

Lignes directrices pour la préparation des protocoles de production et protocoles spéciaux et du sommaire des changements apportés pour les produits biologiques vétérinaires

INTRODUCTION

Le PROTOCOLE DE PRODUCTION approuvé décrit les méthodes de production et d'analyse jugées acceptables par le fabricant du produit en question et l'organisme chargé de son homologation. La plupart des entreprises préparent en outre des PROTOCOLES SPÉCIAUX décrivant les méthodes normalisées utilisées pour plus d'un produit. Les changements apportés aux méthodes de production sont décrits dans des pages supplémentaires à ajouter au PROTOCOLE DE PRODUCTION ainsi que dans un SOMMAIRE DES CHANGEMENTS APPORTÉS. Tous ces documents doivent porter la signature du représentant autorisé du fabricant et être soumis aux fins d'approbation.

Nous recommandons que les fabricants de produits biologiques canadiens adoptent une présentation standard pour les trois documents susnommés. Nous présentons ci-après des modèles de la présentation recommandée des PROTOCOLES DE PRODUCTION et des PROTOCOLES SPÉCIAUX. Cette présentation s'inspire de celle utilisée par le APHIS (USDA) et qui est courante dans l'industrie des produits biologiques vétérinaires.

La présentation et les en-têtes proposés valent pour l'ensemble des produits biologiques vétérinaires. Toutefois, certaines modifications pourraient être nécessaires pour certains produits comme les trousse de diagnostic vétérinaire. Les *Lignes directrices pour l'obtention de permis concernant les trousse de diagnostic vétérinaire au Canada* (3.19) contiennent des renseignements et des recommandations supplémentaires pour la préparation des protocoles de production concernant ces produits.

La page couverture du PROTOCOLE DE PRODUCTION devrait donner le nom et l'adresse du fabricant, le nom attribué au produit, le numéro du permis d'établissement et la date. Les pages subséquentes devraient contenir un en-tête répétant les mêmes informations, à l'exception de l'adresse du fabricant.

Les PROTOCOLES SPÉCIAUX peuvent être cités dans le PROTOCOLE DE PRODUCTION pour éviter les répétitions et simplifier la présentation de ce dernier document. Les PROTOCOLES SPÉCIAUX devraient être identifiées par un titre descriptif et être numérotées consécutivement. Leur présentation devrait être la même que celle des PROTOCOLES DE PRODUCTION.

Tous les changements apportés aux méthodes de production et d'analyse doivent être décrits et présentés aux fins d'approbation. Pour les changements mineurs, il suffira de soumettre les pages révisées des PROTOCOLES DE PRODUCTION accompagnées d'un SOMMAIRE DES CHANGEMENTS (voir l'exemple). Les changements importants pourront nécessiter une révision complète du protocole de production, ou la description d'un nouveau produit. Les demandes de changements majeurs devraient être soumises à l'avance de manière que nos services puissent en faire l'étude et donner leur avis.

Les fabricants canadiens doivent fournir trois exemplaires du protocole de production. Un exemplaire approuvé et estampillé sera retourné au fabricant, un autre sera transmis au Laboratoire d'évaluation des produits biologiques (LEPB) et le troisième sera conservé dans les dossiers de la Section des produits biologiques vétérinaires et de la biotechnologie (SPBVB). Les fabricants américains devront soumettre deux exemplaires du protocole de production si ce dernier n'est pas testé au Canada, et trois s'il est testé au Canada.

Les fabricants doivent réviser le protocole de production chaque année et soumettre leurs révisions aux fins d'approbation. Les références fournies dans les rapports des épreuves de relâchement de la série devraient mentionner le protocole de production et les protocoles spéciaux qui sont en vigueur.

PRÉSENTATION RECOMMANDÉE DU PROTOCOLE DE PRODUCTION - PAGE COUVERTURE

Nom de la compagnie
Adresse
Ville (province)
Code postal

Protocole de production

Nom du produit (nom générique attribué)

Code du produit (code APHIS (USDA) ou numéro de dossier de la SPBVB)

Établissement de produits biologiques vétérinaires n° ____

Date (jour, mois, année)

PRÉSENTATION RECOMMANDÉE DU PROTOCOLE DE PRODUCTION - PAGES SUBSÉQUENTES

La présentation proposée ci-après s'inspire de celle élaborée par le personnel du APHIS (USDA) chargé des produits biologiques vétérinaires pour les protocoles de production telle que publié dans le *Code of Federal Regulations* (9-CFR 114.9) des États-Unis. Les fabricants canadiens sont invités à adopter cette présentation afin de faciliter le processus d'enregistrement au Canada ainsi qu'aux États-Unis et dans d'autres pays.

Pour chaque page, laisser une marge d'au moins un pouce tout autour

-Page-	
Fabricant	Date : jour/mois/année
Permis d'établissement	Remplace : jour/mois/année
Nom attribué au produit	
Numéro de code (code APHIS (USDA) ou numéro de dossier de la SPBVB)	
I. COMPOSITION DU PRODUIT	
A. Microorganismes utilisés. Liste des microorganismes utilisés et leurs antécédents (isolement et repiquage).	
B. Source et date de l'obtention. Fournir ces renseignements pour chaque microorganisme.	
C. Souches.	
D. Proportions de chaque souche ou de chaque sous-unité dans le produit.	
II. CULTURES	
A. Identification. Indiquer les méthodes utilisées pour identifier les microorganismes de la souche mère et de la souche de production	
B. Virulence et pureté des cultures. Indiquer les méthodes utilisées pour déterminer la virulence et la pureté des cultures. Indiquer également l'intervalle des sous-cultures à utiliser aux fins de la production.	
C. Composition du milieu utilisé pour l'ensemencement et la production des cultures. Indiquer la composition et la source du milieu et des autres matériaux d'origine animale (culture cellulaire, sérum, oeufs, oiseaux ou animaux). Indiquer également les méthodes utilisées pour confirmer l'absence de contaminants dans les milieux susnommés.	
D. Caractéristiques, taille et forme des contenants utilisés pour les cultures.	
E. Conditions d'entreposage des cultures.	
F. Méthodes de préparation des suspensions aux fins de l'inoculation.	
G. Technique d'inoculation et milieu de production Préciser le titre ou la concentration de l'inoculum, ainsi que le volume du milieu de culture dans chaque contenant.	
H. Durées, températures et conditions d'incubation.	
I. Caractéristiques et importance de la croissance. Indiquer les caractéristiques prévues des cultures (apparence physique), et toute observation de contaminants possibles.	
J. Méthode d'atténuation ou d'inactivation, le cas échéant.	

Pour chaque page, laisser une marge d'au moins un pouce tout autour

-Page-

Fabricant

Date : jour/mois/année
Remplace : jour/mois/année

Permis d'établissement

Nom attribué au produit

Numéro de code (code APHIS (USDA) ou numéro de dossier de la SPBVB)

III. RÉCOLTE

- A. Manipulation et préparation des cultures avant la récolte.
- B. Temps d'incubation minimal et maximal des cultures.
- C. Techniques de récolte.
- D. Caractéristiques d'une récolte acceptable.
- E. Traitement du matériel rejeté.
- F. Autres informations pertinentes.

IV. PRÉPARATION DU PRODUIT

- A. Méthode d'inactivation, d'atténuation ou de détoxification.
- B. Composition de l'agent de conservation, de l'adjuvant ou du stabilisant.
- C. Méthodes utilisées pour concentrer et purifier le produit.
- D. Normalisation de la concentration d'antigène(s) dans le produit.
- E. Constitution des séries :
 - 1. Décrire les méthodes utilisées pour constituer une série à partir des lots de matériel de production.
 - 2. Volume de la série moyenne.
 - 3. Volume de la série maximale.
 - 4. Informations supplémentaires pertinentes.
- F. Volume de remplissage (min/max) pour chaque taille de flacon. Type de flacon.
- G. Méthodes de remplissage et de scellage des flacons.
- H. Méthode de lyophilisation, le cas échéant. Humidité maximale.
- I. Quantité de matériel antigénique par dose.

Pour chaque page, laisser une marge d'au moins un pouce tout autour

-Page-

Fabricant

Date : jour/mois/année

Remplace : jour/mois/année

Permis d'établissement

Nom attribué au produit

Numéro de code (code APHIS (USDA) ou numéro de dossier de la SPBVB)

V. ÉPREUVES

- A. Pureté. Confirmation de l'absence de bactéries vivantes et de contaminants résiduels. Utiliser les tests de dépistage des bactéries, des champignons et des mycoplasmes viables décrits dans les documents 9-CFR 113.26, 113.27 et 113.28 du APHIS (USDA), ou une méthode équivalente.
- B. Innocuité. Méthode à soumettre aux fins d'approbation.
- C. Activité. Méthode à soumettre aux fins d'approbation.
- D. Détermination de l'humidité des produits lyophilisés.
- E. Autres tests.
Exemple : Dosage du formaldéhyde résiduel.

VI. ÉTAPES POST-PRÉPARATOIRES

- A. Forme et taille des contenants définitifs.
- B. Collecte et soumission des échantillons.
- C. Date de péremption.
- D. Recommandations concernant l'étiquetage.
Indication de l'utilisation prévue, de la dose, de la voie d'administration et des précautions à prendre.
- E. Énoncé de la confidentialité du protocole de production.

Signature

Nom, titre

PRÉSENTATION RECOMMANDÉE DU PROTOCOLE DE PRODUCTION - SOMMAIRE DES CHANGEMENTS APPORTÉS

Nous reproduisons ci-après un modèle de la présentation des changements apportés au protocole de production qui a déjà été approuvé. Lorsque des révisions sont nécessaires, les pages modifiées ainsi qu'un SOMMAIRE DES CHANGEMENTS APPORTÉS doivent être soumis aux fins d'approbation. Après l'approbation, on remplace les pages du document original par les nouvelles pages. Le SOMMAIRE DES CHANGEMENTS APPORTÉS est joint au protocole de production approuvé; il donne un aperçu de l'ensemble des changements apportés depuis la préparation du protocole de production original.

Pour chaque page, laisser une marge d'au moins un pouce tout autour

Fabricant	Date : jour/mois/année
Permis d'établissement	Remplace : jour/mois/année
Nom attribué au produit	
Numéro de code (code APHIS (USDA) ou numéro de dossier de la SPBVB)	
Sommaire des changements apportés	
<u>Section</u>	<u>Description des changements</u>
III.A.	Méthode de récolte remplacée par
IV.A.	Agent d'inactivation remplacé par
IV.E.1.	Phrase reformulée pour clarifier la méthode de
V.C.	Test d'activité remplacé par
V.F.	Élimination de
VI.B.	Ajout de
Signature	
Nom, titre	

PRÉSENTATION RECOMMANDÉE DU PROTOCOLE SPÉCIAL - PAGE COUVERTURE

Pour chaque page, laisser une marge d'au moins un pouce tout autour

-Page-	
Fabricant	Date : jour/mois/année
Permis d'établissement	Remplace : jour/mois/année
Protocole spécial sur le produit n° ____	
Titre (p. ex, Méthode de préparation du milieu de culture pour <i>Leptospira hardjo</i>)	
..... (description du matériel et des méthodes)	
Signature	
Nom, titre	