Santé et Bien-être social Canada



The Lot by Lot Testing and Release Programme

Le Programme d'essai et d'autorisation lot par lot

Drugs
Directorate
Guidelines

Directives de la Direction des médicaments

DRUGS DIRECTORATE GUIDELINES

DIRECTIVES DE LA DIRECTION DES MÉDICAMENTS

THE LOT BY LOT TESTING AND RELEASE PROGRAMME

LE PROGRAMME D'ESSAI ET D'AUTORISATION LOT PAR LOT

Published by authority of the Minister of National Health and Welfare

Health Protection Branch

Health and Welfare Canada

1992

Publication autorisée par le Ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

Direction générale de la protection de la santé

Santé et Bien-être social Canada

1992

For more information, please contact:

Bureau of Biologics, Compliance Division Drugs Directorate Health Protection Branch Health and Welfare Canada Health Protection Building Tunney's Pasture Ottawa, Ontario K1A 0L2

Pour plus de renseignements, veuillez communiquer avec :

Le Bureau des produits biologiques
Division de la réglementation
Direction des médicaments
Direction générale de la protection de la santé
Santé et Bien-être social Canada
Immeuble de la protection de la santé
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

© Minister of Supply and Services Canada

1992

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada

1992

Available in Canada through

En vente au Canada par l'entremise des

Associated Bookstores and other booksellers

librairies associées et autres librairies

or by mail from

ou par la poste auprès du

Canadian Government Publishing Centre Supply and Services Canada Ottawa, Canada K1A 0S9 Centre d'édition du gouvernement du Canada Approvisionnements et Services Canada Ottawa (Canada) K1A 0S9

Catalogue No. H42-2/55-1992

Nº de catalogue H42-2/55-1992

INTRODUCTION

Manufacturers of drugs listed in Schedule D to the *Food and Drugs Act* (see Appendix) must be licensed.

As a condition of licence for each specific product, a manufacturer must supply samples of the product and protocols of the quality control tests performed (i.e. summaries of the tests, the results and their compliance with specifications).

Before the sale of each manufactured lot, samples and quality control protocols must be submitted to the Bureau of Biologics for evaluation, testing and lot release.

INTRODUCTION

Les fabricants des drogues inscrites à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* (voir l'annexe) doivent détenir une licence.

Comme condition de la délivrance d'une licence pour un produit particulier, un fabricant doit fournir des échantillons du produit et les protocoles des épreuves de contrôle de la qualité effectuées (c'est-à-dire, les résumés des épreuves, les résultats obtenus et leur conformité aux spécifications).

Avant la mise en vente de chaque lot fabriqué, les échantillons et les protocoles de contrôle de la qualité doivent être soumis au Bureau des produits biologiques, qui les évaluera et les analysera, et autorisera éventuellement le lot.

PURPOSE OF LOT BY LOT RELEASE

The potency, purity and safety of most biologicals cannot be adequately tested by chemical or physical means alone. Initial stages of manufacture are often carried out under conditions that cannot meet the same manufacturing standards as conventional pharmaceuticals. The quality of the final product often depends on manufacturing variables which cannot be sufficiently controlled without endproduct testing. In addition, the biological tests that must be conducted on these products are highly variable. Therefore, replication by the regulatory laboratory is needed to provide a satisfactory degree of confidence in the safety of the product.

OBJET DE L'AUTORISATION LOT PAR LOT

L'activité, la pureté et l'innocuité de la plupart des produits biologiques ne peuvent être vérifiées adéquatement par des méthodes chimiques ou physiques seules. Les étapes initiales de la fabrication sont souvent réalisées dans des conditions qui ne peuvent être conformes aux mêmes normes de fabrication que les médicaments conventionnels. La qualité du produit final dépend souvent de variables de fabrication qui ne peuvent être suffisamment contrôlées sans une vérification du produit final. En outre, les épreuves biologiques qui doivent être effectuées sur ces produits sont très variées. Le laboratoire de l'organisme de réglementation doit donc répéter ces épreuves afin d'obtenir une garantie suffisante de l'innocuité du produit.

2

PROCEDURES

Before a licence is issued, the Bureau of Biologics assesses the adequacy and reproducibility of the proposed control testing based upon detailed information provided by the applicant about the manufacture and testing of the product. The Bureau of Biologics may conduct repeat or additional tests on samples of the ingredients, intermediates and final product.

The Bureau examines several consecutive lots, usually five, to determine whether the product is manufactured to a consistently high standard. The number and kinds of samples required vary with the product.

After receiving a licence, the manufacturer must submit protocols of the control testing for each lot that is proposed for sale, together with samples of that lot. The quantity of sample, which again varies depending on the product and type of testing, is agreed on beforehand with the manufacturer. The Bureau reviews the protocols and conducts confirmatory, alternative or additional tests to determine compliance with agreed specifications and regulatory requirements before releasing the product lot.

A lot will be rejected if it fails to meet specifications or is not in compliance with the regulations. Additional testing may be carried out if there is doubt or disagreement about test results. In that case, another laboratory may be asked to provide an additional independent assessment to help the Bureau make a final decision. If the product is imported, the control agency of the country of origin may be consulted.

PROCÉDURES

Avant de délivrer une licence, le Bureau des produits biologiques évalue le bien-fondé et la reproductibilité des épreuves de contrôle proposées, en se basant sur les renseignements détaillés fournis par le demandeur au sujet de la fabrication et de l'analyse du produit. Le Bureau des produits biologiques peut répéter certaines épreuves ou en effectuer de nouvelles sur les échantillons des ingrédients, des produits intermédiaires et du produit final.

Le Bureau examine plusieurs lots consécutifs, habituellement cinq, afin de déterminer si le produit est fabriqué selon des normes satisfaisantes. Le nombre et les sortes d'échantillons nécessaires varient selon la nature du produit.

Après avoir reçu une licence, le fabricant doit présenter les protocoles des épreuves de contrôle prévues pour chaque lot qu'il se propose de vendre, ainsi que des échantillons de ce lot. La taille de l'échantillon varie en fonction du produit et du type d'épreuves, et est déterminée au préalable avec le fabricant. Le Bureau examine les protocoles et effectue, avant d'autoriser le lot, des épreuves de confirmation ou des épreuves additionnelles afin d'établir si les spécifications convenues et les exigences officielles ont été respectées.

Un lot sera rejeté s'il ne respecte pas les spécifications ou les règlements. D'autres épreuves peuvent être effectuées s'il y a un désaccord au sujet des résultats. Dans un tel cas, on peut demander à un autre laboratoire de fournir une évaluation indépendante afin d'aider le Bureau à prendre une décision définitive. Si le produit est importé, l'organisme de réglementation du pays d'origine peut être consulté.

SYSTEM CONTROL

A system of deadlines is used by the Bureau to ensure prompt review and rapid and co-ordinated laboratory testing. These deadlines, and thus the time taken to release a lot, vary depending upon the duration of the tests conducted.

Protocols and samples are sent directly to the relevant division within the Bureau where testing and review are initiated. When reports from all the testing laboratories are complete and approved by the Division Chief, a facsimile of the official release is sent to the manufacturer.

However, because delay or refusal to release a lot is always possible, manufacturers should maintain sufficient stock from previously released lots for distribution if problems arise.

CONTRÔLE SYSTÉMATIQUE

Le Bureau utilise un système de dates limites permettant ainsi de synchroniser la revue des données et les examens de laboratoire. Ces délais et, partant, le temps nécessaire pour autoriser un lot, varient selon la durée des épreuves.

Les protocoles et les échantillons sont envoyés directement à la division compétente du Bureau, où ils sont évalués et testés. Lorsque les rapports de tous les laboratoires d'essai sont dûment remplis et approuvés par le chef de divison, un fac-similé de l'autorisation officielle est expédié au fabricant.

Toutefois, parce qu'il peut y avoir des retards ou que l'autorisation d'un lot peut être refusée, il est recommandé aux fabricants de conserver un stock suffisant des lots précédemment autorisés afin d'éviter tout problème de distribution.

CHANGES TO LOT BY LOT RELEASE

All manufacturer and Bureau results for each product are periodically reviewed and evaluated in terms of duration of sale, total number of lots, consistency of test results, trends, failures, and disagreements or concerns. This evaluation is linked to potential health hazards associated with the failure of quality control or testing procedures.

As confidence increases with time and experience, the Bureau may decide to eliminate non-critical tests, and subsequently introduce a system of periodic or random testing, if this will not increase the health risks.

A product may be manufactured for several years without evidence of a potential for significant risk to public health. In such cases, examination of protocols may be discontinued, and lot by lot release would be replaced by monitoring of inspection records.

MODIFICATIONS À L'AUTORISATION LOT PAR LOT

Les résultats du fabricant et du Bureau pour chaque produit sont examinés et évalués périodiquement du point de vue de la durée de la vente, du nombre total de lots, de la cohérence des résultats des épreuves, des tendances, des échecs et des points de désaccord ou d'inquiétude. Cette évaluation est liée au danger que pourrait présenter pour la santé l'échec des procédures de contrôle de la qualité ou des protocoles d'essai.

La confiance augmentant avec le temps et l'expérience, le Bureau peut décider de supprimer certaines épreuves non essentielles et introduire par la suite un système d'épreuves périodiques ou aléatoires, à condition que les risques pour la santé publique ne soient pas augmentés.

La fabrication d'un produit pendant de nombreuses années peut démontrer l'absence de danger pour la santé publique. Dans ce cas, l'examen systématique des protocoles peut être abandonné. Le mécanisme d'autorisation lot par lot est alors remplacé par une surveillance des registres d'inspection.

APPENDIX

Schedule D to the Food and Drugs Act

Allergenic substances used for the treatment or diagnosis of allergic or immunological diseases

Anterior pituitary extracts

Aprotinin

Blood and blood derivatives

Cholecystokinin

Drugs obtained by recombinant DNA procedures

Drugs, other than antibiotics prepared from micro-organisms

Glucagon

Gonadotrophins

Human plasma collected by plasmapheresis

Immunizing agents

Insulin

Interferon

Monoclonal antibodies, their conjugates

and derivatives

Secretin

Sensitivity Discs and Sensitivity Tablets

Snake venom

Urokinase

ANNEXE

Annexe D de la Loi sur les aliments et drogues

Substances allergènes utilisées pour le traitement ou le diagnostic d'affections allergiques ou immunitaires

Extraits hypophysaires (lobe antérieur)

Aprotinine

Sang et dérivés du sang

Cholécystokinine

Drogues obtenues par des procédures de recombinaison de l'ADN

Drogues, sauf les antibiotiques, préparées à partir de micro-organismes

Glucagon

Gonadotrophines

Plasma humain prélevé par

plasmaphérèse

Agents immunisants

Insuline

Interféron

Anticorps monoclonaux et leurs dérivés et

conjugués

Sécrétine

Disques et comprimés de sensibilité

Venin de serpent

Urokinase