. Autres aspects à prendre en compte :

**a. Taille des flacons**

Les séries de produits vendus en flacons de tailles différentes sont testées comme suit :

Stérilité et mycoplasmes - toutes les tailles sont testées en une séance, les résultats étant jugés représentatifs de la série.

Activité et innocuité - une taille donnée peut être jugée représentative de la série.

L'échec d'un test quelconque sur un produit vendu dans un flacon d'une taille donnée conduira au rejet de la série entière (toutes les tailles de flacons).

**b. Sous-séries**

Les sous-séries sont assimilées à des séries distinctes aux fins des tests, pour toutes les catégories de tests (pureté, activité, innocuité). Les sous-séries d'un produit donné, lorsqu'elles sont soumises ensemble, ne seront disséminées que lorsque les résultats de l'ensemble des tests réalisés seront connus. L'échec d'une ou de plusieurs des sous-séries d'un produit pourrait suffire à mettre en doute la qualité de l'ensemble des sous-séries.

<b>EXIGENCES DU LEPB CONCERNANT LES ÉCHANTILLONS</b>				
Nombre de flacons à soumettre par série aux fins des tests réguliers :				
	<b>TAILLE DU FLACON</b>			
	<10 mL	10-20	21-100	>100 mL
1. Tous les produits sauf ceux énumérés ci-après de 2 à 5	10	8	3	1
2. Trousses de diagnostic	minimum 2 trousse			
3. Produits de lactosérum colostral	minimum 5 doses			
4. Antigènes	minimum 3 mL			
5. Vaccins bactériens ou extraits (bovins seulement) contenant des <i>Pasteurella haemolytica</i> et des <i>Haemophilus somnus</i>	En plus des flacons exigés en 1 ci-dessus, envoyer la quantité équivalente de produit pur, sans adjuvant.			
<b>Nota : Le fabricant ou l'importateur doit conserver un nombre équivalent d'unités de l'échantillon pendant un minimum de six mois au-delà de la date de péremption, au cas où il faudrait procéder à de nouveaux tests au LEPB.</b>				

#### **IV. POLITIQUES EN VIGUEUR ET EXIGENCES À RESPECTER CONCERNANT LES TESTS RÉALISÉS SUR LES SOUCHES MÈRES**

##### **A. Souches mères de bactéries**

1. Toutes les souches de travail et les souches mères qui tiennent lieu de souches de travail devront être testées.
2. Pour les cultures congelées, on utilisera au minimum deux flacons contenant au moins 1 mL de produit chacun. Pour les cultures lyophilisées, il faudra au moins deux flacons (nota : pour les bactéries génétiquement modifiées ou issues du génie génétique, un flacon supplémentaire sera nécessaire).
3. Les tests devront permettre d'identifier et de caractériser le produit, ainsi que de confirmer l'absence de bactéries et de champignons étrangers viables.

##### **B. Informations requises du fabricant pour les souches mères de bactéries**

Les informations suivantes devraient être transmises au LEPB avant que ce dernier ne reçoit la souche mère de bactérie :

1. genre, espèce et données taxonomiques supplémentaires (p. ex., sérotype et description des modifications génétiques, le cas échéant);

2. origine et antécédents;
3. conditions d'entreposage (p. ex., milieux de culture, température, lyophilisation, congélation, etc.);
4. conditions de multiplication (p. ex., milieux de culture, température, CO<sub>2</sub>, aération etc.);
5. résultats de tout test de caractérisation et d'identification (p. ex., caractéristiques morphologiques, gamme des températures de croissance, établissement de l'espèce par des méthodes biochimiques, sérotypage, etc.)

**C. Banques de souches mères ou de souches de travail**

1. Toutes les banques de souches de travail ou de souches mères - lorsqu'elles servent de souches de travail - de chacune des lignées cellulaires ou des cellules primaires (cellules « normales » de mammifères seulement) utilisées pour la fabrication des produits biologiques doivent être testées.
2. Les échantillons de chaque lot de production dérivé des banques de souches mères ou de souches de travail décrites ci-dessus devront être testés après cinq repiquages ou plus au-delà du nombre maximal autorisé de repiquages indiqué dans les données générales sur le produit. Le repiquage des cellules doit être effectué par le fabricant et pourra également être effectué par le LEPB.
3. Les tests effectués sur les souches de travail ou les souches mères et sur les lots de production devront permettre d'en démontrer la stérilité (y compris l'absence de mycoplasmes et d'agents adventitiels) et de vérifier l'identité de l'espèce.

**D. Cellules - expédiées sous forme congelée dans la glace sèche**

1. Si le fabricant dispose de stocks distincts de cellules mères et cellules de travail, le LEPB exigera un minimum de deux flacons contenant un volume total minimal de 2 mL de cellules mères, et un minimum de quatre flacons contenant un volume minimal total de 4 mL de cellules de travail.
2. Si le fabricant dispose uniquement d'un stock de cellules mères tenant lieu de cellules de travail, il devra envoyer un minimum de six flacons contenant un volume minimal total de 6 mL.

**E. Informations requises des fabricants de lignées cellulaires de la souche mère**

Il convient de fournir au LEPB les informations suivantes avant qu'il ne reçoive les lignées cellulaires de la souche mère :

1. Antécédents
  - a. Identification (nom et espèce de la lignée cellulaire)
  - b. Origine de la lignée cellulaire
  - c. Source de la lignée cellulaire
  - d. Antécédents de repiquage des cellules
  - e. Nombre maximal de repiquages autorisés pour le lot de production de vaccins

2. Conditions de croissance
  - a. Rapport normal de division
  - b. Milieu de croissance
  - c. Exigences en matière de température, de CO<sub>2</sub>, d'humidité
  - d. Milieu d'entretien
3. Conditions de congélation
  - a. Milieu de congélation
  - b. Densité des cellules recommandée
  - c. État (phase liquide ou gazeuse)
4. Résultats des tests de contrôle de la qualité, le cas échéant.

**F. Souches mères ou souches de travail de virus**

1. Toutes les souches de travail ou les souches mères tenant lieu de souches de travail (y compris les virus génétiquement modifiés ou issus du génie génétique) servant à la fabrication des produits biologiques doivent être testées.
2. Des échantillons de chaque virus issus du nombre maximal autorisé de repiquages aux fins de la production du vaccin (tel que précisé dans les données générales sur le produit) devront être testés. Le repiquage du virus doit être effectué par le fabricant et pourrait également être effectué par le LEPB.
3. Les tests effectués sur les échantillons susnommés devront permettre d'en démontrer la stérilité (y compris l'absence de mycoplasmes et d'agents adventitiels) et d'en vérifier l'identité (y compris par l'analyse génétique, le cas échéant).

**G. Virus - expédiés sous forme congelée sur glace sèche**

1. Si le fabricant dispose de souches mères et de souches de travail distinctes, il devra soumettre un minimum de deux flacons contenant un volume minimal total de 2 mL des premières, et un minimum de quatre flacons contenant un volume minimal de 4 mL des secondes.
2. Si la souche mère tient lieu de souche de travail, il faudra soumettre un minimum de six flacons contenant un volume minimal total de 6 mL.
3. Il faudra également envoyer un minimum de deux flacons contenant un volume minimal total de 2 mL d'antisérum neutralisant de la souche mère de virus (si le virus a été totalement neutralisé dans une concentration maximale d'antisérum de 1:1).

**NOTA :** Volume supplémentaire de 1 mL pour toutes les catégories, dans le cas des virus génétiquement modifiés.

Si un fabricant décide, à un moment donné, d'utiliser une nouvelle souche mère ou une nouvelle souche de travail de cellules ou de virus, les nouvelles souches devront être soumises à nouveau au LEPB afin d'être testées.



**H. Informations requises du fabricant pour les souches mères de virus**

Il convient de transmettre au LEPB les informations suivantes avant que ce dernier ne reçoive les souches mères de virus :

1. Antécédents
  - a. Nom (famille, genre) du virus
  - b. Origine du virus
  - c. Source du virus
  - d. Antécédents de repiquage
  - e. Nombre maximal de repiquages autorisés pour le lot de production de vaccins
  - f. Titre de la souche mère
2. Conditions de croissance
  - a. Lignée(s) cellulaire(s) généralement utilisée(s)
  - b. Milieu, température d'incubation
  - c. Méthode d'infection, temps d'adsorption, moment habituel de la récolte
  - d. Gamme prévue de titres
3. Conditions d'entreposage
  - a. Température
  - b. État (liquide ou lyophilisé)
  - c. Stabilité
4. Résultats des tests de contrôle de la qualité, le cas échéant

## V. ANNEXE

Les formulaires suivants font partie des présentes lignes directrices et y sont joints.

<b>Version</b>	<b>Titre</b>	<b>Usage</b>
1. BE971020	<i>Rapport de réception d'échantillons biologiques</i>	Ce formulaire est envoyé du LEPB au fabricant pour accuser réception de ses échantillons.
2. BE971021	<i>Rapport de réception d'échantillons biologiques</i>	Ce formulaire est envoyé d'un laboratoire de l'extérieur au LEPB pour accuser réception des échantillons d'un fabricant.



## Rapport de réception d'échantillons biologiques

De : <i>Le Laboratoire d'évaluation des produits biologiques</i> <i>Agence canadienne d'inspection des aliments</i>	
Tél : (613) 228-6698	Fax : (613) 228-6664
À :	cc: Section des produits biologiques vétérinaires et de la biotechnologie, Agence canadienne d'inspection des aliments

Vos échantillons tels que décrits dans la lettre jointe ont été reçus le \_\_\_\_\_  
a/m/j

Vos échantillons ont été reçus :  En bon état.  En mauvais état.

- Flacons endommagés
- Notice d'accompagnement absente ou non pertinente.
- Échantillons non à la température de réfrigération.
- Envoi incomplet ou nombre inadéquat de flacons.
- Échantillons ne correspondent pas à la description dans la lettre d'accompagnement
- Renvoyer certains échantillons, voir les commentaires ci-dessous.

Commentaires :

DESCRIPTION DES ÉCHANTILLONS			Réservé à l'interne		
Éch. du LEPB n°	Nom commercial	Série/Lot n°	T	N T	DPET a/m/j

T=sera testé; NT= ne sera pas testé; DPET=date prévue pour l'exécution du test



## Rapport de réception d'échantillons biologiques

<b>À :</b> <i>Le Laboratoire d'évaluation des produits biologiques</i> <i>Agence canadienne d'inspection des aliments</i>	
<i>Tél : (613) 228-6698</i>	<i>Fax : (613) 228-6664</i>
<b>Rapport par :</b> (Labo exécutant, Adresse, Téléphone, Fax)	<b>Échantillon(s) reçu(s) de :</b> (Source, Adresse, Téléphone, Fax)

Échantillons reçus à notre établissement le \_\_\_\_\_ a/m/j.

Échantillons reçus :       En bon état.       En mauvais état.

- Flacons endommagés
- Notice d'accompagnement absente ou non pertinente.
- Échantillons non à la température de réfrigération.
- Envoi incomplet ou nombre inadéquat de flacons.
- Échantillons ne correspondent pas à la description dans la lettre d'accompagnement
- Renvoyer certains échantillons, voir les commentaires ci-dessous.

**Commentaires :**

DESCRIPTION DES ÉCHANTILLONS				SUIVI	RÉSULTATS
Fabricant : Nom commercial :	Date de péremption du lot	#	Vol.	LEPB n°	DPET a/m/j
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					

# = nombre de contenants; **Vol.**=volume dans chaque contenant; **LEPB n°**=numéro de suivi attribué par le LEPB;  
**DPET**=Date prévue pour l'exécution du test

\_\_\_\_\_  
Laboratoire exécutant

\_\_\_\_\_  
date a/m/j

(Formulaire du LEPB : BE971021 remplace BE970628)