HAL
open science

”Le médicament générique : de son environnement au lancement d’une spécialité”

Audrey Minet

To cite this version:

Audrey Minet. ”Le médicament générique : de son environnement au lancement d’une spécialité”. Sciences pharmaceutiques. 2007. dumas-01969948

HAL Id: dumas-01969948

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01969948v1

Submitted on 4 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M. GRENOBLE
D 115 118269 9

2e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2007

N° : 7042

THESE CONFIDENTIELLE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Par

Melle Audrey MINET

[Données à caractère personnel]

« Le médicament générique : De son environnement au lancement d'une spécialité »

THESE CONFIDENTIELLE SOUTENUE A HUIS CLOS A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE le 23 novembre 2007

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Aziz BAKRI

Membres : Madame Karine BOUCHE

Mademoiselle Nathalie DROPSY

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice -Doyenne : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BURMEISTER	Wilhelm	Physique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (E.M.B.L)
FAVIER	Alain	Biochimie (D.B.I)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GOULON	Chantal	Physique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (N.VM.C)
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique

Mise à jour du 08/11/06

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice -Doyenne : Mme **A. VILLET**

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT		Delphine	Parasitologie
ALLENET		Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI		Marie-Hélène	Pharmacie Clinique
BATANDIER		Cécile	Nutrition et Physiologie
BOUMENDJEL		Ahcène	Pharmacognosie
BRETON		Jean	Parasitologie
BUDAYOVA SPANO		Monika	Biophysique Structurale
CHOISNARD		Luc	Pharmacotechnie
COLLE		Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ		Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS		Christine	Biochimie
DESIRE		Jérôme	Chimie Bio- organique
DURMORT-MEUNIER		Claire	Virologie
ESNAULT		Danielle	Chimie Analytique
FAURE		Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX		Marie	Physiologie -Pharmacologie
GEZE		Annabelle	Pharmacotechnie
GERMI		Raphaële	Microbiologie
GILLY		Catherine	Chimie Thérapeutique
GROSSET		Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD		Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER		Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK		Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND		Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE		Edwige	Chimie Organique
PINEL		Claudine	Parasitologie
RACHIDI		Walid	Biochimie
RAVEL		Anne	Chimie Analytique
RAVELET		Corinne	Chimie Analytique
RIEU	*PAST*	Isabelle	Qualitologie
SEVE		Michel	Physique
TARBOURIECH		Nicolas	Biophysique
VILLEMAIN		Danielle	Mathématiques
VILLET		Annick	Chimie Analytique

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée
GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	TRAVIER Laetitia	Immunologie
½ ATER	SACCONE Patrick	Mycologie
½ ATER	MICHALET Serge	Pharmacologie
1 ATER	KHALEF Nawel	Galénique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

REMERCIEMENTS

Au Président du jury,

Monsieur le Professeur Aziz Bakri, pour avoir accepté la présidence de ce jury et pour m'avoir toujours soutenue pendant et après les études. Que ce travail soit le témoignage de mon estime.

Aux membres du jury,

Madame Karine Bouché, Directeur de thèse
Merci de m'avoir encouragée et soutenue pendant la rédaction de ma thèse et surtout merci pour tous les bons moments passés ensemble. Je ne sais pas si un jour j'aurai l'occasion à nouveau de connaître une telle collaboration et une telle complicité au travail, telle que nous l'avons connu. Merci pour ton honnêteté, ta force et ton amitié.

Madame Nathalie Dropsy, membre du jury
Je tiens également à te remercier pour tous les bons moments passés pendant notre collaboration et les autres aussi ! Merci de ta bonne humeur et de ton soutien. Surtout ne change pas !

Je vous remercie toutes les deux d'avoir accepté d'être membres du jury.

Je tiens tout particulièrement à remercier,

Ma mère, à qui je dédicace ce travail et sans qui je n'aurai pas accompli ces études. Merci pour ta force, ton dynamisme, ta générosité et ta bonne humeur. Merci pour tout ce que tu m'apportes et tout l'amour que tu me donnes. Que ce travail soit le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon affection.

Manfred, merci pour ton amour, ton soutien et ton optimisme ! La vie n'est que joie et bonheur avec toi. Reste comme tu es. Tu m'as toujours soutenue et encouragée. Que ce travail soit la preuve de mon amour.

Fabienne et Laurent, merci pour votre soutien et votre présence à toute épreuve ! Merci de votre amitié, elle m'est essentielle et merci de tous ces moments de joie et de réconfort. Que ce travail soit le témoignage de mon amitié.

Laure B. qui m'a motivée et soutenue ces derniers mois. Merci et que la vie à venir te soit également douce et belle.

Les membres de ma famille et tout particulièrement mon frère Jérôme, Puce, Bruno, mes grands-parents, Madeleine et André, Marie-Thérèse et André, Julie et Nicolas. Merci de votre bonne humeur et merci d'avoir toujours été présents pour moi.

Mes amis Benoit, Virginie, Marie P., Laure D. et les autres. Merci également d'avoir toujours été présents pour moi. J'espère que nous continuerons à partager autant de bons moments ensemble. Que ce travail soit le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon amitié.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	**1**
1. Les médicaments génériques en France	**3**
1.1. Médicament générique et spécialité de référence	**4**
1.1.1. Définition d'un médicament générique	4
1.1.2. Le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique	8
1.1.3. Biodisponibilité et bioéquivalence	10
1.1.4. Dénomination d'un médicament générique	12
1.2. La protection industrielle des médicaments et les médicaments génériques	**14**
1.2.1. Différents types de brevets	15
1.2.2. Le certificat complémentaire de protection (CCP)	17
1.2.3. Les brevets au sein d'un laboratoire de génériques	19
1.3. Contexte économique et politique des médicaments génériques	**21**
1.3.1. Droit de substitution	21
1.3.2. Marché des génériques en France	25
1.4. La relation de sous-traitance entre le fabricant et le laboratoire génériqueur	**28**
1.4.1. Principe de la sous-traitance	29
1.4.2. Transfert des responsabilités	32

2. Aspects techniques du lancement d'un médicament générique : exemple de la mise sur le marché avec transfert de site de fabrication de la spécialité KD-80 **40**

2.1. Aspect réglementaire pour le lancement d'une spécialité générique **41**

2.1.1. Les différentes sources de dossier d'AMM 41

2.1.2. Le dossier d'AMM de la spécialité KD-80 44

2.2. Phase d'appel d'offre : étude de la faisabilité industrielle chez les sous-traitants potentiels **50**

2.2.1. Le transfert de site de fabrication 50

2.2.2. La problématique du KD-80 54

2.3. Phase préparatoire et documentaire **59**

2.3.1. Descriptif du cahier des charges 59

2.3.2. Le cahier des charges du KD-80 62

2.3.3. La partie documentaire 64

2.4. Les étapes de fabrication des lots commerciaux **65**

2.4.1. Lot d'essai 65

2.4.2. Lots de transferts : Protocole de validation 67

2.4.3. Résultats de validation : taille de lot de 109,5 kg 70

2.4.4. Résultats de validation : taille de lot de 365 kg 76

2.4.5. Variation du dossier d'AMM et lancement du KD-80 83

Conclusion **84**

Références **86**

Index des abréviations **91**

Figures et tableaux **93**

Annexes **95**

Annexe 1 : Article L.5121-1 du CSP 96

Annexe 2 : Extrait du Répertoire : Décision du 4 octobre 2007 98

Annexe 3 : Rapport du lot d'essai 104

Annexe 4 : Guideline des variations de type 1a et 1b (Juin 2006) 125

Serment des Apothicaires **166**

INTRODUCTION

INTRODUCTION

On parle beaucoup de médicaments génériques, ces copies de médicaments tombés dans le domaine public. Il suffit de lire la presse ou d'écouter les médias, mais de quoi s'agit-il vraiment ?

Apparus en France en 1996 dans le code de la santé publique, les médicaments génériques n'ont pas réussi à s'imposer aux premières incitations. Après dix ans d'existence et différentes réformes incitatives, les français ont largement accepté ces « copies certifiées conformes » des princeps.
Malgré les hausses importantes ces dernières années des parts de marché des médicaments génériques, ils ne représentent en France que 17% du marché des médicaments remboursables, ce qui est faible par rapport à d'autres pays comme l'Allemagne, la Grande-Bretagne ou les Etats-Unis où le marché des génériques représentent plus de 40% des médicaments remboursables, et ce depuis de nombreuses années.
Il faut dire que le médicament générique en France a longtemps souffert d'une mauvaise image auprès du grand public et de celle d'une médecine à bas prix, représentant un danger pour la recherche et l'innovation. A présent, en période de déficit du budget de la sécurité sociale, rembourser des médicaments moins chers devient une nécessité.

Ainsi le thème du lancement d'une spécialité générique sera abordé en deux parties :

- Dans une première partie seront exposés l'environnement du médicament générique, en définissant la notion de médicament générique et la bioéquivalence, et en décrivant le dossier d'AMM, la dénomination ainsi que la notion de protection industrielle. Le contexte économique du marché des médicaments génériques et l'aspect de la sous-traitance, incontournables pour un laboratoire de médicament générique seront abordés dans ce chapitre.
- Dans une deuxième partie sera présenté un exemple de mise sur le marché d'une spécialité générique au sein du département affaires industrielles d'un laboratoire de médicament générique.

PARTIE I

LES MEDICAMENTS GENERIQUES EN FRANCE

1. Les médicaments génériques en France

Afin de bien comprendre tous les contours du médicament générique, cette première partie permet de resituer son environnement. La première sous-partie offre les différentes définitions existantes du médicament générique ainsi que la définition essentielle pour un médicament générique de la bioéquivalence. Puis est expliqué un aspect important pour un laboratoire de médicaments génériques : la protection industrielle et les brevets. En dernier lieu de cette première partie sont définis l'environnement économique et politique du médicament générique ainsi qu'un autre point important : la sous-traitance.

1.1. MEDICAMENT GENERIQUE ET SPECIALITE DE REFERENCE

1.1.1. Définition d'un médicament générique *[XXVI] [XXXVII]*

Les différentes définitions sont présentées dans leur ordre chronologique de publication. La spécialité de référence ou plus communément appelée « médicament princeps » est la spécialité qui a été commercialisée pour la première fois et dont le laboratoire est détenteur du brevet.

- Définition de la Commission de la Concurrence (Avril 1983)

« On entend par médicament générique toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. »

Cette définition situe le générique par rapport à la protection légale des brevets mais n'est pas suffisante pour le médicament. Il est nécessaire de préciser la notion de copie.

- Définition du Code de la Santé Publique (CSP) par transposition de la Directive Européenne 87/21/CEE (Mai 1988) : définition du *médicament essentiellement similaire*

« Une spécialité pharmaceutique sera considérée comme essentiellement similaire à une autre spécialité si elle a :

- la même composition qualitative et quantitative en principe actif
- la même forme pharmaceutique
- et, le cas échéant, si la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ».

Cette définition est restrictive et exclut les produits présentant une amélioration notable par rapport aux médicaments d'origine (nouvelle forme galénique, nouveau dosage facilitant l'observance du patient).
Les deux définitions précédentes sont complémentaires : l'une se base sur la propriété industrielle, l'autre sur la notion de similarité.

- Définition du Comité Européen des Spécialités Pharmaceutiques (Décembre 1991)

Les « équivalents thérapeutiques » sont définis comme des produits ayant :

- le même principe actif ou la même fraction thérapeutique
- la même efficacité et la même sécurité au plan clinique

La forme pharmaceutique, chimique ou le dosage peuvent être différents, mais ces différences sont considérées comme n'ayant pas de conséquence clinique.
Cette définition implique une interchangeabilité des produits définis comme équivalents thérapeutiques et représente un élargissement de la notion de générique par rapport au principe de similarité défini précédemment (la forme pharmaceutique et le dosage pouvant être différents).

- Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS retient cette notion d'interchangeabilité pour les génériques et donne la définition suivante : « Médicament habituellement destiné à être interchangeable avec le médicament d'innovation, et qui est habituellement fabriqué sous licence de la firme d'origine et commercialisé après expiration du brevet ou des droits d'exclusivité »

- Article L-5121-1 du Code de la Santé Publique *(Annexe 1)*

D'après l'ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000 : « La spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. Pour l'application du présent article, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. »

- Article R-5143-8 du Code de la Santé Publique

Cet article indique qu'il revient au Directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), après avis de la Commission des groupes génériques et de la Commission d'autorisation de mise sur le marché, d'identifier un médicament comme générique. La décision du Directeur est suivie par son inscription au répertoire des médicaments génériques au Journal Officiel (JO). Chaque « groupe générique » comprend la spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques au sens de l'article L.601-6 du CSP.

« Une spécialité est considérée comme spécialité de référence si elle bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché obtenue grâce à un dossier pharmaceutique, toxicologique et clinique complet et si elle est ou a été commercialisée en France ».

« Le répertoire des groupes génériques indique, pour chaque spécialité, sa dénomination commune internationale, ou sa dénomination complétée, le cas échéant, du suffixe prévu à l'article L.162-17-1 du Code de la sécurité sociale, ainsi que le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, s'il diffère de ce dernier, le nom et l'adresse du fabricant assurant son exploitation. »

1.1.2. Le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique *[XXVI] [XXXVII] [XV]*

Tout médicament, conformément au CSP, doit avant sa commercialisation faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
Le dossier d'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique est un dossier complet comportant l'intégralité des résultats des études pharmaceutiques, physico-chimiques et biologiques, des études pharmacologiques et toxicologiques et des études cliniques fait avec le nouveau médicament.
Pour toute spécialité pharmaceutique essentiellement similaire, le dossier peut être allégé par rapport au médicament modèle. Dans ce cas, le demandeur n'est alors pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques.
Les différences entre la spécialité de référence et la spécialité générique au niveau du dossier d'AMM, ou à présent nommé le « Common Technical Document » (CTD) sont les suivantes :

Partie du dossier d'AMM	Médicament princeps	Médicament générique
Partie I (ou modules 1 et 2 du CTD) Données administratives Résumé du dossier	X	X
Partie II (ou module 3 du CTD) Documentation chimique et pharmaceutique	X	X
Partie III (ou module 4 du CTD) Documentation toxicologique et pharmacologique	X	-
Partie IV (ou module 5 du CTD) Documentation clinique	X	X Etudes de bioéquivalence

Tableau 1 : Différence entre le dossier d'AMM d'un médicament générique et d'un médicament princeps

Le dossier « allégé » est autorisé dans les 3 cas suivants :

- Médicament essentiellement similaire pour lequel le laboratoire inventeur consent à fournir l'intégralité du dossier initial (par exemple les médicaments sous licence). L'étude du nouveau médicament se fera sur une copie du dossier initial.

- Médicament ancien dont le ou les constituants sont connus depuis longtemps et dont l'usage thérapeutique est bien établi avec des niveaux d'efficacité et de sécurité acceptables. L'étude du nouveau médicament se fera sur le dossier bibliographique.

- Médicament essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins dix ans en France ou dans un autre pays de l'Union européenne, et commercialisé en France. L'étude du nouveau médicament se fera sur un dossier de bioéquivalence. La transposition en février 2007, loi 2007/248 de la Directive 2004/27CE, applicable au 30 octobre 2005, définit cette nouvelle règle des dix ans, ou communément appelé la règle des « huit plus deux ». Le laboratoire génériqueur peut déposer un dossier d'AMM si l'AMM du médicament princeps a été obtenue au minimum huit ans auparavant et la commercialisation peut se faire au bout de huit plus deux ans soit au bout de dix ans.

Dans le cas où les études de biodisponibilité s'avèrent différentes, la demande d'enregistrement du générique sort du cadre de la procédure allégée : un dossier complet doit être établi.

B.U. MÉD. GRENOBLE

1.1.3. Biodisponibilité et bioéquivalence *[XXXIV] [XXVI] [XXIV] [V] [XXII] [XXVI] [XIV] [VIII]*

- Article R-5143-9 du Code de la Santé Publique

Cet article donne une définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence et indique également l'éventualité d'exonération des études de biodisponibilité.
La biodisponibilité correspond à la vitesse et l'intensité d'absorption dans l'organisme à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action.

La biodisponibilité peut également être définie comme une caractéristique d'un médicament administré à un système biologique intact. Elle rend compte de la manière dont le principe actif est mis à la disposition de l'organisme, sans préjuger de son action pharmacologique. La biodisponibilité est à la fois définie par la quantité de principe actif absorbée à partir d'une forme pharmaceutique, qui arrive dans la circulation générale et par la vitesse à laquelle se produit ce phénomène.
L'aspect quantitatif de la biodisponibilité, et donc l'intensité d'absorption, est la fraction absorbée et est évaluée soit à partir de la surface sous la courbe (AUC =area under the curve) représentant la cinétique plasmatique, soit à partir des quantités éliminées par les urines sous forme de principe actif inchangé, soit par la concentration plasmatique maximum (C_{max}).
L'aspect cinétique, et donc la vitesse de cette absorption, est représentée par le temps du pic plasmatique (t_{max}) inversement proportionnel à la vitesse.

La bioéquivalence entre deux formes pharmaceutiques est donc l'équivalence des biodisponibilités entre ces deux formes.

Afin de démontrer qu'il y a bioéquivalence, le ratio Test/Référence pour tous les paramètres pharmacocinétiques doit respecter un intervalle de confiance de 90%. Pour respecter cet intervalle de confiance de 90%, des limites d'acceptation sont définies dans le plan d'étude pour chaque ratio.

Les études de bioéquivalence sont des études comparatives réalisées sur des volontaires démontrant que la molécule active est absorbée de la même façon, qu'il s'agisse du générique ou de la spécialité de référence. Deux médicaments contenant la même dose du même principe actif sont donc dits bioéquivalents, s'ils présentent des critères de biodisponibilités identiques (AUC, C_{max}, t_{max}) lorsqu'ils sont administrés, à posologie égale, chez un même individu. Ils garantissent donc l'équivalence thérapeutique chez un même individu. Cependant cette équivalence dépend aussi des facteurs liés au malade (variabilité intersujet ou intrasujet) et pourra être obtenue ou non selon le cas.

- Définition de la Food and Drug Administration (FDA) *[XI]*

La bioéquivalence est définie comme l'absence de différence significative de la biodisponibilité au niveau du site d'action du principe actif entre deux équivalents pharmaceutiques, quand ils sont administrés à la même dose et dans des conditions similaires lors d'études de bioéquivalence appropriées.

1.1.4. Dénomination d'un médicament générique *[XXXVII] [XXXIV]*

L'ordonnance d'avril 1996 (article L.162-17-1) a introduit dans le Code de la sécurité sociale (CSS) des conditions de dénomination : seuls peuvent avoir accès au remboursement les génériques commercialisés soit sous la dénomination commune internationale (DCI) assortie du nom du fabricant, comme par exemple la spécialité Amoxicilline Merck®, soit un nom de fantaisie mais suivi d'un suffixe spécifique signifiant qu'il s'agit d'un générique, comme par exemple la spécialité Daily Gé®.

Le décret n°97-221, complété d'un arrêté du 13 mars 1997, modifie le CSS (articles L.163-2 et 163-4) pour imposer la présence d'un suffixe « Gé » aux médicaments génériques présentés sous nom de fantaisie. Ce suffixe « Gé » doit être souligné (rectificatif publié au JO du 5 avril 1997).

Le décret introduit également l'obligation de faire figurer ce suffixe dans tous les textes réglementaires concernant la spécialité :

- résumé des caractéristiques du produit
- étiquetage
- notice
- publicité

En cas d'oubli, le nouveau paragraphe 6° de l'article R 163-4 du CSS permet aux autorités de sanctionner le laboratoire en déremboursant le produit.

Les médicaments génériques peuvent donc se présenter sous deux types de noms commerciaux :

- la commercialisation sous dénomination commune internationale, c'est-à-dire le nom de la substance active qu'ils contiennent, suivi du nom du laboratoire. C'est le cas de la majorité des génériques commercialisés.
- la commercialisation sous nom de fantaisie ou dénomination de marque, suivie du suffixe « Gé ». Grâce à la présence de ce « Gé », le générique est aisément différencié du médicament de référence.

Ainsi un produit générique ne se présente pas toujours sous DCI. Pharmaceutiquement et juridiquement il n'y a pas de différence entre ces deux catégories.

La distinction est d'ordre économique : un générique de marque fait l'objet d'une commercialisation et d'une promotion spécifique analogue à un produit princeps c'est-à-dire concernant ses atouts thérapeutiques essentiellement. C'est sous la forme d'un produit de marque qu'il est présenté aux médecins.

Par contre la promotion d'un générique commercialisé sous DCI ne porte pas sur le produit, mais sur d'autres éléments, par exemple la qualité de sa fabrication, la notoriété du laboratoire, les atouts de son conditionnement, la gamme de produits au sein de laquelle il est commercialisé.

1.2. LA PROTECTION INDUSTRIELLE DES MEDICAMENTS ET LES MEDICAMENTS GENERIQUES *[XXXVIII] [XXXVII] [XXVI] [XVI]*

Depuis la loi n°68-1 du 2 janvier 1968, tout objet nouveau impliquant une activité inventive et susceptible d'application industrielle peut être protégé par un brevet selon les articles L.611-1 et suivants du Code de la propriété intellectuelle (CPI) :

« Toute invention peut faire l'objet d'un titre de propriété industrielle délivré par le Directeur de l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) qui confère à son titulaire ou à ses ayants cause un droit exclusif d'exploitation. »

Un brevet est destiné à protéger les inventeurs d'éventuelles copies. En instaurant le brevet, le droit commercial n'évoque que la copie et ne parle guère de générique. Les copies ne peuvent être lancées sur le marché qu'à l'extinction du brevet du produit original, qui est de 20 ans pour les spécialités pharmaceutiques. Pendant cette durée, il est impossible de commercialiser un médicament générique. Compte tenu de la compétition dans le secteur pharmaceutique et des risques de divulgation de l'invention au cours des essais qui invalideraient le brevet, les demandes de brevet sont déposées généralement dès que la molécule active est synthétisée et que les premiers essais révèlent une activité thérapeutique.

1.2.1. Différents types de brevets

Contrairement aux idées reçues, un médicament n'est pas protégé par un seul brevet mais par plusieurs. Il semblerait aujourd'hui que dans un contexte favorisant le développement des génériques, le brevet soit devenu une arme économique redoutable. En effet, devant l'arrivée des génériques, les laboratoires de médicament princeps ont établi une stratégie de défense de leurs produits en déposant d'autres brevets bloquants en vue de retarder l'arrivée d'éventuelles copies sur le marché. Les brevets sont déposés indépendamment dans chaque pays et chaque dépôt engendre des frais. Le laboratoire détenteur doit brevet doit bien souvent faire des choix quant aux pays dans lesquels il souhaite déposer son brevet. Pour le laboratoire génériqueur, il est important de connaître les pays non soumis aux brevets, afin de pouvoir, par exemple, fabriquer dans ce pays le produit soumis au brevet en France et de le commercialiser le jour J de l'expiration du brevet en France.

Un médicament peut être protégé par :

- le brevet produit
- les brevets de procédé
- les brevets de formulation
- les brevets d'utilisation

- Le brevet produit

C'est la première et la plus importante protection pour un médicament. Elle est systématiquement demandée lors de la découverte de la molécule. Tant que le brevet produit n'est pas tombé dans le domaine public, il n'est pas possible de commercialiser un générique de cette molécule. Ce brevet confère un monopole très étendu car le produit est protégé dans son ensemble (procédés de fabrication, utilisation, sels...). Ainsi, si une tierce personne dépose un brevet concernant un procédé de fabrication ou une association avec un autre produit ou une autre application thérapeutique mettant en jeu le produit faisant l'objet d'un brevet, elle ne peut exploiter librement son brevet.

Ce brevet produit, qui est le brevet de base, est le brevet le plus important à connaître pour un laboratoire de génériques, car il est impossible de lancer un médicament générique sur le marché tant que le brevet de base n'a pas expiré.

- Les brevets de procédé

Le laboratoire détenant le brevet de base sur le médicament princeps peut étendre la protection de sa molécule dans le temps en déposant des brevets de procédé qui décrivent de manière détaillée une nouvelle méthode de synthèse de principe actif.
Le plus souvent le brevet de base décrit déjà la méthode de fabrication de la molécule, mais l'ancienneté de cette synthèse ne permettant pas la plupart du temps un rendement suffisant par rapport aux coûts d'exploitation, les laboratoires se retrouvent dans l'obligation de trouver une synthèse innovante susceptible d'apporter la productivité attendue. Cette recherche qui peut s'avérer longue, retarde d'autant l'arrivée sur le marché du médicament générique.

- Les brevets de formulation

Un médicament se compose de son principe actif et d'un ou plusieurs excipients qui lui donnent sa forme galénique. Cette composition peut être protégée au travers d'un brevet de formulation. Pour pouvoir effectuer une copie du médicament de référence, les laboratoires génériqueurs doivent se montrer innovants, lorsque le brevet de formulation est toujours en vigueur, et trouver une nouvelle formulation galénique tout en respectant le principe de bioéquivalence.

- Les brevets d'utilisation

Ce brevet sert à décrire une deuxième application thérapeutique (ou deuxième indication médicale), la première ayant été décrite dans le brevet de base.
Les laboratoires de médicaments princeps ont recours à plusieurs stratégies afin de contrer l'arrivée de nouveaux génériques, comme par exemple le lancement d'une nouvelle association quelque mois avant la chute du brevet de base, ou également le changement de forme galénique, par exemple en passant d'une forme gélule à une forme comprimé, quelques mois avant la chute du brevet de base.

1.2.2. Le certificat complémentaire de protection (CCP)

Les laboratoires génériqueurs sont confrontés à un double frein réglementaire : le brevet et les certificats complémentaires.

En moyenne, le temps nécessaire au développement de la molécule et à l'obtention de l'AMM est de l'ordre de 10 ans et retarde d'autant le lancement du médicament. Le monopole réel de commercialisation du médicament par le titulaire du brevet serait donc de dix ans, ce qui apparaît parfois insuffisant compte tenu du nécessaire retour sur investissement.
Un certificat complémentaire de protection (CCP) a donc été institué. Il permet de prolonger la protection conférée par le brevet de 5 à 7 ans pour des médicaments ayant donné lieu à une AMM. La création d'un CCP pour les médicaments permet donc d'encourager la recherche en prolongeant la période d'exploitation exclusive.

L'objet de protection du CCP est défini en ces termes par l'article L.611-3 du Code de propriété intellectuelle :
« Tout propriétaire d'un brevet d'invention produisant ses effets en France et ayant pour objet un médicament, un procédé d'obtention d'un médicament, un produit nécessaire à l'obtention de ce médicament ou un procédé de fabrication d'un tel produit peut, lorsque ceux-ci sont utilisés pour la réalisation d'une spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché conformément aux articles L.601 ou L.617-1 du Code de la santé publique, et à compter de sa délivrance, obtenir, dans les formes et conditions fixées par le présent livre et précisées par décrêt en Conseil d'Etat, un certificat complémentaire de protection pour celles des parties du brevet correspondant à cette autorisation. »

Le CCP est basé sur le brevet de base et il protège donc le principe actif en tant que médicament, dans toutes ses formes et dosages qui peuvent être couverts par les revendications citées du brevet de base.

Le règlement communautaire n°1768/92 du 18 juin 1992 a pris le relais du régime français à partir du 2 janvier 1993. Par ses articles 3 et 4, il a interdit la protection multiple et a préconisé le dépôt d'un CCP sur la première AMM obtenue.

D'après la loi française du 25 juin 1990 (article L.6111-2 du CPI), les CCP prennent effet au terme légal du brevet auquel ils se rattachent pour une durée ne pouvant excéder 7 ans à compter de ce terme et 17 ans à compter de l'AMM. En cas d'ambiguïté, la date à retenir est la plus proche.

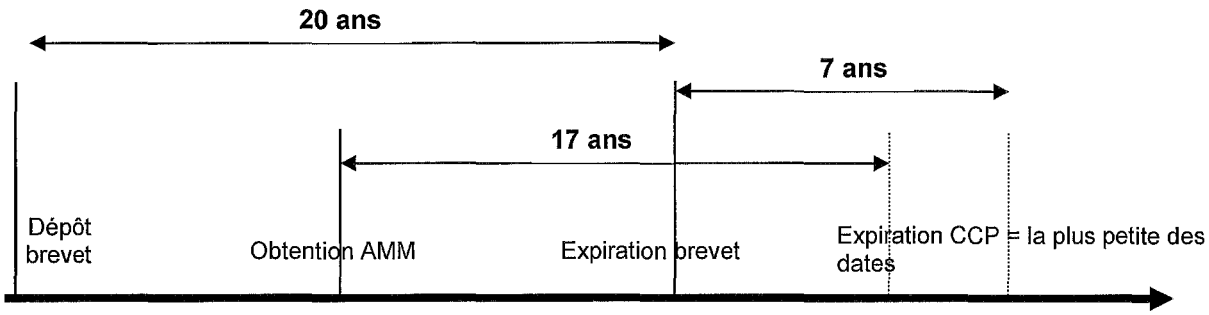


Figure 1 : Calcul de la date d'expiration d'un CCP (loi française)

Afin d'éviter les abus de CCP déposés sous la loi française, le règlement communautaire a précisé qu'il fallait prendre pour base de calcul de la durée de prolongation, la date de la première AMM dans la communauté du produit en tant que médicament et il accorde une durée de prolongation moins importante et plafonnée à 5 ans. La durée du CCP correspond à la date d'AMM moins la date de dépôt de brevet, le résultat est retranché de 5 ans.

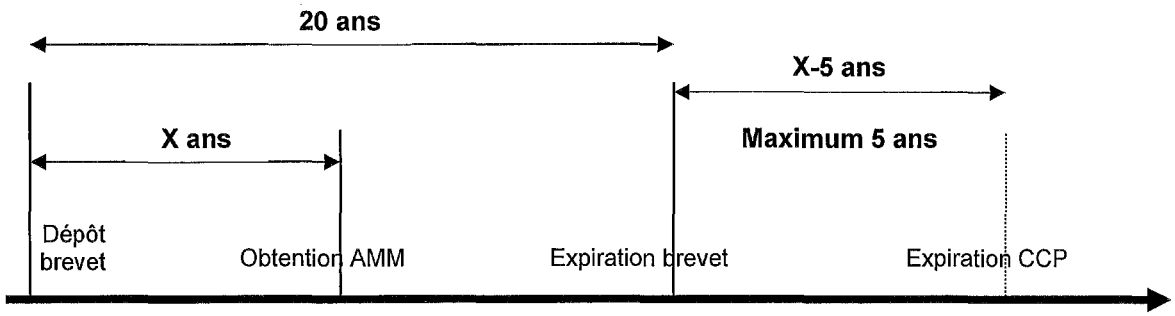


Figure 2 : Calcul de la date d'expiration d'un CCP (règlement européen)

1.2.3. Les brevets au sein d'un laboratoire de génériques

Pour le lancement d'une nouvelle spécialité générique, la première phase consiste à analyser le marché afin de déterminer quels sont les produits stratégiques à lancer. L'objectif est de disposer d'une liste exhaustive de molécules susceptibles d'être lancées avec les dates d'expiration du brevet de base correspondantes. Une fois les molécules sélectionnées, vient la recherche de fournisseurs potentiels de matières premières afin de sélectionner les sources non soumises à un brevet, ou avec le risque le plus faible d'enfreindre un brevet.

Lorsqu'un brevet est gênant, toujours en vigueur, délivré et n'ayant pas subi d'opposition, une des alternatives possibles pour un laboratoire de génériques est d'essayer de contourner ce brevet.
Prenons l'exemple d'une molécule protégée par son brevet de base et un CCP, où le laboratoire princeps a déposé, quatre ans après le brevet de base, un brevet sur une des formes polymorphes de son chlorhydrate. Devant un tel brevet bloquant, les laboratoires de génériques ont décidé de contourner ce brevet en synthétisant un autre polymorphe de son sel permettant de commercialiser la molécule dès l'expiration du brevet de base.

Parfois, l'étude du statut légal d'un brevet montre que ce dernier a fait l'objet d'une procédure d'opposition par des tiers. Cette information laisse alors supposer que le brevet délivré n'est pas complètement valide. Le laboratoire de génériques peut dans les neuf mois après la validation du brevet s'opposer à ce brevet délivré.

La licence d'un brevet laisse à l'inventeur la propriété du brevet, seule la jouissance étant concédée à un autre exploitant. Généralement la licence est exclusive et dans ce cas le brevet s'interdit à toute autre exploitation. La cession de licence d'un laboratoire de médicament princeps à un laboratoire de génériques avant la chute du brevet de base devient monnaie courante. Le laboratoire de médicaments génériques peut alors lancer sa copie sur le marché avant ses concurrents génériques et le laboratoire du médicament de référence ne perd pas complètement

le monopole de l'exploitation de son médicament compte tenu du contrat le liant au laboratoire de générique.

Pour le maintien en vigueur du brevet, des taxes, dites annuités, doivent être acquittées chaque année et pendant toute la durée de protection auprès de l'office dans lequel le brevet a été déposé. En cas de non-paiement et après un délai de grâce de six mois, le brevet est déclaré déchu.

En 2006, un laboratoire princeps a oublié le paiement des annuités du brevet de base de la première molécule généricable, c'est-à-dire la plus importante en terme de chiffre d'affaires de l'année 2006, permettant aux laboratoires génériqueurs de lancer leurs spécialités avant la chute du brevet. Malheureusement les laboratoires de médicaments génériques ne se sont aperçus de cette défaillance qu'un mois avant la chute du brevet.

1.3. CONTEXTE ECONOMIQUE ET POLITIQUE DES MEDICAMENTS GENERIQUES *[XXIX]*

1.3.1. Droit de substitution *[VI] [XXXVIII] [XXXVII] [XXVI]*

Trois faits marquants auront été nécessaires pour entériner le droit de substitution dans un cadre juridique permettant aux pharmaciens d'exercer pleinement leur nouveau rôle : l'octroi du droit de substitution par la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999, l'instauration d'un nouveau mode de rémunération par l'arrêté du 28 avril 1999 et la publication des modalités d'application de ce droit par le décret du 11 juin 1999.

- Loi de financement de la sécurité sociale pour 1999

La loi n°98-1194 du 23 décembre 1999, article 29 de financement de la sécurité sociale pour 1999 (parution au JO du 27 décembre 1998), confère officiellement aux pharmaciens d'officine sous certaines conditions, un droit de substitution.
« Art.L.512-3 – Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.
Toutefois, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste prévue à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale, que cette substitution s'effectue dans les conditions prévues à l'article L.612-16 de ce code.
Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée. »

Cet article légalise le droit de substitution conféré aux pharmaciens et situe l'étendue et les limites de celui-ci :

- la substitution doit être faite au sein d'un même groupe générique

- le prescripteur ne doit pas s'y être expressément opposé pour des raisons particulières tenant au patient
- la substitution ne doit pas entraîner de dépenses supplémentaires pour l'assurance maladie

La législation n'exclut pas la substitution d'un générique vers un princeps, à condition que celle-ci s'effectue sans surcoût pour l'assurance maladie.
De plus il n'est pas nécessaire au prescripteur d'autoriser la substitution.

- Nouveau mode de rémunération

Le développement de la substitution et par conséquent des génériques avait besoin d'un catalyseur pour qu'il intéresse d'un point de vue économique les pharmaciens d'officine.
En effet, depuis 1990 prévaut en France un système de « marge dégressive lissée » selon laquelle la marge est d'autant moins élevée en pourcentage que le prix fabricant hors taxes (PFHT) est fort. Ainsi en délivrant la molécule la moins chère, la marge des pharmaciens augmente en taux mais baisse en valeur. La vente de médicaments génériques est donc globalement négative pour le revenu des pharmaciens.
Afin d'éviter les différentiels de marge brute hors taxe avec le système de marge dégressive entre le générique et le princeps, un régime spécifique a été institué avec l'arrêté du 28 avril 1999. Ce régime introduit un système de marge identique pour le pharmacien qu'il s'agisse d'un générique ou d'un princeps appartenant au même groupe générique, tant pour le pharmacien d'officine que pour l'établissement pharmaceutique de vente en gros.
Cependant une restriction est instituée puisque seuls les génériques inscrits au répertoire, donc potentiellement substituables, peuvent bénéficier de cette marge unique.
Cette marge unique applicable depuis mai 1999 n'est qu'une composante de la future rémunération des pharmaciens. En effet à partir du 1er septembre 1999 est entrée en application une marge à deux tranches assorties d'un forfait. En effet, pour un PFHT compris entre zéro et 150 francs, la marge est de 26,1% et pour un PFHT supérieur à 150 francs, la marge est de 10%. Ce calcul de la marge à partir du PFHT est assorti d'un forfait de 3,5 francs par boite.

- Modalités d'application du droit de substitution

L'article R-5143-10 du CSP précise au pharmacien que
« Lorsqu'il délivre un médicament ou autre produit que celui qui a été prescrit [...], le pharmacien indique sur l'ordonnance le nom du médicament ou du produit délivré qui, dans le cas d'une spécialité pharmaceutique est sa dénomination.
Il indique sur l'ordonnance la forme pharmaceutique du médicament délivré si celle-ci diffère de celle du médicament prescrit ; il fait de même pour le nombre d'unités de prise correspondant à la posologie du traitement prescrit, si ce nombre d'unités diffère pour le médicament délivré de celui du médicament prescrit.
Il appose, en outre, sur cette ordonnance, le timbre de l'officine et la date de délivrance ».

L'apposition de ces mentions a été rendue obligatoire dans un souci d'information des malades afin de favoriser la bonne compréhension et l'observance de leur traitement.
Le droit de substitution peut s'exercer au sein d'un même groupe entre spécialité de référence et spécialité générique ainsi qu'entre une spécialité générique et une autre.

Il est important également pour le pharmacien de vérifier les excipients à effet notoire. Certaines spécialités contiennent en effet un ou plusieurs excipients dits à effet notoire. Ces excipients sont mentionnés dans le répertoire des groupes génériques.

On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. En conséquence, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire, lors de la substitution :

- pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité dépourvue de tout excipient à effet notoire
- pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique contenant le ou les

même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire

Cependant, la substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, que ne présente pas la spécialité prescrite, est possible lorsqu'après l'interrogation il apparaît que l'utilisateur ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

Pour faciliter cette vérification, il existe une liste des excipients à effet notoire qui précise pour chaque excipient à effet notoire la nature des effets pouvant survenir et les conditions de survenue.

1.3.2. Marché des génériques en France *[VI] [XXVIII] [XXXVII] [XXIV] [XIX]*

Pour être officiellement reconnus comme médicaments génériques, ces médicaments sont répertoriés au Journal Officiel dans le Répertoire des Groupes Génériques de l'AFSSAPS.
Le répertoire des médicaments génériques est le seul document officiel qui liste tous les médicaments princeps et les génériques associés. *(Annexe 2)*
Les spécialités figurant au répertoire sont classées par groupe générique. Chaque groupe comprend la spécialité de référence (identifiée par la lettre «R») et ses génériques (identifiés par la lettre «G»).
Le répertoire publié en juin 2007 par l'AFSSAPS comporte un total de 185 principes actifs et associations, soit 403 produits de références, soit au total 2790 spécialités.

Sur la base de l'IMS Health le répertoire des groupes génériques représentait en 2006 en cumul mobile annuel un chiffre d'affaire de 3,1 milliards d'euros de chiffre d'affaires, (1,5 pour les princeps et 1,6 milliards pour les génériques), soit plus de 17% du marché remboursable.

A fin mai 2007, le taux de pénétration des génériques s'élevait à 74,5%, soit une hausse de 4,5 points par rapport à fin 2006. L'objectif cible de 75% fixé pour 2007 sera ainsi atteint, positionnant la France à un niveau comparable à celui de ses voisins européens. Avec un programme débuté début 2000, la France a commencé à combler son retard par rapport à un pays tel que l'Allemagne où les génériques se sont développés dès le début des années 90.

Au total, en 2006, plus d'un milliard d'euros d'économies a été réalisé grâce au développement des médicaments génériques. La pénétration des génériques contribue à ces économies à hauteur de 600 millions d'euros, auxquels il faut ajouter 400 millions d'euros liés aux baisses de prix appliquées dans le répertoire et 70 millions d'euros à la mise en place des tarifs forfaitaires de responsabilité (TFR).

En effet depuis le 8 septembre 2003, plus de 450 spécialités pharmaceutiques sont remboursées sur la base d'un forfait : le TFR, calculé à partir du prix des génériques. Ce tarif ne s'applique que lorsque la vitesse de pénétration des génériques est insuffisante pour engranger le bénéfice attendu de la tombée des brevets. Ceci signifie, pour les nouveaux groupes, que le TFR s'applique seulement si, après environ un an, la part de marché en volume des génériques n'atteint pas 50%, voire 60% pour les molécules à fort chiffre d'affaires pour lesquelles la montée du générique est naturellement plus rapide. Le TFR peut également s'appliquer, pour les groupes dans lesquels la pénétration des génériques après deux ou trois ans, ne connaît durablement plus de progression.

La différence de prix reste à la charge du patient qui a donc tout intérêt à demander à son médecin de lui prescrire le médicament dans la forme la moins chère. En cas d'oubli, le pharmacien peut délivrer un médicament générique à la place d'un médicament de marque. Dès septembre 2003, les deux tiers des médicaments de marque concernés par le tarif forfaitaire de responsabilité avaient aligné leur prix de vente sur celui de leur médicament générique équivalent.

L'écart de prix entre un médicament générique et un princeps est de l'ordre de 30 à 40%. Pour tous les médicaments dont le brevet est tombé à expiration après le 23 novembre 2001, le Comité économique des produits de santé (CEPS) a précisé que l'écart de prix entre le médicament princeps et le médicament générique est de moins 40%.

A présent, le prix du médicament générique est calculé sur une base de moins 50% du PFHT du médicament princeps. Ce pourcentage peut être négocié avec le CEPS afin de le réduire à moins 30% voire moins 20% lorsqu'un laboratoire génériqueur est seul à lancer le médicament générique, mais dans le cas d'un lancement sous brevet où la plupart des laboratoires génériqueurs seront présents sur le marché le jour de l'expiration du brevet, le CEPS applique les moins 50% pour les génériqueurs ainsi qu'une réduction de moins 15% sur le PFHT du princeps environ 6 mois avant la chute du brevet.

La situation actuelle est la suivante. Pour le pharmacien, la marge sur un médicament générique est identique que celle sur un médicament princeps en valeur, et les remises s'élèvent de 2,5% pour les médicaments princeps et de 10% pour les médicaments génériques.
Pour un grossiste-répartiteur, la marge est calculée sur le PFHT, elle est donc plus faible lorsqu'il s'agit de médicament générique.

Les principaux laboratoires génériqueurs présents sur le marché français sont énumérés ci-après :

- Arrow Génériques
- Biogaran / GROUPE SERVIER
- EuroGenerics / GROUPE STADA
- Irex / GROUPE SANOFI-SYNTHELABO
- Ivax
- Merck Génériques
- Ranbaxy
- Ratiopharm / GROUPE MERCKLE
- Sandoz / GROUPE NOVARTIS
- Teva Classics
- Zydus France / GROUPE CADILA

1.4. LA RELATION DE SOUS-TRAITANCE ENTRE LE FABRICANT ET LE LABORATOIRE GENERIQUEUR *[XXXV] [II] [IV] [XXXVI] [XIII] [XXXIII] [XII] [III]*

Un aspect intéressant dans un laboratoire de médicaments génériques est la sous-traitance. En effet, un laboratoire génériqueur a un portefeuille de produits très dense et il est quasiment impossible de regrouper ces produits en quelques sites qui seraient responsables du développement analytique et galénique, et de la production.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, la sous-traitance connaît une croissance importante. Elle s'inscrit dans le contexte d'une technicité poussée des services produits, de stratégies renouvelées des entreprises conduisant à des externalisations diverses.

L'environnement de l'industrie pharmaceutique mondiale a subi des changements importants au cours des vingt dernières années, notamment au niveau économique et particulièrement une réduction des marges sur les médicaments a été observée et qui est due à :

- L'augmentation de la durée de l'étape de recherche et développement entraînant une durée de vie des produits plus courte.
- Moins de flexibilité au niveau des prix due à la réduction des dépenses de santé.
- L'augmentation des exigences réglementaires des autorités pour des raisons de sécurité sanitaire engendrant l'augmentation des coûts de développement et de production.

Ces différents facteurs ont favorisé l'externalisation et le nombre de sous-traitants est en constante augmentation depuis plusieurs années.

1.4.1. Principe de la sous-traitance

- Définition

La sous-traitance est l'exécution par un organisme indépendant, le sous-traitant, d'une opération ou d'une vérification pour le compte d'une personne ou d'un organisme, le donneur d'ordre.

Les nombreuses étapes du cycle d'un médicament peuvent être sous-traitées :

- Le développement
- Les essais cliniques
- La fabrication
- Les conditionnements primaire et secondaire
- Le contrôle analytique et la libération pharmaceutique
- La distribution

D'après les Bonnes Pratiques de fabrication, toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et à l'analyse réalisées en sous-traitance, doit être convenablement précisée, convenue et contrôlée en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou à un produit de qualité insuffisante.
Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.
Le sous-traitant ne doit pas lui-même sous traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci. Le sous-traitant doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

Dans le cas de sous-traitance de l'étape de fabrication, les deux acteurs sont les suivants :

- Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour le droit communautaire, auquel le droit français ajoute l'exploitant de l'AMM qui agit pour le compte du titulaire s'il n'est pas le titulaire

- L'établissement pharmaceutique de fabrication

Le fabricant est bien distinct du titulaire de l'AMM. En France, la fabrication et l'exploitation de médicaments doivent être réalisées au sein d'établissements pharmaceutiques dotés de pharmaciens responsables. Lorsque le titulaire de l'AMM ne dispose pas d'un établissement pharmaceutique, il doit faire assurer l'exploitation par un exploitant qui agit pour le compte du titulaire. Prenons l'exemple d'un laboratoire américain qui souhaiterait exploiter une spécialité en France grâce à un laboratoire génériqueur : il reste titulaire de l'AMM et le laboratoire génériqueur français est l'exploitant.
Pour un laboratoire de génériques, la sous-traitance, ou également appelée externalisation, est une préoccupation essentielle de son développement pour mieux se concentrer sur sa stratégie commerciale, en contrôlant la qualité et les coûts de production, un des facteurs clés de réussite de pénétration d'un marché en évolution permanente.

- Principales raisons de faire appel à la sous-traitance

La première raison est le gain en investissement, en coûts fixes et en effectifs. En passant par un sous-traitant, les laboratoires pharmaceutiques peuvent réduire de façon non négligeable leurs coûts fixes (effectifs, amortissements...). De ce fait, ils peuvent se reconcentrer uniquement sur les activités de Recherche et Développement et de commercialisation de leurs spécialités.
La sous-traitance permet également une meilleure capacité, un gain de temps et la possibilité d'accélérer le lancement de nouveaux produits.
Les sous-traitants ont souvent un savoir-faire particulier que ne possèdent pas certains laboratoires, et ce dans un contexte d'accroissement des techniques et des technologies complexes avec un niveau d'exigence accru. Dans ce contexte une expertise d'un spécialiste qui maîtrise des procédés de fabrication qui sont de plus en plus complexes devient irrémédiable.
Si un laboratoire souhaite céder une de ses molécules, le fait de garantir l'approvisionnement peut maintenir la valeur du produit et facilite donc les désinvestissements de produits.

Dans le cas des sociétés de biotechnologies qui disposent de peu ou d'aucune capacité de développement, de fabrication et qui n'ont ni les moyens, ni tout simplement l'envie de devenir un fabricant, une grande partie de leurs opérations est sous-traitée.
Jusqu'ici il a été démontré la nécessité pour un laboratoire génériqueur de faire appel à la sous-traitance. Par la suite, est détaillée comment se met en place une sous-traitance.

- Précautions à prendre lors d'un processus de rapprochement

La première phase est la préparation du rapprochement et le ciblage des acquéreurs potentiels de produits à fabriquer. Avant d'entamer un tel processus, il est nécessaire de préparer un certain nombre de documents qui seront présentés aux partenaires potentiels : la stratégie de cession du produit et le planning correspondant, la préparation du business plan et la rédaction des documents de procédures. Cette préparation des documents est très consommatrice de temps. Il est important de maintenir une confidentialité totale concernant l'opération.
Ensuite vient la phase d'approche des acquéreurs potentiels. Il est important de bien sélectionner les partenaires potentiels et de limiter l'approche à quelques sociétés dans un premier temps, de manière à limiter les « rumeurs de marché » et de préserver des informations confidentielles. Aussitôt l'intérêt des partenaires potentiels pour la transaction confirmé, un accord de confidentialité leur est envoyé.
La sélection des éventuels partenaires se poursuit après réception des premières remarques sur les contrats et de l'offre de prix, un nombre limité de partenaires potentiels seront invités à poursuivre le processus. Lors de cette phase de sélection, est souvent prévue une visite du site afin de s'assurer de la faisabilité industrielle et de la qualité du site.
La réception des offres finales, les négociations et les audits complémentaires par le service qualité permettent la sélection de l'acquéreur final, c'est-à-dire le sous-traitant choisi et la finalisation des contrats.

1.4.2. Transfert des responsabilités

La notion de responsabilité est très importante dans la sous-traitance pharmaceutique et les droits pharmaceutiques communautaire et national ont introduit des dispositions spécifiques au regard de la responsabilité.

- Problématiques du donneur d'ordre et du sous-traitant

Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé ; il est aussi de sa responsabilité de s'assurer, par contrat, que les principes des bonnes pratiques de fabrication sont respectés.
Le donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toute l'information nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat et cela en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et avec toute autre exigence légale. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes liés à la fabrication du produit ou au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel ou d'autres produits.
La problématique du donneur d'ordre est donc une maintenance administrative et technique des nombreuses références commercialisées.
Le coût financier est important en affaires réglementaires, en logistique et en transposition industrielle notamment pour toutes les variations du procédé de fabrication et les ajouts de site de fabrication du large portefeuille de produits d'un laboratoire génériqueur.
Le donneur d'ordre dans le cas d'un laboratoire de génériques doit être compétitif de part ses coûts (en général entre moins 30 et moins 40 % du prix du princeps).

Le sous-traitant doit posséder des locaux et du matériel adéquats, une expérience et une connaissance suffisante et un personnel compétent en vue d'effectuer de façon satisfaisante le travail demandé par le donneur d'ordre. Le sous-traitant doit vérifier que tous les produits qui lui sont livrés conviennent à leur destination.

La fabrication en sous-traitance ne peut être effectuée que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication délivrée par les autorités compétentes.
Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.
La problématique du sous-traitant est donc de faire face dans les délais requis à un élargissement permanent de son offre produits, et à une évolution du marché qu'elle soit positive ou négative.

Une structure pharmaceutique classique et relativement limitée comme dans un laboratoire génériqueur, c'est-à-dire ne comportant pas tout le savoir-faire d'un site de fabrication, ne correspond pourtant pas une diminution des responsabilités et des compétences. Pour faire face à la multiplicité des problèmes qui se posent lorsque l'on exploite une gamme de médicaments génériques, les laboratoires doivent disposer d'équipes très compétentes de façon à pouvoir effectuer un contrôle étroit de la qualité de leurs sous-traitants.

En effet les pré-requis indispensables à un bon suivi des fabrications sous-traitées prévoient, de disposer d'un contrat de sous-traitance actualisé, comprenant principalement les notions juridiques de partage des responsabilités et les notions financières, de rédiger un cahier des charges, document abordant tous les aspects détaillés de la fabrication et des conditions techniques de réalisation du produit, et de réaliser des audits qualités réguliers du site de fabrication (locaux, matériel, personnel, système de documentation).

- Contrat de sous-traitance commercial : aspects économiques et stratégiques

D'après l'article 1710 du code civil, le contrat de louage d'ouvrage est « ...un contrat par lequel l'une des parties s'engage à faire quelque chose pour l'autre moyennant un prix convenu ». Ce contrat doit obligatoirement être établi pour garantir l'approvisionnement en quantités, qualité et délais.
Le sous-traitant ne peut lui-même sous-traiter à une tierce partie le travail qui lui est confié par contrat sans que le donneur d'ordre n'ait effectué une évaluation préalable et donné son accord par écrit. Les dispositions prises entre le premier sous-traitant et la tierce partie doivent garantir que les informations concernant la fabrication et l'analyse sont disponibles de la même façon qu'entre le premier donneur d'ordre et le premier sous-traitant.

Les clauses principales d'un contrat de sous–traitance sont les suivantes :

- Le produit concerné par le contrat : nom de la spécialité pharmaceutique et définition de la forme pharmaceutique
- Le détail de la prestation demandée : jusqu'au produit vrac ou produits conditionnés, incluant ou non le contrôle analytique et la libération pharmaceutique
- Le prix et l'évolution des prix
- La transmission des prévisions de vente et délais des commandes
- La durée du contrat
- Les conditions de transport et de livraison
- Les conditions de résiliation
- Le rendement attendu : paramètre important dans le cas où le donneur d'ordre serait acheteur du principe actif
- La limite de la propriété du produit du donneur d'ordre par rapport au sous-traitant
- La protection du savoir-faire du façonnier
- La protection du donneur d'ordre par rapport à la propriété industrielle et la concurrence au niveau de son savoir-faire et de l'amélioration des procédés
- La clause d'exclusivité le cas échéant

- Cahier des charges pharmaceutiques : aspects techniques

Le contrat commercial doit être complété par un cahier des charges pour tous les aspects techniques autour du produit.

Ce contrat technique établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précise leurs responsabilités respectives dans la fabrication et le contrôle du produit. Les aspects techniques du contrat doivent être convenus par des personnes compétentes possédant des connaissances appropriées en technologie pharmaceutique, en analyse et en bonnes pratiques de fabrication. Tous les accords pris pour la fabrication et l'analyse doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et agréés par les deux parties.

Le cahier des charges doit définir clairement qui est responsable de l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, de leur contrôle et de leur acceptation, de la décision d'entreprendre la fabrication et les contrôles de qualité, y compris les contrôles en cours de fabrication et qui est responsable du prélèvement d'échantillons et de l'analyse. Dans le cas où l'analyse serait sous-traitée, le contrat doit préciser si le sous-traitant doit ou non prélever les échantillons.

Les clauses principales d'un cahier des charges pharmaceutique sont donc les suivantes :

- Les prestations fournies : par exemple s'il s'agit simplement de l'étape de conditionnement d'une spécialité
- L'approvisionnement en composants : notamment en principe actif, par rapport à la responsabilité de la qualité, en excipients et en matériaux de conditionnement.

Concernant la fourniture de matières et de composants, la loi prévoit deux possibilités d'après l'article 1787 du code civil :
« Lorsqu'on charge quelqu'un de faire un ouvrage, on peut convenir qu'il fournira non seulement son travail ou son industrie, ou bien qu'il fournira aussi la matière ».
Si le donneur d'ordre fournit la matière première, il s'agit d'un contrat de louage d'ouvrage. Si le prestataire fournit la matière, il s'agit d'un contrat de vente.

- Les techniques de contrôle de ces composants : et notamment qui est responsable du contrôle du principe actif, des excipients, des articles de conditionnement et du produit fini
- La libération du produit fini : dans la majorité des cas le sous-traitant est libérateur des lots qu'il fabrique quand il s'agit de produits finis. Selon le droit communautaire, peut être en charge de la libération des lots seulement une personne qualifiée, qui a la responsabilité de veiller à ce que chaque lot de médicaments ait été fabriqué et contrôlé conformément à la législation et au dossier d'AMM en vigueur. Cette personne qualifiée est responsable de la libération des lots et doit attester que chaque lot de fabrication répond à des critères bien précisés.
- Les dossiers de lot qui doivent disposer d'une traçabilité complète
- Les stabilités de routine et les revues annuelles de produits
- Les lots non conformes : où est notamment décrit précisément la procédure à suivre en cas de retrait des lots
- L'échantillonnage du produit fini : notamment qui est responsable de l'échantillothèque légale et de l'archivage des dossiers de lots
- La cessation de la fabrication : la reprise des matières premières
- Le rendement matières
- Les conditions de transport
- La sécurité : concernant le principe actif par exemple
- La synthèse des responsabilités
- La liste des interlocuteurs

Pour chaque étape de la fabrication, la tendance actuelle de répartition des tâches est la suivante :

DO : Laboratoire donneur d'ordre *ST : Laboratoire sous-traitant*	Laboratoire Donneur d'ordre	Sous-traitant	Tendances DO ST
Achats Matières	X	X	⇒
Contrôles Matières		X	⇒
Contrôle des articles de conditionnement		X	⇒
Fabrication / Conditionnement		X	⇒
Contrôle produit fini		X	⇒
Libération des lots	X	X	⇒
Transport	X		⇔
Cahier des charges	X	X	⇒
Contrat commercial	X	X	⇔

Tableau 2 : Tendance de répartition des tâches entre le donneur d'ordre et le sous-traitant

- Les indicateurs de performance et de qualité dans un contexte d'externalisation

Dans la relation de sous-traitance entre le laboratoire génériqueur et le fabricant, des indicateurs de performance et de qualité peuvent être mis en place par le donneur d'ordre afin d'évaluer le fournisseur.
Les critères sont définis d'un point de vue qualité et d'un point de vue logistique.

Les principaux indicateurs de performance sont les suivants :

- L'efficacité de l'offre commerciale : pourcentage d'offres retenues pour les lancements de nouveaux produits par rapport au nombre d'études de faisabilité
- L'efficacité de la transposition industrielle : pourcentage de produits lancés conformes « dès la 1ère fois » par rapport au nombre de lancements
- La fiabilité du supply : pourcentage de livraison à retard négocié par rapport à la totalité des commandes en retard
- Le taux de service : pourcentage de commandes délivrées en quantité et délai par rapport au nombre total de commandes
- La conformité des produits :
    - pourcentage de commandes délivrées en quantité par rapport au nombre de commandes
    - pourcentage de rendement matière
    - pourcentage de lots acceptés par rapport au nombre total de produits
- Le suivi des anomalies : pourcentage des lots sans anomalies par rapport au nombre de lots
- Le suivi des demandes d'actions correctives (DAC) : pourcentage de DAC traitées par rapport au nombre total de DAC

  Dans certains cas, un tableau de bord précisant la performance du sous-traitant par le donneur d'ordre peut être créé, dont les critères peuvent être :
- L'indice qualité : nombre de déviations pondérées par leur criticité par rapport au nombre total de livraisons
- Le niveau de certification : référentiel BPF, agrément FDA, référentiel ISO 9001 (2000)

- Le taux de service : nombre de jours moyens entre la date de livraison prévue et la date de livraison réelle
- Le délai de traitement des réclamations : exprimé en jours
- L'appréciation subjective : évaluation de la prestation fournisseur par les services utilisateurs du client

Ces indicateurs sont importants dans un contexte d'externalisation car ils influencent les choix du laboratoire génériqueur dans la relation de sous-traitance avec le fabricant.

PARTIE II

LE LANCEMENT D'UNE SPECIALITE GENERIQUE

2. Aspects techniques du lancement d'un médicament générique : exemple de la mise sur le marché avec transfert de site de fabrication de la spécialité KD-80

2.1. ASPECT REGLEMENTAIRE POUR LE LANCEMENT D'UNE SPECIALITE GENERIQUE

La situation idéale pour faciliter le lancement d'une spécialité générique serait de commencer de préparer le lancement industriel d'un produit au plus tôt dans le temps, mais ceci n'est pas toujours possible car l'acquisition d'un dossier d'AMM est un processus long.

2.1.1. Les différentes sources de dossier d'AMM *[XXXII]*

La première étape d'un lancement d'une spécialité générique est l'acquisition d'un dossier d'AMM, qui peut être obtenu de différentes façons :

- En développant la molécule en interne : dans ce cas, le service développement du laboratoire de médicaments génériques sous-traite les étapes de développement analytique, de développement galénique et les études de bioéquivalence. Il rédige ensuite le dossier d'AMM. Dans la plupart des laboratoires génériques, environ 15% des molécules lancées proviennent de développement interne.

- En obtenant un dossier d'AMM par le département affaires réglementaires global au niveau du groupe du laboratoire de médicaments génériques, qu'il soit acheté pour plusieurs pays par le service business développement ou développé dans un des sites de fabrication du groupe et cela pour plusieurs pays simultanément. C'est le cas d'environ 45% des lancements dans un laboratoire de médicaments génériques.

- En achetant un dossier d'AMM déjà constitué. C'est le cas d'environ 40% des lancements. Le service réglementaire du laboratoire de médicaments génériques vérifie alors la recevabilité du dossier d'AMM auprès de l'AFSSAPS lors d'un audit de ce dossier. L'audit d'un dossier d'AMM se déroule en général sur une journée. Certaines modifications pourront être apportées avant le dépôt du dossier.
  En achetant un dossier d'AMM, il se peut que la soumission à l'AFSSAPS ait déjà été réalisée. Dans ce cas, après l'acquisition du dossier d'AMM, le service réglementaire du laboratoire génériqueur effectuera simplement un changement de nom du titulaire de l'AMM auprès de l'AFSSAPS.
  Dans le cas de l'acquisition d'une licence, le titulaire de l'AMM d'une spécialité princeps peut demander le statut d'exploitant pour un laboratoire exploitant de génériques.

Lors des étapes de préparation d'un lancement, il est primordial de conserver constamment à l'esprit l'état d'avancement de l'évaluation du dossier d'AMM et de la demande de prix de la spécialité générique. En effet la parution du prix au Journal Officiel est l'étape finale d'un lancement qui autorise la commercialisation de la spécialité générique.

Les principales étapes de l'évaluation du dossier d'AMM et de l'obtention du prix de la spécialité sont les suivantes :

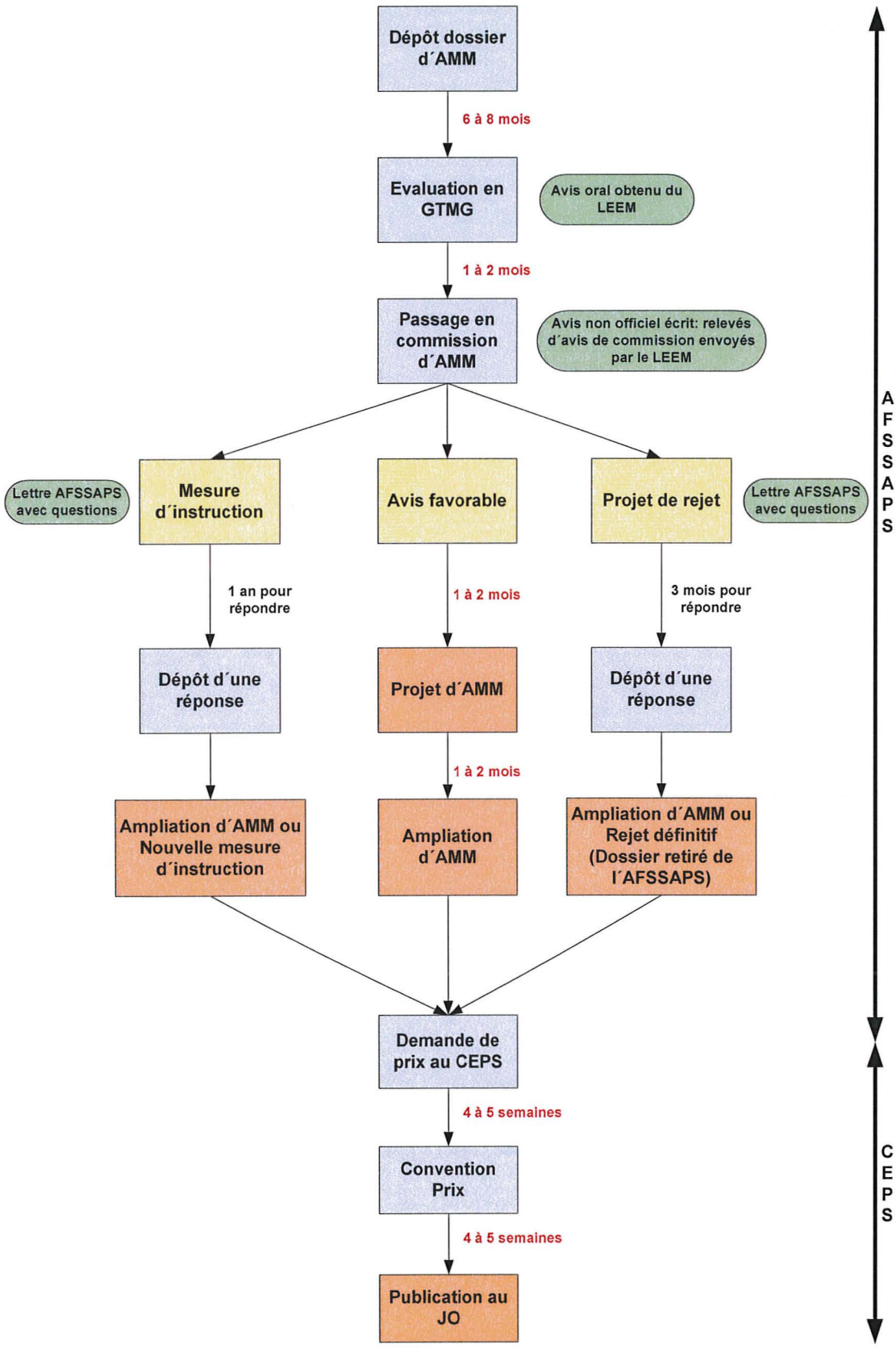


Figure 3 : principales étapes de l'évaluation par l'AFSSAPS du dossier d'AMM en procédure nationale et de l'obtention du prix pour un médicament générique

2.1.2. Le dossier d'AMM de la spécialité KD-80 *[VII]*

Cette première étape de la méthodologie de lancement d'une spécialité générique correspond à une recherche du maximum d'informations techniques présentes dans le dossier d'AMM. Cette étape est essentielle afin de déceler tous les potentiels obstacles au bon déroulement du lancement.
A ce niveau, le coordinateur du lancement se procure également un échantillon du médicament princeps afin de le comparer avec le produit décrit dans le dossier d'AMM.
Il s'agit donc d'une phase de documentation et de synthèse des éléments disponibles sur le produit. Elle est réalisée en parcourant les différentes parties du dossier d'AMM comme :

- La partie 3.2.S. du module 3 contenant les informations sur le principe actif

Dans le cas du lancement de la spécialité KD-80, le principe actif est le KD dihydraté. Ce principe actif est décrit à la Pharmacopée européenne, donc le sous-traitant contrôle le principe actif d'après les tests décrits à la Pharmacopée européenne et d'éventuels tests additionnels s'ils sont mentionnés par le fabricant de principe actif. Cette partie permet également de décrire si le principe actif enregistré est éventuellement détenteur d'un Certificat de Conformité à la Pharmacopée européenne (CEP) ou d'un Drug Master File (DMF), qui sont deux références de qualité pour le principe actif.
Le CEP est délivré au fabricant du principe actif par l'European Directorate for the Quality of Medecines (EDQM) et son rôle est de confirmer la compliance du principe actif désigné avec la monographie décrite dans la Pharmacopée européenne afin de pouvoir l'utiliser dans des médicaments à usage humain.
Le DMF est un document complet établi par le fabricant du principe actif démontrant la qualité du principe actif. Il contient une partie ouverte déposable dans le dossier d'AMM, incluant entre autres le procédé de fabrication, le conditionnement et le stockage du principe actif, et une partie fermée protégeant le savoir-faire du fabricant.
Le KD hydraté est détenteur d'un DMF.
Cette partie 3.2.S. permet également de trouver les informations concernant le fabricant de principe actif et parfois également le fournisseur.

En effet, il peut y avoir un intermédiaire entre le fabricant de principe actif et l'acheteur. Cet acheteur peut lui-même être soit le sous-traitant de fabrication ou le laboratoire de médicaments génériques.
Etant donné qu'il s'agit d'un nouveau fournisseur pour le laboratoire génériqueur, le coordinateur du lancement doit faire créer le fournisseur dans le système informatique de planification industrielle.

- La partie 3.2.P. du module 3 contenant les informations sur la fabrication

Cette partie décrit le ou les sites de fabrication enregistrés dans le dossier d'AMM. Dans le cas du KD-80, seul un site localisé en France est enregistré.
La forme pharmaceutique choisie lors du développement du médicament est un comprimé orodispersible, rond de diamètre 10 millimètres.
Cette partie décrit également la formule de fabrication, la taille de lot ainsi que le procédé de fabrication comme ci-dessous :

Matières premières	**Formule centésimale (%)**	**Formule unitaire (mg/cp)**	**Formule industrielle (kg)**
Principe actif : KD hydraté (Soit en KD anhydre)	27,40 (21,32)	80,00 (62,25)	100,00
Excipients : Lactose monohydraté Aspartam Povidone (PVP K90) Crospovidone (Polyplasdone XL10®) Cellulose microcristalline (pH 102) Stéarate de magnésium Alcool pour usage technique	 34,25 0,68 0,68 2,74 33,56 0,68 5,5	 100,00 2,00 2,00 8,00 98,00 2,00 16,00	 125,00 2,50 2,50 10,00 122,50 2,50 20,00

Tableau 3 : Formule de fabrication du dossier d'AMM du KD-8O

La taille de lot industrielle enregistrée est 365 kg soit 1250000 comprimés.

D'après la formule de fabrication mentionnée ci-dessus, il est facilement observable que les excipients décrits sont des excipients utilisés fréquemment en fabrication et ne posant pas de problèmes majeurs. Cependant un excipient est à noter, l'alcool pour usage technique utilisé comme excipient de mouillage en granulation, en cas de

transfert du procédé de fabrication, il faudra à veiller à choisir un sous-traitant ayant des équipements anti-déflagration. L'alcool pour usage technique est un solvant utilisé en cours de fabrication lors de l'étape de granulation et est éliminé lors de l'étape de séchage. Il contient de l'éthanol, de l'alcool butylique et de l'alcool isopropylique.

Le procédé de fabrication décrit dans la partie 2.3.P.3.3 correspond à un procédé classique de granulation humide alcoolique suivie d'un séchage en étuve, d'un mélange avec la phase externe, de la lubrification puis de la compression. La granulation humide alcoolique a été choisie afin d'obtenir un produit avide d'eau.
La granulation se fait dans un mélangeur granulateur de type Collette-Gral® de 600 litres. Il s'agit d'un mélangeur à cisaillement vertical équipé d'une cuve hémisphérique à outils mobiles.
Le mélange de la phase externe et la lubrification se font dans un mélangeur cubique par retournement d'une capacité de 1000 litres.
Aucun point problématique n'est décelé au niveau de la fabrication et des équipements.

Le procédé de fabrication est décrit dans le schéma ci-après :

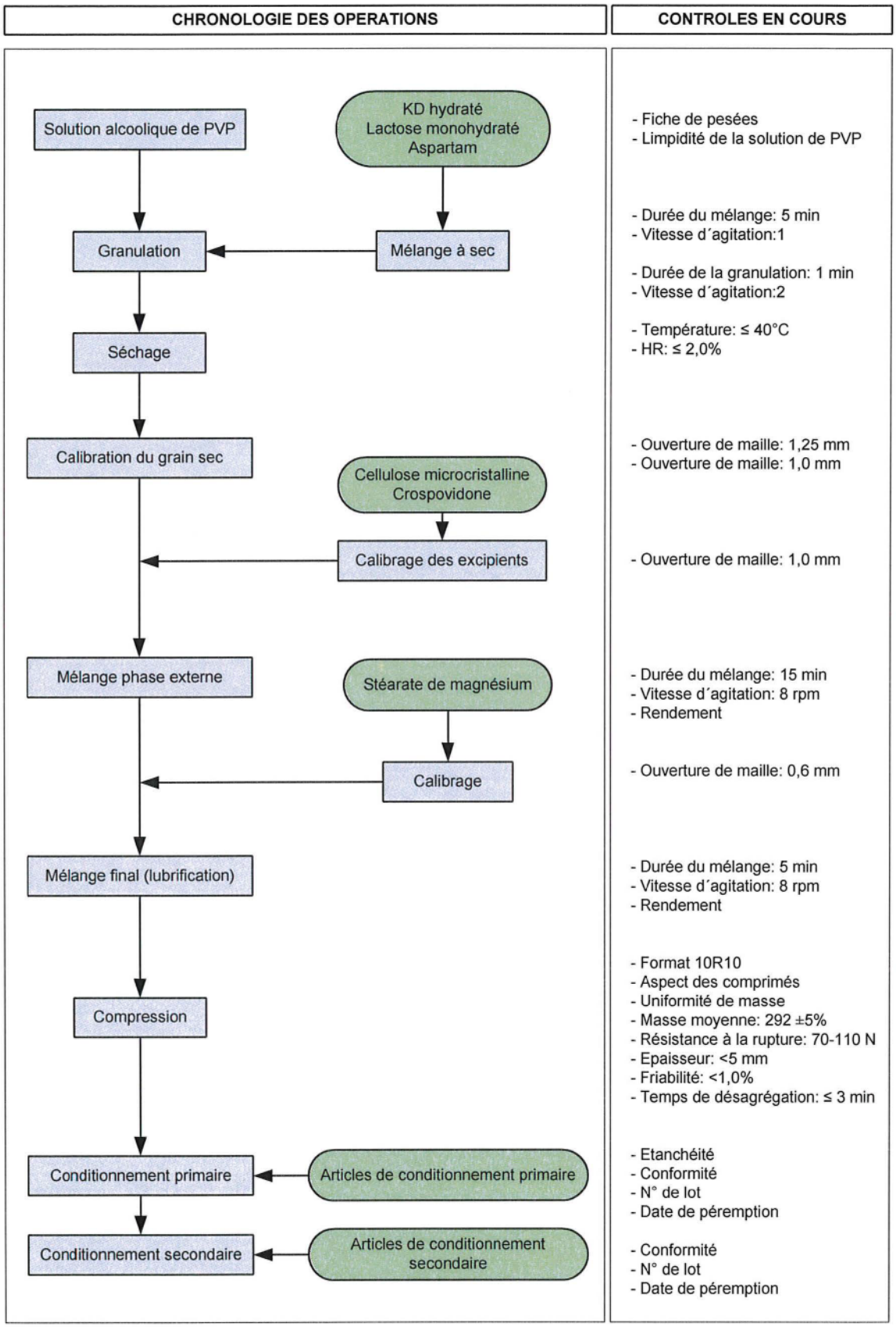


Figure 4 : Description du procédé de fabrication du KD-80

La poursuite de l'étude du dossier d'AMM se fait au niveau de la validation du procédé de fabrication dans la partie 3.2.P.3.5.

Dans cette partie, seulement la taille de lot utilisée pour les lots pilotes a été validée, c'est-à-dire un dixième de la taille de lot industrielle enregistrée soit 125000 comprimés.

L'étude de cette partie du dossier permet de définir si une validation satisfaisante a été réalisée et si des problèmes ont été rencontrés au cours de la fabrication des lots pilotes, comme par exemple une homogénéité du mélange qui serait difficile à obtenir.

Dans le dossier d'AMM du KD-80, les données de validation des trois lots pilotes OP04P, OP05P et OP06P sont assez restreintes et se limitent :

- pour l'étape de granulation : à une répartition granulométrique et à l'humidité résiduelle du grain après séchage. A ce niveau, aucune information n'est donnée sur le temps de séchage en étuve. La teneur en eau du grain sec est de :
    - 1,07% pour OP04P
    - 1,89% pour OP05P
    - 1,69% pour OP06P
- pour le mélange final : à des études physico-chimiques (répartition granulométrique, densité vrac et densité tassée) et à l'homogénéité du mélange final en trois points du mélangeur, ce qui est assez peu pour évaluer une homogénéité.

  L'évaluation de ces données de validation montre que les résultats sont homogènes et reproductibles.
- pour la compression : à l'aspect des comprimés, l'identification du principe actif, le dosage en principe actif, la teneur en eau des comprimés, la masse moyenne, l'uniformité de masse, la dureté, la désagrégation, la friabilité et le test de dissolution.

  L'évaluation de ces données de validation de l'étape de compression montre que :
    - la teneur en eau des comprimés est en moyenne de 4,0% pour OP04P et OP06P et de 5,0% pour OP05P.
    - la dureté moyenne des comprimés est de :
        - 83 N pour OP04P
        - 105 N pour OP05P
        - 94 N pour OP06P

- la désagrégation est pour les trois lots pilotes toujours inférieure à 30 secondes.
- la friabilité moyenne des comprimés est de :
  - 0,06 % pour OP04P
  - 0,13 % pour OP05P
  - 0,13 % pour OP06P

Il est à noter que le deuxième lot pilote OP05P a une friabilité relativement importante (0,13 %) alors que la dureté est assez élevée.

Cette partie du module 3 définit également le type de conditionnement utilisé. Le conditionnement primaire est un blister composé d'une feuille de PVC 250 µm / PVDC 60 g blanc opaque et d'une feuille d'aluminium de 25 µm d'épaisseur thermoscellées.

La dernière partie à évaluer du dossier d'AMM est la partie 3.2.P.8.1 correspondant aux résultats des études de stabilité. Le but est de vérifier la tendance des résultats afin de déceler si ce produit est plus ou moins stable. Les lots mis en stabilité dans les conditions ICH (25°C/60% HR, 30°C/65% HR, 40°C/75% HR) sont les trois lots pilotes.

Au bout de 18 mois à 25°C/60% HR, les principaux résultats sont les suivants :

- la teneur en eau des comprimés (limite ≤ 10%) est en moyenne de :
  - 8,9% pour OP04P
  - 9,2% pour OP05P
  - 8,9% pour OP06P
- la dureté moyenne des comprimés (limite 70-110 N) est de :
  - 73 N pour OP04P
  - 79 N pour OP05P
  - 94 N pour OP06P
- la désagrégation (limite ≤ 3 minutes) est pour les trois lots pilotes toujours inférieure à 30 secondes.

La friabilité des comprimés n'est pas suivie dans les études de stabilité.

Il est à noter que la teneur en eau des comprimés a considérablement augmenté.

A T_0 elle était de : 4,2 % pour OP04P, 5,2 % pour OP05P et de 5,1 % pour OP06P.

2.2. PHASE D'APPEL D'OFFRE : ETUDE DE LA FAISABILITE INDUSTRIELLE CHEZ LES SOUS-TRAITANTS POTENTIELS

2.2.1. Le transfert de site de fabrication *[XXVII] [X] [XVII] [XXIII]*

Dans le cas d'un lancement d'une nouvelle spécialité, il serait préférable de conserver le laboratoire fabricant décrit dans le dossier d'AMM afin de gagner du temps dans la préparation du lancement, car les lots pilotes ont déjà été fabriqués sur ce site et le sous-traitant a un certain savoir-faire concernant le produit.
Mais dans la plupart des cas, après l'acquisition du dossier d'AMM, le laboratoire génériqueur se donne la possibilité de fabriquer le produit chez un autre sous-traitant que celui enregistré dans l'AMM, et ce dans un souci de rationalisation de sa gamme de produits. Parfois le site de fabrication décrit dans le dossier d'AMM a été fermé depuis, et une prospection est nécessaire au niveau des différents sous-traitants dont le savoir-faire correspond à la forme pharmaceutique de la spécialité.

- Appel d'offre

En général, le laboratoire génériqueur a environ quatre ou cinq partenaires favoris, choisis sur des critères de qualité et de services, auxquels est envoyée une demande de cotation et de faisabilité industrielle dans le but d'obtenir un prix de revient industriel plus avantageux.
Une fois le contact établi avec le façonnier, les équipements étant parfois différents entre ceux décrits dans le dossier d'AMM et ceux disponibles chez le fabricant, un tableau de synthèse des équipements est établi.
A l'aide du SUPAC (Scale Up and Post Approval Changes), document émis par la FDA (Food and Drug Administration) qui décrit quels types de matériel sont équivalents au niveau réglementaire, il est possible de définir si l'équipement du façonnier va entraîner des variations du dossier d'AMM.

Il est à noter que les transferts de site de fabrication sont une activité importante chez un laboratoire de médicaments génériques qui comporte de nombreuses spécialités dans son portefeuille produits, et ce pas uniquement pour les produits en lancement.

- Transposition d'échelle

Dans la plupart des cas lors du lancement de nouveaux produits, uniquement la taille de lot pilote a été validée dans le dossier d'AMM d'où la nécessité de transposer la taille de lot à échelle industrielle. La taille de lot industrielle est décrite dans le dossier d'AMM mais elle peut également être modifiée sur la base de prévisions de vente importante et selon l'équipement des fournisseurs.
La transposition industrielle est le développement d'un procédé à l'échelle industrielle qui permet de fabriquer le même produit que celui développé à petite échelle.

En référence au guideline de l'EMEA sur la validation *[X],* il existe quatre échelles de fabrication en fonction du nombre d'unités et de l'échelle exprimée en fraction de la taille de lot industrielle :

- Echelle paillasse : inférieure à 25 000 unités
- Echelle de laboratoire : inférieure à 100 000 unités ou inférieure au 1/10ème de l'échelle industrielle E
- Echelle pilote : supérieure ou égale à 100 000 unités ou comprise entre 1/10e de E et E
- Echelle industrielle : E = 1

Le rôle des lots pilotes est de fournir des données prédictives sur la production à échelle industrielle. Ils servent pour développer et optimiser un procédé de fabrication. Les lots pilotes sont donc un lien entre le développement du procédé et la fabrication industrielle du produit fini.

La transposition industrielle ne s'effectue pas forcément en quantités croissantes. En effet, il existe trois sortes de transposition :

- La transposition ascendante

Elle correspond à l'approche classique de la définition de la transposition : c'est l'augmentation de la taille de lot ou également nommée « scale-up ».

Lors de cette étape, il ne faut pas oublier la notion d'optimisation :

- L'optimisation des procédés peut se faire notamment en cas de réduction des phases opératoires, ou de la suppression d'équipements annexes pour réduire le temps de fabrication.
- L'optimisation du prix de revient industriel se fait en diminuant les coûts de fonctionnement des machines, en augmentant les campagnes de fabrication et en utilisant des matières premières ayant un bon rapport qualité / prix.
- L'optimisation des délais de production se fait en utilisant des méthodes d'analyse plus rapides ou des méthodes de nettoyage plus faciles et plus rapides.

- La transposition transversale

Dans ce cas, la taille de lot reste constante, notamment lors d'un changement de site de fabrication. Compte tenu de la tendance générale de regroupement des sites de production, cette approche est très importante. Elle est par ailleurs beaucoup plus complexe qu'une étape de transposition d'échelle ascendante.

- La transposition descendante

Dans le cas d'une transposition descendante, la taille du lot de produit fini diminue, ceci est souvent dû à une décroissance des ventes.

L'objectif de la transposition est de passer le plus rapidement possible du stade pilote à l'échelle industrielle afin :
- De vérifier que le procédé est industrialisable et que l'équipement fonctionne
- D'optimiser le procédé de fabrication
- De démontrer que le produit à l'échelle industrielle est identique en qualité et en performances à celui fabriqué à l'échelle pilote et qu'il répond aux spécifications requises dans le dossier d'AMM

Ce changement d'échelle implique, dans la majorité des cas, un changement d'équipements, de personnel, de site de fabrication, ce qui représente autant de difficultés.

Dans le cas d'un transfert de production, l'objectif est de passer le plus rapidement du site cédeur au site receveur, en démontrant que les produits fabriqués sur chacun des sites sont identiques en terme de qualité.

Certains points doivent être vérifiés avant de débuter une transposition :

- Les machines : similitude des équipements
- Les méthodes : choix des méthodes analytiques, les modes opératoires, les contrôles en cours de fabrication, et les monographies
- La main d'œuvre : qualification du personnel, « culture » de l'entreprise
- Les matières premières : choix des matières premières
- Le milieu : environnement, suivi réglementaire

Dans un transfert de production le facteur temps joue un rôle important, mais le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication demeure un impératif.

2.2.2. La problématique du KD-80

Pour le lancement du KD-80, l'étude du dossier d'AMM a démarré entre le passage au GTMG et le passage en commission d'AMM, soit au mois de juillet 2005. En général, le département des affaires industrielles commence à travailler sur le lancement quand un avis favorable sur l'évaluation du dossier d'AMM est confirmé. Cela laisse peu de temps pour la préparation du lancement mais il est également risqué de démarrer la fabrication sans visibilité sur l'approbation du dossier d'AMM.
Le lancement est prévu pour début janvier 2006, qui est la date estimée de parution au JO du prix du médicament générique.

Dans le cas du KD-80, les éléments mis en relief lors de l'étude du dossier d'AMM sont les suivants :

- Le procédé de fabrication est un procédé classique de granulation humide alcoolique. Il est à vérifier que le sous-traitant possède un équipement anti-déflagration
- Le mélangeur granulateur est de type Collette-Gral® d'une capacité de 600 litres
- Le mélangeur pour la phase externe et la lubrification est un mélangeur cubique à retournement d'une capacité de 1000 litres

- Appel d'offre : envoi des demandes de cotation

L'étape suivante est donc l'envoi d'une demande de cotation chez les quatre sous-traitants partenaires susceptibles de fabriquer le KD-80. Les quatre partenaires se situent en France. De nombreux façonniers se trouvent également à l'étranger, la plupart en Europe, et la différence de culture peut ajouter parfois quelques difficultés au bon déroulement du lancement.
Un accord de secret entre les deux parties est mis en place par le service juridique à la demande du coordinateur du lancement dès l'envoi des premières informations et ce afin de protéger les données du dossier d'AMM du laboratoire génériqueur.

Les informations transmises au sous-traitant sont :

- Les prestations demandées :
  - La fourniture des excipients et des articles de conditionnement

  - Le contrôle du principe actif, des excipients et des articles de conditionnement
  - La fabrication, le contrôle, le conditionnement et la libération du produit fini
  - Les conditions de transport de la marchandise et les conditions de paiement
- Les données réglementaires :
  - La partie 3.2.P.3. (à l'exception des données de validation du procédé de fabrication, la validation de la méthode analytique et les résultats de stabilité) contenant la formule de fabrication, la taille de lot, la description du procédé de fabrication et les équipements, le conditionnement utilisé, les excipients utilisés, les spécifications à libération et à péremption et les méthodes de contrôles correspondantes.
  - La péremption du produit. Dans le cas du KD-80 elle n'est pas encore connue et est transmise lors de la réception de l'ampliation d'AMM.
  - La fiche de données sécurité sur le principe actif, qui regroupe les informations nécessaires sur la sécurité du principe actif lors de sa mise en oeuvre.
  - La qualité du blister : PVC 250 µm / PVDC 60 g blanc opaque et aluminium de 25 µm d'épaisseur
- Les données marketing :
  - Le descriptif des présentations à lancer : le service marketing a choisi de lancer deux présentations, un conditionnement de 10 comprimés, remboursable, et un de 20 comprimés pour le marché non remboursable, appelé également « conseil ». Le blister est prédécoupé et comprend 10 comprimés.
  - Le nombre de couleurs requises par article de conditionnement : deux couleurs pour l'aluminium, une couleur pour la notice et trois couleurs pour l'étui de la présentation remboursée et quatre pour la présentation conseil
  - La vignette de la présentation remboursée : le standard du laboratoire génériqueur étant une vignette triple volets à double enduction
  - La taille de l'étui demandé, en général inférieure ou égale à la présentation princeps
  - Le fardelage et le cartonnage correspondant à l'offre commerciale, un fardeau de 10 unités dans un carton de 50 unités.
  - Les prévisions annuelles de vente : ces données sont également fournies par le service marketing du laboratoire génériqueur. Elles permettent au sous-traitant d'évaluer le nombre de lots par an et ainsi d'établir l'offre la plus performante, en fabricant les lots par campagne par exemple.

Ces données marketing sont très importantes à communiquer au sous-traitant car elles influent considérablement sur le prix de revient du produit.

Dans la plupart des cas, le sous-traitant a des frais supplémentaires d'outillage, notamment la nécessité d'acheter de nouveaux poinçons correspondant au format enregistré dans le dossier d'AMM et de l'outillage de conditionnement.
En général, les coûts supplémentaires sont répartis comme cela : le coût de ces outillages est amorti dans le prix du façonnage sur une période d'un an par le laboratoire génériqueur et le coût supplémentaire en matériel de contrôle analytique, par exemple une nouvelle colonne de chromatographie, est pris en charge par le sous-traitant.
Le délai de livraison des nouveaux outillages peut être un facteur limitant dans le bon déroulement du lancement.
Pour chaque validation est demandé au sous-traitant un devis comprenant toutes les analyses de validation ainsi que la rédaction du rapport de validation. Ce coût supplémentaire n'est en général pas amorti dans le prix de fabrication du produit. Il en est de même pour les études de stabilité.

- Le choix du sous-traitant

Au vu des différentes cotations reçues, il est décidé que la fabrication du vrac du produit KD-80 sera transférée chez un des quatre partenaires, et non pas fabriqué chez le sous-traitant enregistré dans le dossier d'AMM, et conditionné dans un des sites de conditionnement du groupe.
Le sous-traitant a été choisi pour sa flexibilité, son adaptation dans cette situation d'urgence, sa collaboration, la qualité de son site et de ses équipements et son savoir-faire.
L'objectif est toujours de lancer le nouveau produit début janvier 2006 et ce malgré le transfert de site de fabrication et le délai réglementaire qui en découle.

- La stratégie de lancement

En parallèle des demandes de cotations, le coordinateur du lancement vérifie auprès du nouveau fournisseur de principe actif la disponibilité du principe actif en quantité

nécessaire pour le lancement, soit 500 kg pour les cinq lots nécessaires. Malheureusement, le délai d'approvisionnement en principe actif est plus long que souhaité du fait d'un problème de capacité du fabricant de principe actif. La seule quantité de principe actif disponible en stock est 100 kg, correspondant au principe actif ayant été utilisé en 2003 pour la fabrication des lots pilotes du dossier d'AMM, et provenant de trois lots différents de principe actif.

Compte tenu de la quantité de principe actif disponible et pour ne pas perdre de temps, la stratégie de lancement est un peu modifiée.
Lors du transfert de site de fabrication, une deuxième taille de lot va être enregistrée et validée, soit 375000 comprimés ou 109,5 kg puis la taille de lot 1250000 comprimés ou 365 kg sera validée dans un deuxième temps. Cette taille de lot de 375000 comprimés a été déterminée en fonction de la quantité de principe actif disponible et de l'équipement disponible chez le sous-traitant.

Cette taille de lot nécessite 30 kg de principe actif par lot de produit fini, et d'un seul lot de principe actif. Il est préférable de ne pas utiliser plusieurs lots de principe actif dans un lot de produit fini car les différences de granulométrie peuvent influencer l'étape de granulation et la dissolution des comprimés.

- Les équipements

Compte tenu de la stratégie de lancement proposée, il faut vérifier que les équipements correspondants sont disponibles chez le sous-traitant.

Pour la granulation sont disponibles un mélangeur granulateur Diosna® d'une capacité de 250 litres pour la taille de lot de 109,5 kg et un mélangeur granulateur Diosna® d'une capacité de 600 litres pour la taille de lot de 365 kg. Les niveaux de remplissage sont équivalents pour les deux mélangeurs. Le mélangeur Diosna® est un mélangeur granulateur à cisaillement à axe vertical du même type que le Collette-Gral®, utilisé pour les lots pilotes.
Les mélangeurs granulateurs à cisaillement possèdent une cuve dont la géométrie participe, avec l'action de l'outil de mélange tournant entre 60 et 200 tours par minutes, à la qualité de l'homogénéisation. Ils sont munis également de couteaux

rotatifs à une vitesse allant de 1500 à 3000 tours par minute. Ces couteaux, ou émotteurs, permettent de casser les mottes de granulés en formation et de densifier le produit. Un bon paramétrage des temps de mélange et des vitesses des pâles permet d'obtenir directement un grain humide de qualité suffisante.
Pour le mélange avec la phase externe et la lubrification, une cuve de mélangeur cubique à retournement de 350 litres et une cuve de 1000 litres sont disponibles.

Les équipements sont très similaires à ceux décrits dans le dossier d'AMM, aucune modification majeure n'est donc à mentionner lors du dépôt de la variation et aucun problème dû aux équipements n'est à prévoir lors du transfert de la fabrication.

D'un point de vue réglementaire, deux tailles de lot industrielles seront donc enregistrées avec le dépôt de la variation du nouveau site de fabrication.
La variation enregistrant la nouvelle taille de lot sera déposée avec les résultats de validation pour cette taille de lot dans un premier temps.
Les résultats pour la taille de lot de 1250000 comprimés seront soumis à l'AFSSAPS dans un deuxième temps.

Le coordinateur du lancement établit un schéma du planning de lancement comme décrit ci-après, ne comportant pratiquement aucune marge de manoeuvre :

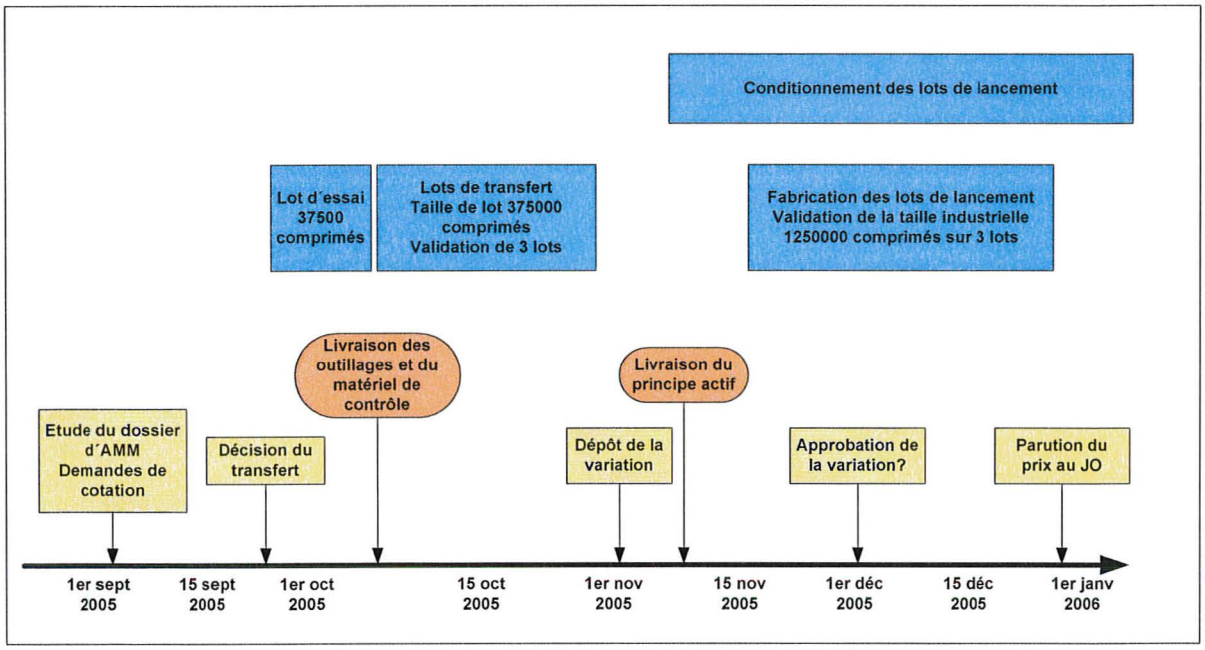


Figure 5 : Description de la stratégie de lancement pour le KD-80

2.3. PHASE PREPARATOIRE ET DOCUMENTAIRE

Dès le choix du fabricant entériné, le coordinateur du lancement doit rentrer en contact avec le service cahier des charges afin de commencer la rédaction du cahier des charges correspondant à la prestation retenue.
La rédaction d'un cahier des charges est un processus long. Parfois plusieurs mois de négociations entre le laboratoire génériqueur (ou client) et le sous-traitant (ou fournisseur) sont nécessaires à la validation du cahier des charges.
L'objectif du coordinateur du lancement est que le cahier des charges soit signé par les deux parties avant la commercialisation du produit.

2.3.1. Description du cahier des charges *[III]*

Le cahier des charges décrit les parties suivantes :

- Les prestations demandées au fournisseur

- Les dispositions générales, c'est-à-dire l'objet de ce cahier des charges, l'engagement de confidentialité et l'engagement du fournisseur à assurer la prestation en se conformant rigoureusement aux données du cahier des charges.

- Une partie assurance qualité évoquant :

  - Le contrôle qualité du produit, évoquant le contrôle des lots de produit selon les spécifications du dossier d'AMM, les rapports de déviations par rapport au dossier d'AMM, la certification pour le transport ou la libération du produit fini, et le statut de quarantaine
  - La documentation à fournir pour chaque lot. En général, pour les trois premiers lots industriels est demandée une copie du dossier de lot complet, puis à partir du quatrième lot une documentation allégée comprenant le certificat d'analyse du principe actif, le certificat d'analyse du produit fini et le certificat de libération ou la certification pour le transport le cas échéant

- La démarche à suivre et les responsabilités en cas de réclamation ou de rappel de lot, ainsi que les éventuels audits
- La démarche à suivre en cas de modifications des installations, du dossier d'AMM ou d'un point de vue logistique

- La gestion des composants décrivant :
  - La responsabilité de l'achat, du contrôle et de la libération des composants, et tout particulièrement la démarche à suivre pour les articles de conditionnement imprimés
  - L'échantillothèque des matières premières et des articles de conditionnement
  - Le stockage et la gestion des composants selon les règles des BPF, de sécurité, de stabilité et de FIFO (First In First Out) ou FEFO (First Expired First Out)
  - Les certificats de conformité à la directive 1999/82/CEE relative au risque de transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles, ainsi que pour les solvants résiduels

- La description du produit et les matières premières :
  - La référence produit et la documentation applicable, notamment la référence du dossier d'AMM
  - La description du produit fini ainsi que la formule unitaire
  - La taille de lot enregistrée et la taille de lot utilisée en fabrication
  - La dénomination exacte du principe actif
  - La description du fabricant de principe actif enregistré dans le dossier d'AMM et autorisé par le client
  - La durée de péremption du principe actif
  - Les prélèvements effectués à réception du principe actif
  - Les spécifications du principe actif et la référence de la méthode, par exemple la Pharmacopée européenne
  - Les excipients et les autres composants. Pour chaque composant sont décrites les caractéristiques techniques ainsi que la référence du fabricant.
  - Les articles de conditionnement avec les dimensions, la qualité de chaque article et la référence du fabricant
  - La numérotation des lots souhaitée par le laboratoire génériqueur

- La durée de conservation du produit fini enregistrée dans le dossier d'AMM, la façon de la calculer ainsi que le format souhaité par le laboratoire génériqueur sur les articles de conditionnement

- La fabrication :
  - Une brève description du procédé de fabrication
  - Les conditions de conservation du vrac avant l'étape de conditionnement primaire
  - La validation des procédés
  - L'évaluation de la maîtrise des procédés : le rendement à chaque étape de fabrication ainsi que la réconciliation
  - Le contrôle et la libération du produit fini, en détaillant les spécifications enregistrées. Un ou plusieurs tests additionnels aux spécifications du dossier d'AMM peuvent être demandés.
  - La réalisation et le suivi des stabilités de routine, après cotation du sous-traitant et approbation par le laboratoire génériqueur
  - La revue annuelle des produits
  - L'échantillothèque vrac : en général, elle correspond à la quantité nécessaire pour trois analyses physico-chimiques et une analyse microbiologique

- Le transport :
  - Le groupage et la palettisation. Cette partie contient les requêtes du stock central et des plateformes de distribution en terme de d'étiquetage et de format des cartons ou fûts et des palettes, ainsi que la conservation des produits avant le transport.
  - Le transport. Cette partie comporte les conditions de transport, la description des documents et des informations nécessaires ainsi que le lieu et les horaires de livraison de produits.

- Les interfaces entre le client et le fournisseur, comportant les personnes à contacter de chaque service et pour chacune des parties, ainsi que le numéro d'urgence du sous-traitant ainsi que les responsabilités entre le laboratoire génériqueur et le sous-traitant pour chaque étape de la prestation décrite dans le cahier des charges.

2.3.2. Le cahier des charges du KD-80

Le KD-80 va donc être transféré chez un sous-traitant pour la partie fabrication des comprimés et le contrôle analytique donc le cahier des charges correspondant à cette prestation est décrit ci-dessous :

- Les prestations demandées au fournisseur sont les suivantes :
  - Le contrôle du principe actif
  - L'approvisionnement et le contrôle des autres matières premières
  - La fabrication, le contrôle et la certification du vrac

- La gestion des composants : le sous-traitant utilise la méthode FEFO de gestion des composants.

- La description du produit et les matières premières :
  - La référence produit et la documentation applicable, notamment la référence du dossier d'AMM avec le numéro d'enregistrement correspondant et le code article du laboratoire génériqueur
  - La description du produit fini ainsi que la formule unitaire
  - La taille de lot enregistrée de 365 kg ou 1250000 comprimés et la deuxième taille de lot validée de 109,5 kg ou 375000 comprimés, même si elle n'est pas encore enregistrée et approuvée
  - La dénomination exacte du principe actif : le KD hydraté
  - Un seul fabricant du principe actif est enregistré dans le dossier d'AMM et est d'origine italienne. La référence du DMF est précisée.
  - La durée de péremption du principe actif est de 24 mois
  - Les prélèvements effectués à réception
  - Le KD hydraté est décrit à la Pharmacopée européenne. Aucun test additionnel n'est demandé.
  - Les articles de conditionnement avec les dimensions, la qualité de chaque article et la référence du fabricant. Ce paragraphe concerne le conditionnement du vrac soit un double sac en polyéthylène avec un sachet de desséchant entre les deux, dans un fût en plastique dûment étiqueté et scellé contenant 11 kg de comprimés. Une liste des scellées numérotées accompagne le produit.

- La numérotation des lots souhaitée par le laboratoire génériqueur est de 1001 (1er lot), 1002 (2ème lot), 1003 (3ème lot)... Elle est identique pour la présentation remboursable et pour la présentation non remboursable.
- La durée de conservation du produit fini enregistrée dans le dossier d'AMM est de 24 mois. Elle est calculée à partir de la date de mise en œuvre du mélange à sec, correspondant aux premiers contacts entre les matières premières.

- La fabrication :
  - La durée de conservation du vrac avant l'étape de conditionnement primaire est d'un mois.
  - Le rendement souhaité pour la fabrication est de 97% minimum. Ce rendement assez important est justifié par le fait que le donneur d'ordre fournit le principe actif et donc attend du fournisseur une mise en œuvre optimale du principe actif.
  - Les normes de réconciliation sont de 99% à 101%
  - Le contrôle du vrac est effectué par le fournisseur. Dans de nombreux cas, les fournisseurs sous-traitent à leur tour le test de microbiologie car ils n'ont pas l'équipement nécessaire.
  - La réalisation et le suivi des stabilités de routine, après cotation du sous-traitant et approbation par le laboratoire génériqueur. Un lot de la taille industrielle 375000 comprimés et deux lots de la taille industrielle 1250000 comprimés seront mis en stabilité chez le fournisseur après avoir été conditionnés dans un autre site.
  - L'échantillothèque vrac : 40 blisters de dix comprimés par lot sont conservés pendant un an après la péremption du produit et au minimum cinq ans. Cette quantité correspond à la quantité nécessaire pour trois analyses physico-chimiques et une analyse microbiologique

- Les responsabilités entre le laboratoire génériqueur et le sous-traitant pour chaque étape de la prestation décrite dans le cahier des charges sont résumées dans un tableau, et notamment la description des responsabilités pour le transport. Dans le cas de la condition de transport FCA, le fournisseur est responsable de l'emballage en vue du transport et du chargement, alors que l'organisation, le paiement et la responsabilité du transport incombent au laboratoire génériqueur.

2.3.3. La partie documentaire *[XVIII] [III]*

Un des aspects préliminaires les plus importants à l'étape de fabrication est la partie documentation et la validation de ces documents. Chaque étape du processus doit être rigoureusement évaluée et documentée, que les résultats soient positifs ou négatifs, afin que le sous-traitant garde un suivi des actions menées lors de la fabrication. Les deux tailles de lot des lots de transfert vont être enregistrées donc les lots de transfert peuvent être commercialisés. La documentation de ces lots doit donc être rigoureusement établie afin de pouvoir retracer l'historique des lots et répondre parfaitement aux critères des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les instructions de fabrication comportent :

- la formule de fabrication avec le nom du produit, la description de la forme pharmaceutique, du dosage et de la taille de lot, ainsi que la liste des matières premières
- l'endroit où est effectuée la fabrication
- les principaux appareils utilisés avec les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel
- la description détaillée de chaque étape de la fabrication comme par exemple la vérification du produit, la séquence d'addition des produits, les temps de mélange, les températures.
- les contrôles en cours de fabrication ainsi que leurs valeurs limites
- les exigences concernant le stockage du produit vrac si nécessaire

Les instructions de fabrication sont établies par le sous-traitant et approuvées par le coordinateur du lancement et le service assurance qualité du donneur d'ordre.

Pour chaque taille de lot transférée chez le sous-traitant sont rédigées :

- des instructions de fabrication
- un protocole de validation
- un rapport de validation
- un protocole d'analyse de routine, commun aux deux tailles de lot industrielles

Un autre aspect important à ce niveau est de récupérer les spécifications techniques du sous-traitant pour les articles de conditionnement afin de commencer la préparation des bons à tirer, et ce dès la rédaction des textes réglementaires à partir de l'ampliation d'AMM.

2.4. LES ETAPES DE FABRICATION DES LOTS COMMERCIAUX *[XXXI] [XX] [XVII] [XXX] [I] [XXI]*

2.4.1. Lot d'essai

Le fabricant enregistré dans le dossier d'AMM a précisé lors de l'envoi de sa cotation que lors de la fabrication des lots pilotes, il avait eu de la difficulté à atteindre la limite du contrôle en cours de fabrication de l'humidité résiduelle du grain après séchage, soit inférieure ou égale à 2%. En effet le séchage a duré plusieurs jours pour chaque lot. Une telle durée de séchage n'étant pas satisfaisante à échelle industrielle, il est décidé de tester ce paramètre en fabriquant un lot d'essai. L'objectif du lot d'essai est donc d'estimer le temps de séchage et la nécessité de sécher le grain jusqu'à obtenir une humidité résiduelle inférieure à 2,0%.

Compte tenu de la faible quantité de principe actif, la taille de lot d'essai est de 37500 comprimés et nécessite donc 3 kg de principe actif hydraté.

Le sous-traitant partenaire ne dispose pas d'équipements appropriés pour le lot d'essai, mais une de ses filiales en Allemagne possède un mélangeur granulateur Diosna® d'une capacité de 25 litres et d'un mélangeur à retournement d'une capacité de 50 litres. Il est donc décidé de réaliser ce lot d'essai en Allemagne au plus vite.

Finalement deux lots d'essai vont être réalisés début octobre 2005 : un avec un séchage en étuve, comme décrit dans le dossier d'AMM et l'autre avec un séchage en lit d'air fluidisé afin de tester le grain avec ce séchage, en vue d'enregistrer à plus long terme cette méthode de séchage. En effet elle permet un séchage homogène et le temps de séchage plus court, ce qui est intéressant au niveau de prix de revient industriel. Le séchage en lit d'air fluidisé ne peut être enregistré en même temps que le transfert de site de fabrication car un tel changement du dossier d'AMM correspond à une variation de type 2 et le délai d'approbation plus long compromettrait un lancement début janvier 2006.

Les résultats de l'essai réalisé avec un séchage en étuve donnent les résultats suivants :

- Après treize heures de séchage en étuve à une température du produit inférieure à 40°C, un plateau a été atteint pour l'humidité résiduelle de 6,15%. Il est décidé de ne pas poursuivre le séchage du lot d'essai et de comprimer le mélange.

- Les paramètres de compression sont très satisfaisants : la dureté est de 99N, la friabilité de 0,13%, la désagrégation inférieure à 3 minutes et l'humidité résiduelle de 5,6%.

Pour information, pour un temps de séchage de 90 minutes en lit d'air fluidisé, les résultats sont pratiquement similaires. *(Annexe 3)*

En approfondissant les recherches dans le dossier d'AMM, il est mentionné dans les données du principe actif que la forme cristalline stable du principe actif correspond à la forme dihydratée qui contient 22,2% d'eau de cristallisation.

Les comprimés obtenus lors de la fabrication des lots pilotes contiennent entre 4,0% et 5,0% d'humidité résiduelle et la teneur en eau du grain sec est inférieure à 2,0% donc les excipients sont probablement porteurs d'une grande quantité d'eau. Or seul le lactose monohydraté contient environ 5% d'humidité relative apportée par l'eau de cristallisation. Entre l'étape de séchage et la compression, il est vraisemblable que le mélange ait repris en humidité. En effet l'équilibre entre la forme cristalline du principe actif anhydre et de sa forme hydratée est retrouvé. Il avait été déplacé pendant de l'intense temps de séchage lors de la fabrication des lots pilotes.

Il est mentionné dans le dossier d'AMM, lors de la fabrication des lots pilotes, que la limite de 2,0% de l'humidité résiduelle a été établie pour des raisons soi-disant liées au procédé de fabrication, sans précisions supplémentaires, mais cette raison n'est pas justifiée.

Le lot d'essai a donc pu prouver qu'il n'était pas nécessaire de sécher le grain à moins de 2,0% d'humidité résiduelle. A posteriori lors des études de stabilité, il a été confirmé que l'humidité résiduelle supérieure à 2% n'a pas eu d'impact la qualité du produit fini.

Il est à noter qu'une limite de l'humidité résiduelle, inférieure à 10%, est précisée dans les spécifications à péremption. Cette limite est facilement justifiable par le fait que l'eau de cristallisation du principe actif dihydraté et du lactose monohydraté apporte 7,8% d'humidité résiduelle.

Un comprimé contient :

- 80 mg de principe actif dihydraté soit 17,75 mg (22,2%) d'eau de cristallisation
- 100 mg de lactose monohydraté soit 5,00 mg (5%) d'eau de cristallisation

Donc la quantité totale d'eau de cristallisation est de 22,75 mg soit de 7,8% pour un comprimé de masse totale 292 mg.

2.4.2. Lots de transferts : Protocole de validation

Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en oeuvre des étapes de la validation. Ce protocole doit être revu et approuvé et il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation.
Comme pour les instructions de fabrication, le protocole de validation est rédigé par le sous-traitant en fonction des requêtes spécifiques du donneur d'ordre et approuvé par le coordinateur du lancement et le service assurance qualité du donneur d'ordre.

A cette étape du transfert, une collaboration entre le coordinateur du lancement et le service réglementaire du laboratoire génériqueur est également essentielle. En effet, le responsable réglementaire de ce produit est en charge de rédiger la variation d'ajout du site de fabrication d'après les résultats de la validation obtenus. Il doit donc absolument informer le coordinateur du lancement de ses besoins réglementaires, comme par exemple si un profil de dissolution comparatif avec l'ancien site de fabrication est nécessaire.
Un protocole de validation est établi pour chaque taille de lot à valider.

Le protocole de validation décrit :
- l'objectif de la validation comprenant la description de la taille des lots de validation (en masse et en unités) et le nombre de lots à valider
- les matières premières à utiliser ainsi que la formule de fabrication
- le procédé de fabrication à l'aide d'un graphe flow-shart décrivant également les contrôles en cours de fabrication et les équipements
- les paramètres de conduite et de contrôle avec les limites correspondantes
- le plan de prélèvement de chaque étape de la fabrication, précisant le nombre et la quantité des échantillons à prélever, à quels niveaux de la cuve les prélever, les contrôles réalisés sur ces échantillons et s'il s'agit d'un contrôle bloquant ou non. Un contrôle bloquant est défini à chaque étape de fabrication où figure un paramètre opératoire critique.
- les contrôles, les méthodes et les spécifications à libération

La plupart du temps, le façonnier essaie de minimiser le nombre de contrôles bloquants car le temps nécessaire pour les analyses ralentit la production. Il est

important à ce niveau d'argumenter ses choix et de les faire admettre au sous-traitant, et ce particulièrement dans le cas du KD-80. En effet la marge de manœuvre est quasiment nulle compte tenu de la quantité de principe actif disponible. Tous les lots de transfert sont nécessaires pour la validation et doivent être conformes pour le dépôt de la variation.

Le seul contrôle bloquant mis en place lors de la validation du KD-80 est l'homogénéité de teneur sur le mélange avec la phase externe. Si le mélange obtenu n'est pas homogène, il est possible de poursuivre le mélange alors que si le contrôle bloquant de l'homogénéité de teneur est réalisé sur le mélange final, et que le mélange n'est pas homogène, il est difficile de poursuivre le mélange très longtemps. En effet, le stéarate de magnésium étant présent dans le mélange final, le fait de mélanger plus longtemps peut entraîner une sur-lubrification du mélange et ralentir par la suite la dissolution des comprimés.

Si les résultats sont satisfaisants pour le premier lot de transfert, ce contrôle ne sera pas bloquant pour les deux lots suivants. Compte tenu de la teneur en principe actif dans le mélange phase externe (27,6%), le risque n'est pas très conséquent.

Lors de la rédaction de ce protocole de validation, une analyse des paramètres opératoires critiques est effectuée. Un paramètre est critique lorsqu'une faible variation de celui-ci se répercute sur la qualité du produit fini.

Les paramètres critiques pour l'étape de mélange sont :

- la vitesse de mélange
- le temps de mélange
- le taux de remplissage du mélangeur

L'important est le nombre de tours de mélange, qui correspond à l'intensité de l'action de brassage, permettant de réaliser le mélange et d'obtenir une bonne homogénéité de la granulométrie et une bonne répartition du principe actif au sein du mélange.

Pour l'étape de granulation :

- les paramètres critiques de conduite sont : la vitesse du mélangeur et des émotteurs, et le temps de granulation.
- les paramètres de contrôle sont : l'ampérage obtenu et la vérification visuelle de l'aspect du grain.

Pour l'étape de séchage :

- les paramètres critiques de conduite sont : la température de séchage, l'humidité relative et le temps de séchage.
- le paramètre de contrôle est l'humidité résiduelle du grain.

Pour chaque type de granulé, un taux optimal d'humidité résiduelle est défini.
Si l'humidité est trop faible, le grain est trop sec, les comprimés manquent de cohésion et la friabilité est importante. Un phénomène de clivage est alors constaté.
Si l'humidité est trop forte, le grain risque de coller aux poinçons.

Le protocole de validation étant signé mi-octobre, la fabrication des lots de transferts peut démarrer.
Aucun retard n'est observé dans le planning de lancement.

2.4.3. Résultats de validation : taille de lot de 109,5 kg

Les fabrications des lots de transferts se sont déroulées de manière conforme et sans déviation par rapport au protocole établi.
Suite aux fabrications, le rapport relatif au protocole de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.
Le rapport de validation est rédigé par le sous-traitant et approuvé par le coordinateur du lancement et le service assurance qualité du donneur d'ordre.

Les résultats de la validation de lots de transfert de taille de lot 375000 comprimés sont les suivants :

- pour le mélange à sec :

	Spécifications	Lot E501	Lot E502	Lot E503
Humidité résiduelle %	pour info	9,8	9,6	9,6

- pour le grain sec avant calibrage :

	Spécifications	Lot E501	Lot E502	Lot E503
Humidité résiduelle %	≤ 3,5%	3,0	0,9	0,7
Temps de séchage (heures) à l'étuve à 40°C	$T_{Produit} \leq 40°C$	40°C – 24h	40°C – 21h	40°C – 22h

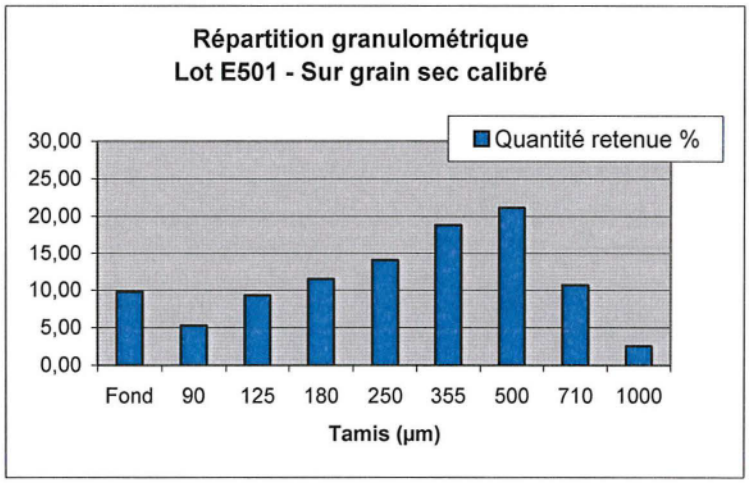
L'humidité résiduelle est assez hétérogène entre les lots avec des temps de séchage différents (21 à 24 heures), la durée étant directement liée à l'hygrométrie extérieure.

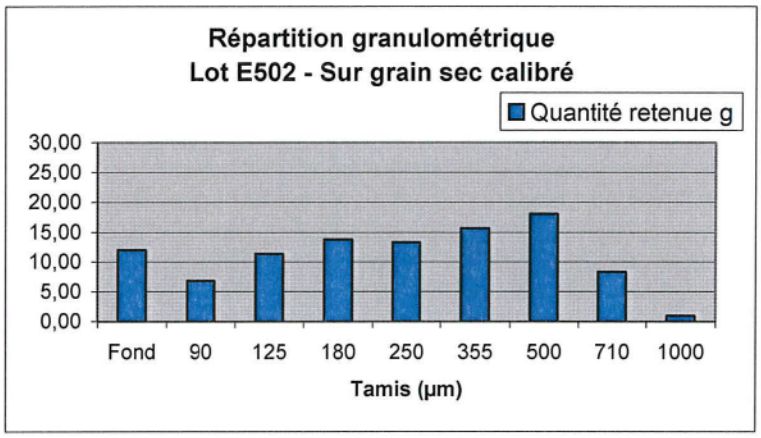
- pour le grain sec après calibrage :

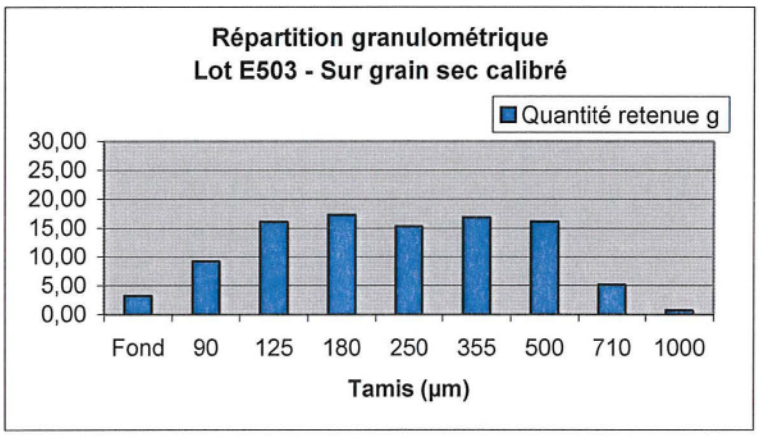
	Spécifications	Lot E501	Lot E502	Lot E503
Humidité résiduelle %	pour info	4,0	0,7	0,8
Ecoulement (100 g)	**Spécifications**	**Lot E501**	**Lot E502**	**Lot E503**
Essai 1	pour info	6 sec 00	9 sec 54	5 sec 03
Essai 2	pour info	6 sec 34	11 sec 00	5 sec 00
Essai 3	pour info	6 sec 93	8 sec 38	4 sec 88
Volume apparent	**Unités**	**Lot E501**	**Lot E502**	**Lot E503**
V0	ml	164	170	158
V10	ml	158	162	150
V500	ml	152	153	144
V1250	ml	150	148	140
V2500	ml	148	147	140
Densité vrac	g/ml	0,610	0,588	0,633
Densité tassée	g/ml	0,676	0,680	0,714
Aptitude au tassement (ml)	ml	6	9	6

Les résultats des tests pharmaco-techniques sont satisfaisants.

Tamis	Quantité retenue %		
µm	**Lot E501**	**Lot E502**	**Lot E503**
Fond	9,81	11,95	3,21
90	5,32	6,80	9,22
125	9,32	11,33	16,10
180	11,51	13,74	17,32
250	14,04	13,28	15,33
355	18,85	15,67	16,84
500	21,13	18,10	16,14
710	10,72	8,33	5,17
1000	2,56	0,99	0,72
Total :	**103,26**	**100,19**	**100,05**







Les résultats de répartition granulométrique sont assez homogènes entre les trois lots de transferts.

- pour le mélange phase externe avant lubrification :

	Spécifications	Lot E501	Lot E502	Lot E503
Humidité résiduelle %	pour info	4,0	0,7	0,8

	Spécifications	Lot E501		Lot E502		Lot E503	
Homogénéité de teneur (théorie=27,6%)		**Teneur en PA%**	**Teneur en PA% / moyenne**	**Teneur en PA%**	**Teneur en PA% / moyenne**	**Teneur en PA%**	**Teneur en PA% / moyenne**
Haut 1	85-115 % de la moyenne	26,30	98,17	27,23	101,84	27,93	103,91
Haut 2		27,50	102,65	27,45	102,66	27,96	104,04
Milieu 1		27,21	101,58	26,85	100,44	25,75	95,82
Milieu 2		27,57	102,90	27,59	103,19	25,89	96,36
Bas 1		25,77	96,17	25,76	96,38	26,29	97,84
Bas 2		26,49	98,90	26,05	97,44	28,27	105,19
Coin haut 1		26,26	98,03	26,76	100,11	27,02	100,53
Coin haut 2		26,52	99,00	26,54	99,28	26,78	99,63
Coin bas 1		27,28	101,84	26,78	100,19	26,10	97,11
Coin bas 2		26,12	97,48	26,33	98,49	26,76	99,56
Moyenne	100 +/- 5%	**26,70**	**99,67**	**26,73**	**100,00**	**26,88**	**99,99**
CV		**2,44%**	**2,44%**	**2,29%**	**2,29%**	**3,60%**	**3,60%**

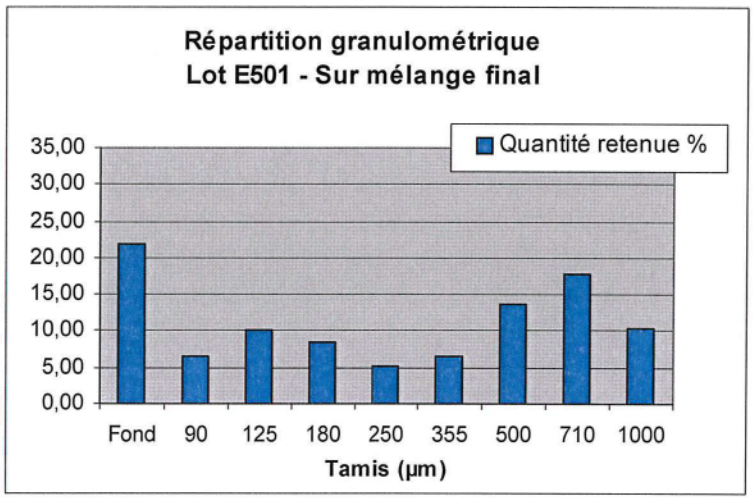
L'homogénéité de teneur est très satisfaisante avec des teneurs moyennes comprises entre 99,67% et 100%, et des coefficients de variation compris entre 2,29% et 3,60%.

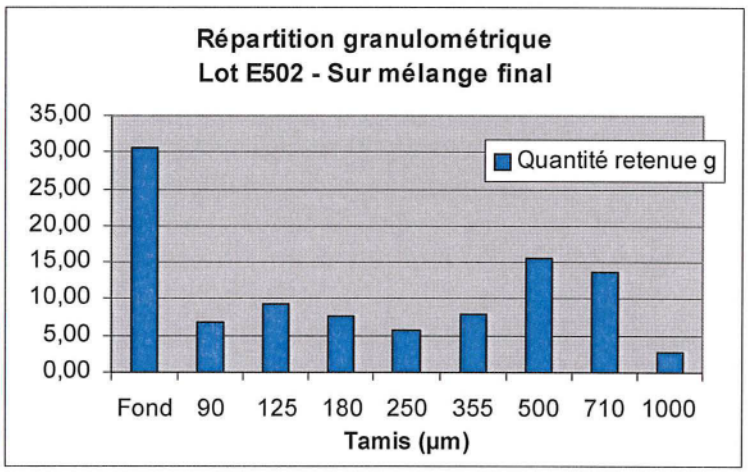
- pour le mélange final ou lubrification :

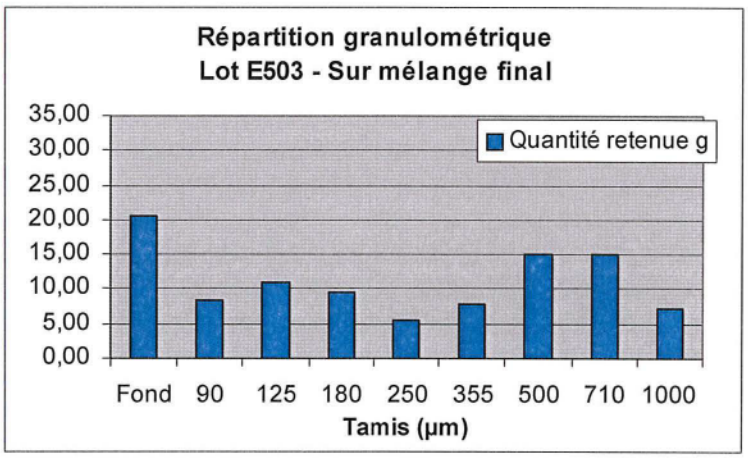
	Spécifications	**Lot E501**	**Lot E502**	**Lot E503**
Humidité résiduelle %	pour info	3,6	1,6	1,6
Ecoulement (100 g)	**Spécifications**	**Lot E501**	**Lot E502**	**Lot E503**
Essai 1	pour info	5 sec 16	4 sec 59	5 sec 69
Essai 2	pour info	5 sec 47	5 sec 15	5 sec 44
Essai 3	pour info	5 sec 37	5 sec 58	5 sec 53
Volume apparent	**Unités**	**Lot E501**	**Lot E502**	**Lot E503**
V0	ml	170	178	174
V10	ml	156	168	164
V500	ml	147	150	149
V1250	ml	145	147	144
V2500	ml	141	145	141
Densité vrac	g/ml	0,588	0,562	0,575
Densité tassée	g/ml	0,709	0,690	0,709
Aptitude au tassement (ml)	ml	9	18	15

Les résultats des tests pharmaco-techniques sont satisfaisants. Il est à noter également que l'humidité résiduelle a augmenté pour les deux derniers lots par rapport à l'humidité résiduelle du mélange phase externe.

Tamis	**Quantité retenue %**		
µm	**Lot E501**	**Lot E502**	**Lot E503**
Fond	21,74	30,72	20,58
90	6,68	6,95	8,47
125	10,10	9,39	10,97
180	8,43	7,73	9,46
250	5,16	5,68	5,53
355	6,63	7,95	7,86
500	13,63	15,47	15,16
710	17,81	13,78	14,96
1000	10,29	2,70	7,32
Total :	**100,47**	**100,37**	**100,31**







Les résultats de répartition granulométrique sont très homogènes entre les trois lots de transferts.

- pour les comprimés :

	Spécifications	Lot E501	Lot E502	Lot E503
Friabilité %	**< 1,0%**	0,1	0,2	0,1
Dureté				
Moyenne	**70-110 N**	**99**	**93**	**90**
Mini		91	87	84
Maxi		110	97	98
Désagrégation	**< 3 minutes**	**20 à 56 s**	**13 à 23 s**	**18 à 36 s**

Les résultats sont conformes aux spécifications. A noter, une désagrégation légèrement supérieure pour le lot E501 lié à une dureté moyenne plus élevée.

	Lot E501		Lot E502		Lot E503	
Uniformité de teneur	**Teneur en PA (mg)**	**Teneur en PA (%)**	**Teneur en PA (mg)**	**Teneur en PA (%)**	**Teneur en PA (mg)**	**Teneur en PA (%)**
Début 1	78,45	97,40	85,16	106,57	82,69	102,40
Début 2	81,34	100,99	81,40	101,86	78,99	97,82
Début 3	78,27	97,18	80,68	100,95	79,79	98,80
Milieu 4	80,05	99,39	78,29	97,97	82,04	101,59
Milieu 5	79,29	98,44	78,49	98,21	82,05	101,60
Milieu 6	80,19	99,56	77,79	97,34	81,08	100,41
Milieu 7	80,10	99,45	78,23	97,89	81,84	101,34
Fin 8	82,12	101,96	77,59	97,10	77,23	95,63
Fin 9	82,14	101,97	83,46	104,43	81,45	100,86
Fin 10	83,49	103,66	78,06	97,68	80,37	99,53
Moyenne	**80,54**	100,68	**79,91**	99,89	**80,75**	100,94
CV	**2,11%**	**2,11%**	**3,33%**	**3,33%**	**2,08%**	**2,08%**

Les résultats de validation sont conformes aux spécifications et très satisfaisants. La variation enregistrant le nouveau site de fabrication ainsi que la taille de lot va pouvoir être déposée.

Pour les lots de taille industrielle de 12500000 comprimés, il sera important de surveiller le temps de désagrégation. En effet, le comprimé étant orodispersible, il est préférable pour le patient que le comprimé se désagrège le plus vite possible.

2.4.4. Résultats de validation : taille de lot de 365 kg

Avant de démarrer la fabrication des lots de taille industrielle de 365 kg, il faut attendre la livraison du principe actif début novembre et compter ensuite environ une semaine pour l'analyse de ce principe actif avant de pouvoir démarrer la fabrication des lots de validation de la taille de lot de 365 kg.

Le protocole de validation de cette taille de lot industrielle décrit les mêmes tests que le protocole de validation de la taille de lot industrielle de 109,5 kg.

Le sous-traitant a la même consigne que pour les lots de transfert de ne pas respecter la limite de 2% d'humidité résiduelle à la fin du séchage mais de sécher jusqu'à obtenir une humidité résiduelle d'au maximum 3,5%.

Les résultats de la validation de la taille de lot de 375000 comprimés sont les suivants :

- pour le mélange à sec :

	Spécifications	**Lot 5001**	**Lot 5002**	**Lot 5003**
Humidité résiduelle %	pour info	9,6	9,6	9,6

- pour le grain sec avant calibrage :

	Spécifications	**Lot 5001**	**Lot 5002**	**Lot 5003**
Humidité résiduelle %	≤ 3,5%	3,2	0,4	2,2
Temps de séchage (heures) à l'étuve à 40°C	$T_{Produit} \leq 40°C$	40°C – 25h	40°C – 22h	40°C – 20h

L'humidité résiduelle est assez hétérogène entre les lots avec des temps de séchage différents (20 à 25 heures), la durée étant directement liée à l'hygrométrie extérieure.

- pour le grain sec après calibrage :

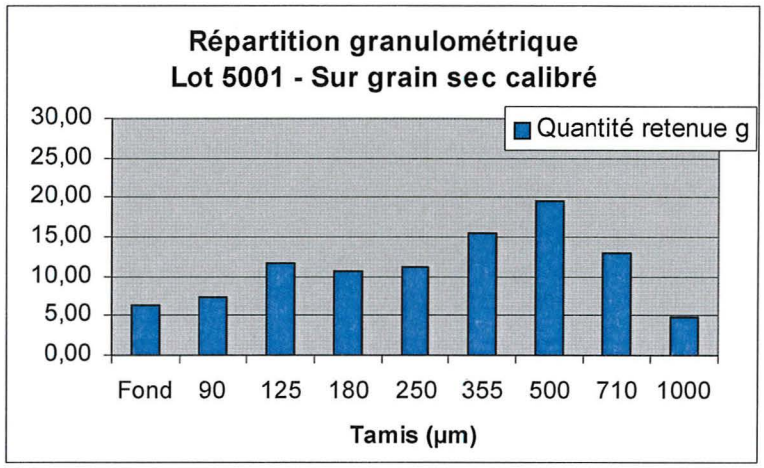
	Spécifications	Lot 5001	Lot 5002	Lot 5003
Humidité résiduelle %	pour info	2,0	1,5	3,8
Ecoulement (100 g)	**Spécifications**	**Lot 5001**	**Lot 5002**	**Lot 5003**
Essai 1	pour info	5 sec 44	5 sec 88	14 sec 96
Essai 2	pour info	5 sec 47	5 sec 90	14 sec 84
Essai 3	pour info	5 sec 39	4 sec 53	14 sec 53
Volume apparent	**Unités**	**Lot 5001**	**Lot 5002**	**Lot 5003**
V0	ml	160	164	168
V10	ml	153	152	158
V500	ml	145	142	152
V1250	ml	142	140	150
V2500	ml	140	140	148
Densité vrac	g/ml	0,625	0,610	0,595
Densité tassée	g/ml	0,714	0,714	0,667
Aptitude au tassement (ml)	ml	8	10	6

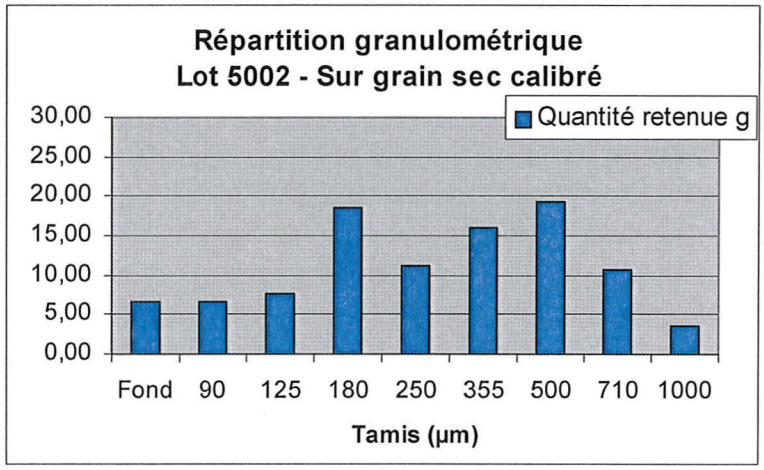
L'hétérogénéité du séchage entre les lots remarquée à la fin du séchage s'explique par une hétérogénéité du séchage entre les plateaux de l'étuve. En effet, l'humidité résiduelle est de 2,0% après calibrage du lot 5001, un séchage en étuve ne permettant pas un séchage homogène.

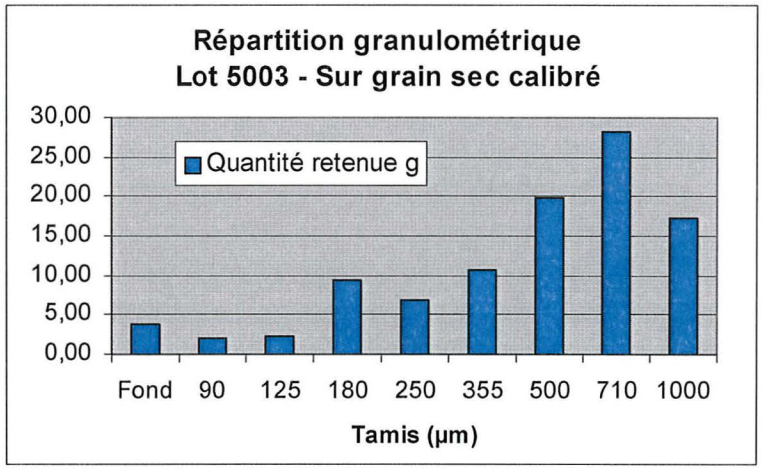
Il est à noter que l'écoulement est plus important pour le lot 5003, ceci est expliqué par une répartition granulométrique moins homogène.

L´aptitude au tassement est satisfaisante.

Tamis	**Quantité retenue %**		
µm	**Lot 5001**	**Lot 5002**	**Lot 5003**
Fond	6,25	6,52	3,89
90	7,32	6,60	1,97
125	11,80	7,71	2,19
180	10,77	18,66	9,28
250	11,21	11,11	6,87
355	15,50	15,90	10,74
500	19,49	19,29	19,86
710	12,91	10,75	28,22
1000	4,71	3,60	17,18
Total :	**99,96**	**100,14**	**100,20**







La répartition granulométrique du lot 5003 présente une proportion plus élevée de grosses particules.

- pour le mélange phase externe :

	Spécifications	Lot 5001		Lot 5002		Lot 5003	
Homogénéité de teneur (théorie=27,6%)		**Teneur en PA %**	**Teneur en PA % / moyenne**	**Teneur en PA %**	**Teneur en PA % / moyenne**	**Teneur en PA %**	**Teneur en PA % / moyenne**
Haut 1	85-115 % de la moyenne	27,14	97,57	28,61	102,43	27,90	99,90
Haut 2		28,05	100,87	28,31	101,36	28,60	102,41
Milieu 1		28,40	102,11	27,77	99,43	27,20	97,39
Milieu 2		28,61	102,87	28,08	100,56	27,80	99,54
Bas 1		27,09	97,41	26,91	96,34	26,80	95,96
Bas 2		27,50	98,89	27,49	98,42	29,00	103,84
Coin haut 1		28,10	101,03	27,72	99,25	28,50	102,05
Coin haut 2		27,92	100,40	27,60	98,84	28,70	102,76
Coin bas 1		27,06	97,31	28,25	101,17	27,60	98,83
Coin bas 2		28,24	101,54	28,54	102,20	27,40	98,11
Moyenne	100 +/- 5%	**27,81**	**100,76**	**27,93**	**101,20**	**27,95**	**100,27**
CV		**2,07**	**2,07**	**1,80**	**1,80**	**2,70**	**2,70**

L'homogénéité de teneur est très satisfaisante avec des teneurs moyennes comprises entre 100,27% et 101,20%, et des coefficients de variation compris entre 1,80% et 2,70%.

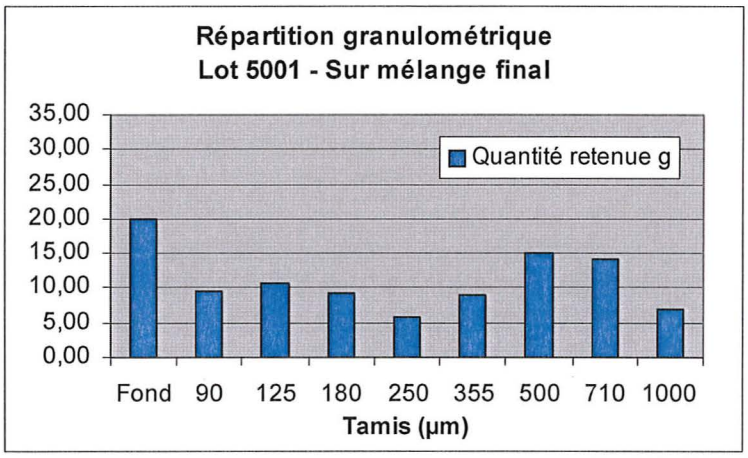
- pour le mélange final ou lubrification :

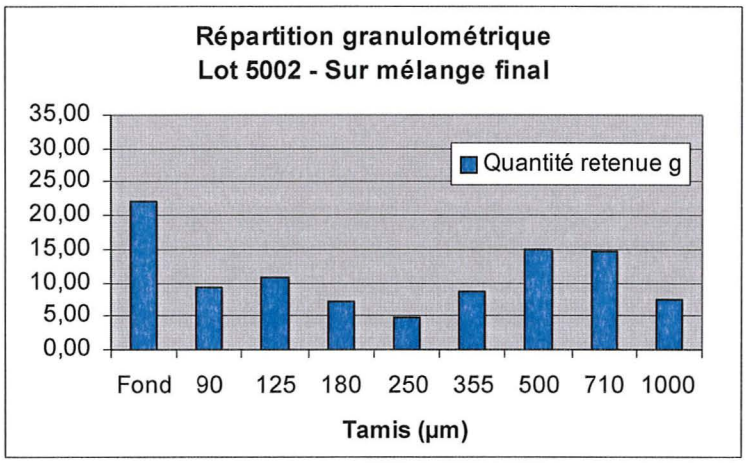
	Spécifications	Lot 5001	Lot 5002	Lot 5003
Humidité résiduelle %	pour info	2,6	1,8	2,5
Ecoulement (100 g)	**Spécifications**	**Lot 5001**	**Lot 5002**	**Lot 5003**
Essai 1	pour info	5 sec 57	4 sec 94	5 sec 93
Essai 2	pour info	5 sec 11	5 sec 04	5 sec 60
Essai 3	pour info	5 sec 37	5 sec 97	5 sec 47
Volume apparent	**Unités**	**Lot 5001**	**Lot 5002**	**Lot 5003**
V0	ml	170	174	174
V10	ml	165	164	162
V500	ml	145	152	146
V1250	ml	142	148	142
V2500	ml	140	146	142
Densité vrac	g/ml	0,588	0,575	0,575
Densité tassée	g/ml	0,714	0,685	0,704
Aptitude au tassement (ml)	ml	20	12	16

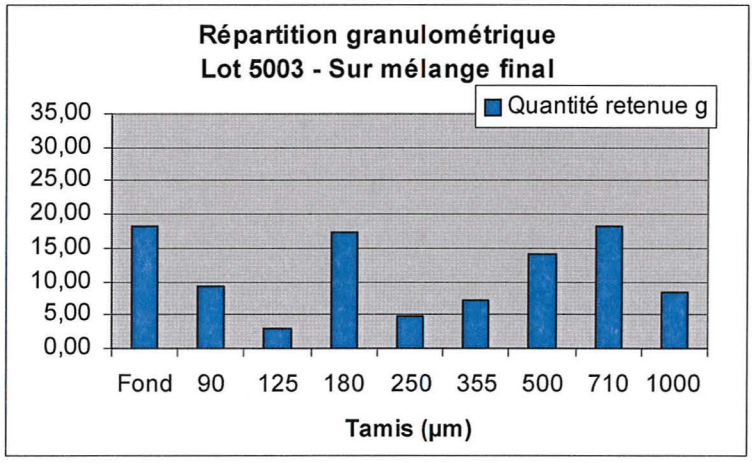
Les résultats des tests pharmaco-techniques sont satisfaisants. Il est à noter également que l'humidité résiduelle a augmenté pour les deux premiers lots par rapport à l'humidité résiduelle du mélange phase externe.

L'aptitude au tassement est également plus élevée mais aucun problème n'a été rencontré pendant la compression.

Tamis	Quantité retenue %		
µm	**Lot 5001**	**Lot 5002**	**Lot 5003**
Fond	20,06	22,17	18,26
90	9,67	9,23	9,16
125	10,60	10,85	3,06
180	9,25	7,20	17,25
250	5,68	4,83	4,64
355	8,91	8,56	7,21
500	14,95	14,95	14,15
710	14,14	14,67	18,13
1000	6,90	7,59	8,34
Total :	**100,16**	**100,05**	**100,20**







Comme sur le grain sec calibré, le lot 5003 a une répartition granulométrique moins homogène, mais aucun problème de remplissage de la matrice de compression ni de clivage des comprimés n'a été rencontré.

- pour les comprimés :

	Spécifications	Lot 5001	Lot 5002	Lot 5003
Friabilité %	**< 1,0%**	0,1	0,2	0,1
Dureté				
Moyenne	**70-110 N**	**87**	**85**	**91**
Mini		81	78	81
Maxi		93	93	98
Désagrégation	**< 3 minutes**	**30 à 36 s**	**30 à 37 s**	**32 à 34 s**

La dureté moyenne est ciblée à 90 N afin d'obtenir un temps de désagrégation de l'ordre de 30 secondes.

	Lot 5001		Lot 5002		Lot 5003	
Uniformité de teneur	**Teneur en PA (mg)**	**Teneur en PA (%)**	**Teneur en PA (mg)**	**Teneur en PA (%)**	**Teneur en PA (mg)**	**Teneur en PA (%)**
Début 1	78,781	98,37	78,890	98,73	80,533	101,97
Début 2	81,609	101,90	80,841	101,17	78,433	99,31
Début 3	80,234	100,18	80,722	101,02	79,267	100,37
Milieu 4	79,434	99,18	79,602	99,62	78,467	99,35
Milieu 5	79,356	99,08	79,910	100,01	79,500	100,66
Milieu 6	81,109	101,27	79,742	99,80	78,900	99,90
Milieu 7	80,988	101,12	78,799	98,62	78,933	99,94
Fin 8	79,110	98,78	81,460	101,95	79,000	100,03
Fin 9	80,291	100,25	79,271	99,21	77,833	98,55
Fin 10	79,975	99,86	79,799	99,87	78,903	99,91
Moyenne	**80,089**	**100,11**	**79,904**	**99,88**	**78,977**	**98,72**
CV	**1,17%**	**1,17%**	**1,08%**	**1,08%**	**0,91%**	**0,92%**

Les résultats de validation sont conformes aux spécifications et très satisfaisants.

Le procédé de fabrication qu'il soit réalisé avec une taille de lot de 109,5 kg ou de 365 kg est considéré comme validé. Il permet la fabrication de comprimés conformes aux spécifications et d'obtenir des résultats reproductibles entre les lots.

Il faut cependant noter que les fabrications ont été réalisées avec des conditions atmosphériques favorables. La durée de séchage pourrait s'allonger fortement en cas d'humidité relative élevée. Une spécification élargie à 4% en fin de séchage est envisagée pour les lots de routine.

Une piste d'amélioration du procédé de fabrication pourra être envisagée en effectuant un séchage en lit d'air fluidisé.

2.4.5. Variation du dossier d'AMM et lancement du KD-80 *[IX]*

La validation des lots de transfert ayant été achevée avec succès, le responsable des affaires réglementaires en charge du KD-80 peut soumettre la variation auprès de l'AFSSAPS. Il s'agit d'une variation de type 1 et si dans les 60 jours après le dépôt, aucune réponse négative de l'AFSSAPS n'est obtenue, la variation est automatiquement approuvée. *(Annexe 4)*

La variation est déposée le 1er novembre 2005, c'est-à-dire dans le respect du planning pour un lancement début janvier 2006.

Pendant le temps de l'évaluation de la variation par l'AFSSAPS, deux autres lots nécessaires pour le lancement seront fabriqués et conditionnés.

Les lots de lancement sont délivrés au stock central du laboratoire génériqueur sous quarantaine. Dès l'approbation de la variation enregistrant le nouveau site libérateur (dans ce cas le site de conditionnement le KD-80), le site peut libérer, en conformité avec le dossier d'AMM et l'annexe 16 des BPF, les lots de lancements.

Dès la parution au Journal Officiel du prix, les lots peuvent être libérés informatiquement et officiellement lancés, c'est-à-dire envoyés sur les plateformes de distribution dans toute la France puis distribués directement aux officines ou par le biais des groupements de pharmaciens, ou par le biais des grossistes répartiteurs.

Le lancement du KD-80 s'est déroulé avec succès malgré un début chaotique et un planning plus que serré.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : AUDREY MINET

TITRE : LE MEDICAMENT GENERIQUE : DE SON ENVIRONNEMENT AU LANCEMENT D'UNE SPECIALITE.

CONCLUSION

Le thème du lancement d'une spécialité générique n'a pas été choisi par hasard. Ce choix a été fait pour deux raisons, faire partager ma première expérience professionnelle dans ce domaine et aussi montrer que les médicaments génériques sont issus d'un travail conséquent. En effet pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, le laboratoire pharmaceutique doit apporter les informations certifiant que le produit générique est de qualité équivalente à celle du produit de référence.

Le développement des médicaments génériques ne se traduit pas nécessairement par un effondrement des capacités de recherche du secteur industriel de la pharmacie dans son ensemble. Il se traduit par des compétences et un savoir-faire d'un autre ordre que ceux requis par une industrie d'innovation, mais les deux activités ne sont pas forcément incompatibles.

Cet exposé visait à montrer tous les contours d'un médicament générique, de l'aspect réglementaire à l'aspect économique, ainsi que les différentes étapes du lancement d'une spécialité générique.

La réglementation du médicament est en constante évolution et de plus en plus exigente. Ainsi l'organisation actuelle, au sein du département des affaires industrielles d'un laboratoire génériqueur, et la coordination du lancement d'un générique telle qu'elle est aujourd'hui deviendront probablement bientôt obsolètes et seront sans doute remplacées par de nouvelles formes d'organisations encore plus performantes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 04/10/2007

Mme **LE DOYEN**
R. GRILLOT

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R. DE PHARMACIE
GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DE THESE
A. BAKRI

REFERENCES

REFERENCES

[1] J. Bohy, J.F. Duliere.
Validation et transferts des procédés industriels dans le cadre d'une sous-traitance. STP Pharma Pratiques 2002, 12 (5) 272-274.

[2] N. Bouvard
Gestion des modifications chez les fournisseurs et les sous-traitants – Rapport d'une commission SFSTP.
S.T.P. Pharma Pratiques 2004 ; 14 (1) : 197-198.

[3] BULLETIN OFFICIEL
Bonnes Pratiques de Fabrication – N°2007/1
Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement, Ministère de la santé et des solidarités et Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
5ème édition, Arrêtés du 10 Mai 1995, du 18 Décembre 1997, du 22 Avril 2002, 10 août 2004, et la décision du 26 mai 2006.

[4] M.D. Campion
Délégation de contrôle : responsabilité du donneur d'ordre et du sous-traitant. STP Pharma Pratiques 2002, 12 (3) 129-132.

[5] C. Cottancin
Développement pharmaceutique d'un médicament générique : « Du technique à la gestion de projet ».
Thèse de doctorat en Pharmacie, Grenoble, 2002.

[6] P. Dufaure de Lajarte
Médicament générique, droit de substitution et impact sur la communication des laboratoires « génériqueurs ».
Thèse de doctorat en Pharmacie, Lyon, 2000.

[7] EDQM
http://www.edqm.eu/site/About-the-EDQM-its-Missions-604.html, consulté le 15 octobre 2007.

[8] EMEA. Note for Guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98. London, 26th July 2001.

[9] EMEA. Notice to Applicants. Guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications, Volume 2C. London, 7th July 2006.

[10]. EMEA. Guideline. Note for guidance on Process validation. CPMP/QWP/848/96; London, 1st March 2001.

[11] FDA
Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug products – General considerations. Juillet 2002, 2-4.

[12] D. Girard
Les transferts industriels. Excipients : les contraintes. STP Pharma Pratiques 2002, 12 (5) 248-252.

[13] K.Griotier, P.Carraud
Aspects réglementaires et conformité du site. STP Pharma Pratiques 2002, 12 (5) 275-279.

[14] G. Houin
Pharmacocinétique, Ellipses, Paris, 1990.

[15] ICH
Multidisciplinary Guidelines. The Common Technical Document
http://www.ich.org/cache/compo/1325-272-1.html, consulté le 1er septembre 2007

[16] Pr. D. Jolly
Quelle place pour les médicaments génériques en France ? IEPS, Médecine-Sciences Flammarion, 1996.

[17]. J.L. Laly, R. Gautier, C. Dragan, H. Hamdani, A. Gayot.
Transposition d'échelle en production pharmaceutique. Séminaire de formation Cefira 20-21 juin 2001.

[18] D. B. Lakings
Outsourcing of pharmaceuticals. Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology, 2002 ; 2nd edition (2) : 1958-1980.

[19] LEEM
http://www.leem.org/htm/themes/article.asp?id_article=440, consulté le 29 septembre 2007

[20] A. Le Hir
Abrégé de pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Masson, Paris, 2001.

[21]. H. Leroux.
Ingénierie et Transferts. STP Pharma Pratiques 2002, 12 (5) 246-247.

[22] Pr. A. Lévy
Le Guide des médicaments génériques. First, 1996.

[23]. V. Limousin.
La transposition d'échelle et les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique. Interchimie. Octobre 1996 n° 11.

[24] P. Meredith
Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. Clinical therapeutics, 2003 ; 25 (11) : 2875-2890.

[25] P. Minghetti
Regulatory status of medicinal products for human beings in the European Union. The role of generic products. Pharmacological Research, 1996 ; 1/2 (34) : 3-7.

[26] S. Pierrin-Lépinard, P. Rosier
Les enjeux du médicament générique en France. Frison-Roche, 1995.

[27]. L. Pisarik, P.Y. Blais, P. Carraud, F. Douere, A. Froissant, S. Koeberle-Ramon, V. Laugel, F. Muffat, V. Protheau-Chabrat.
Les transferts de production. STP Pharma Pratiques 2000, 10 (2) 61 – 74.

[28] S. Place
Les laboratoires de génériques face à la protection du médicament par les brevets.
Thèse de doctorat en Pharmacie, Lyon, 2003.

[29] REVUES PHARMACEUTIQUES
F. Pouzaud. Le moniteur des pharmacies. Cahier III du n°2634 du 24 juin 2006, 8-10 ;15-20
F. Pouzaud. Le moniteur des pharmacies. Cahier III du n°2496 du 28 juin 2003, 17-21
F. Montange. Pharmaceutiques. Octobre 2005, 26-27
H. Hakimi. Pharmaceutiques. Juni/Juillet 2006, 15-21
JJ. Cristofari. Pharmaceutiques. Juni/Juillet 2006, 21-25
N. Charpentier. Pharmaceutiques. Juni/Juillet 2006, 27
A. Pacitti. Pharmaceutiques. Juni/Juillet 2006, 29-33

[30]. P. Robin.
Fabrication : réussir les premiers lots. STP Pharma Pratiques 2002, 12 (5) 254-257.

[31] Yves Rossetto
Ψ41 – Pharmacotechnie industrielle. 1ère édition, 1998.

[32]. A. Sawaya, F. Benoit-Guyot.
Transfert industriel : le point de vue de l'AFSSAPS. STP Pharma Pratiques, 2002, 12 (5) 283-288.

[33] SFSTP. 35ème séminaire international.
Sous-traitance / Externalisation. 19, 20 et 21 juin 2003. Montpellier, France.

[34] D. Stora
Guide pratique des médicaments génériques. Odile Jacob, 2004.

[35] J.Y. Videau
Contexte international : traçabilité et sécurité d'un médicament générique d'amont en aval tout au long de la chaine pharmaceutique – Rapport d'une commission SFSTP.
S.T.P. Pharma Pratiques 2004 ; 14 (5) : 424-431.

[36] J.L. Vouzellaud
Externalisation. STP Pharma Pratiques 2002, 12 (5) 260-265.

[37] K. Xolin
Le médicament générique en France, exemple d'un laboratoire présent sur ce marché.
Thèse de doctorat en Pharmacie, Lyon, 1998.

INDEX DES ABREVIATIONS

INDEX DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CEP : Certificat de Conformité à la Pharmacopée européenne

CEPS : Comité économique des produits de santé

CTD : Common Technical Document

CPI : Code de la Propriété Intellectuelle

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

DAC : Demande d'Actions Correctives

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMF : Drug Master File

FDA : Food and Drug Administration

FIFO : First In First Out

FEFO : First Expired First Out

GTMG : Groupe de Travail des Médicaments Génériques

ICH : International Conference on Harmonisation

IMS : International Medical Statistics

INPI : Institut National de Propriété Industrielle

JO : Journal Officiel

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Calcul de la date d'expiration d'un CCP (loi française) p.18

Figure 2 : Calcul de la date d'expiration d'un CCP (règlement européen) p.18

Figure 3 : principales étapes de l'évaluation par l'AFSSAPS du dossier d'AMM en procédure nationale et de l'obtention du prix pour un médicament générique p.43

Figure 4 : Description du procédé de fabrication du KD-80 p.47

Figure 5 : Description de la stratégie de lancement pour le KD-80 p.58

Tableau 1 : Différence entre le dossier d'AMM d'un médicament générique et d'un médicament princeps p.8

Tableau 2 : Tendance de répartition des tâches entre le donneur d'ordre et le sous-traitant p.37

Tableau 3 : Formule de fabrication du dossier d'AMM du KD-8O p.45

ANNEXES

ANNEXE 1

Article L.5121-1 du CSP

PARTIE LÉGISLATIVE

L.5121-1 *Ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000*

Terminologie des différentes formes de médicaments

On entend par :

1°) Préparation magistrale, tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;

2°) Préparation hospitalière, tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L.5124-9. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ;

3°) Préparation officinale, tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ;

4°) Produit officinal divisé, toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, telle que définie au chapitre 6 du présent titre ;

5°) Sans préjudice des dispositions des articles L.611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. Pour l'application du présent 5°, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique ;

6°) Médicament immunologique, tout médicament consistant en :

a) allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant,

b) vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;

7°) Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;

8°) Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;

9°) Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;

10°) Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;

11°) Médicament homéopathique, tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes.

ANNEXE 2

Extrait du Répertoire : Décision du 4 octobre 2007

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

DG/REP/2007-06

Décision du 04 octobre 2007
Portant modification au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du Code de la Santé Publique

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-1, L. 5121-10, R. 5121-5 et suivants ;
Vu la décision du 08 juin 2007 modifiée portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R.5121-5 du Code de la Santé Publique ;

DECIDE :

Art. 1er – L'annexe I du répertoire des groupes génériques, tel que fixé par la décision du 08 juin 2007 susvisée est modifiée comme suit :

I. CREATION DE GROUPE(S) GENERIQUE(S)

Dénomination commune : ALPRAZOLAM

Voie orale

Groupe générique : ALPRAZOLAM 1 mg - **XANAX 1 mg, comprimé sécable**.

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	XANAX 1 mg, comprimé sécable, PFIZER HOLDING FRANCE, PFIZER (exploitant).	Lactose.
G	ALPRAZOLAM MERCK 1 mg, comprimé sécable, MERCK GENERIQUES, LABORATOIRES MERCK GENERIQUES (exploitant).	Lactose.

Dénomination commune : CEFIXIME

Voie orale

Groupe générique : CEFIXIME 200 mg - **OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé, Laboratoires AVENTIS.	
G	CEFIXIME ALMUS 200 mg, comprimé pelliculé, BIOGARAN, LABORATOIRES ALMUS FRANCE SAS (exploitant).	
G	CEFIXIME BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé, BIOGARAN, LABORATOIRES BIOGARAN (exploitant).	

Dénomination commune : FOSINOPRIL SODIQUE + HYDROCHLOROTHIAZIDE

Voie orale

Groupe générique : FOSINOPRIL SODIQUE 20 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg - **FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	FOZIRETIC 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable, MERCK LIPHA SANTE SAS.	Lactose.
G	FOSINOPRIL HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable, Société TEVA CLASSICS, TEVA CLASSICS SA (exploitant).	Lactose.

Dénomination commune : GRANISETRON (CHLORHYDRATE DE)

Voie orale

Groupe générique : GRANISETRON (CHLORHYDRATE DE) équivalant à GRANISETRON 2 mg - **KYTRIL 2 mg, comprimé pelliculé.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	KYTRIL 2 mg, comprimé pelliculé, ROCHE.	
G	GRANISETRON MERCK 2 mg, comprimé pelliculé, MERCK GENERIQUES.	Lactose.

Dénomination commune : GRANISETRON (CHLORHYDRATE DE)

Voie intraveineuse

Groupe générique : GRANISETRON (CHLORHYDRATE DE) équivalant à GRANISETRON 3 mg/3 ml - **KYTRIL 3 mg/3 ml, solution injectable pour voie intraveineuse.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	KYTRIL 3 mg/3 ml, solution injectable pour voie intraveineuse, ROCHE.	
G	GRANISETRON MERCK 3 mg/3 ml, solution à diluer injectable, MERCK GENERIQUES.	

Dénomination commune : OXCARBAZEPINE

Voie orale

Groupe générique : OXCARBAZEPINE 150 mg - **TRILEPTAL 150 mg, comprimé pelliculé.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	TRILEPTAL 150 mg, comprimé pelliculé, NOVARTIS PHARMA SAS.	
G	OXCARBAZEPINE MERCK 150 mg, comprimé pelliculé, MERCK GENERIQUES.	Lactose.
G	OXCARBAZEPINE QUALIMED 150 mg, comprimé pelliculé, Laboratoire QUALIMED.	Lactose.

Dénomination commune : OXCARBAZEPINE

Voie orale

Groupe générique : OXCARBAZEPINE 300 mg - **TRILEPTAL 300 mg, comprimé pelliculé.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	TRILEPTAL 300 mg, comprimé pelliculé, NOVARTIS PHARMA SAS.	
G	OXCARBAZEPINE MERCK 300 mg, comprimé pelliculé, MERCK GENERIQUES.	Lactose.
G	OXCARBAZEPINE QUALIMED 300 mg, comprimé pelliculé, Laboratoire QUALIMED.	Lactose.

Dénomination commune : OXCARBAZEPINE

Voie orale

Groupe générique : OXCARBAZEPINE 600 mg - **TRILEPTAL 600 mg, comprimé pelliculé.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	TRILEPTAL 600 mg, comprimé pelliculé, NOVARTIS PHARMA SAS.	
G	OXCARBAZEPINE MERCK 600 mg, comprimé pelliculé, MERCK GENERIQUES.	Lactose.
G	OXCARBAZEPINE QUALIMED 600 mg, comprimé pelliculé, Laboratoire QUALIMED.	Lactose.

Dénomination commune : RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE)

Voie intramusculaire / Voie intraveineuse

Groupe générique : RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE) équivalant à RANIDIDINE 50 mg/2 ml - **AZANTAC INJECTABLE 50 mg/2 ml, solution injectable en ampoule.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	AZANTAC INJECTABLE 50 mg/2 ml, solution injectable en ampoule, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE.	
G	RANITIDINE DCI PHARMA 50 mg/2 ml, solution injectable, DCI PHARMA.	

Dénomination commune : RISPERIDONE

Voie orale

Groupe générique : RISPERIDONE 3 mg - **RISPERDAL 3 mg, comprimé pelliculé sécable.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	RISPERDAL 3 mg, comprimé pelliculé sécable, JANSSEN CILAG SA.	Lactose.
G	RISPERIDONE MERCK 3 mg, comprimé pelliculé sécable, MERCK GENERIQUES.	Jaune orangé S (E110), Lactose.
G	RISPERIDONE QUALIMED 3 mg, comprimé pelliculé sécable, Laboratoire QUALIMED.	Jaune orangé S (E110), Lactose.

Dénomination commune : TRIMETAZIDINE (DICHLORHYDRATE DE)

Voie orale

Groupe générique : TRIMETAZIDINE (DICHLORHYDRATE DE) 35 mg - **VASTAREL 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée.**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	VASTAREL 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée, Les laboratoires SERVIER.	
G	TRIMETAZIDINE BIOGARAN 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée, BIOGARAN, LABORATOIRES BIOGARAN (exploitant).	
G	TRIMETAZIDINE NOR 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée, BIOGARAN, LABORATOIRES BIOGARAN (exploitant).	
G	TRIMETAZIDINE REF 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée, BIOGARAN, LABORATOIRES BIOGARAN (exploitant).	
G	TRIMETAZIDINE SET 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée, BIOGARAN, LABORATOIRES BIOGARAN (exploitant).	

II. MODIFICATION DE GROUPE(S) GENERIQUE(S)

Groupe générique : ACEBUTOLOL (CHLORHYDRATE D') équivalant à ACEBUTOLOL 200 mg - **SECTRAL 200 mg, comprimé pelliculé.**

"Les spécialités génériques ci-après sont ajoutées : "

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
G	ACEBUTOLOL WINTHROP 200 mg, comprimé pelliculé, WINTHROP MEDICAMENTS.	Amidon de blé, Lactose.
G	ACEBUTOLOL ENIREX 200 mg, comprimé pelliculé, WINTHROP MEDICAMENTS.	Lactose.

ANNEXE 3

Rapport du lot d'essai

Kunde	Präparatename Darreichungsform	Seite
	Tabletten	**1**
33158G02	**37,500 Stück**	**11.10.2005**
Ch.-B.	Chargen-Größe	Datum

VERSUCHSBERICHT

Ziel:

Überprüfung einer Kundenrezeptur mit dem vom Kunden beigestellten Wirkstoff.

Durchführung:

Granulation im Diosna P25
Trocknung auf Horden
Granulatzerkleinerung mittels Frewitt
Ausmischung der Tablettiermischung im Bohle MC50
Tablettierung auf der Kilian T100 mit dem WZ 10r9.

Ergebnis:

offen

Bearbeiter: Datum / Signum

Pharma GmbH

Galenik

Präparatename

Kunde	Darreichungsform	Seite
	Tabletten	**2**
33158G02	**37.500 Stück**	**11.10.2005**
Ch.-B.	Chargen-Größe	Datum

MUSTERZIEHPLAN

	Musterzug Soll	Musterzug Ist	Datum / Signum
Ausgangsstoff:			
Granulat:	**SSRS Feuchten**		11. Okt. 2005
Tablettiermischung:	**SSRS Feuchten**		11. Okt. 2005
Tabletten:	**Kundenmuster Rückstellmuster**		11. Okt. 2005
Kerne, naturell:			
Sonstige:			

Bemerkungen:

LOGISTIK

Versand am:	durch:	Datum / Signum:

PHARMA GMBH	**Einwaagebericht Galenik**	
Präparat:	Kunde: **RPH S.A.R.L**	Datum: **11.10.2005**
Ch.-B.: **33158G02**	Chargen-Größe: **37.500 St.**	Ansatz: 1-1

Produktbeschreibung: **Granulat**

Pos.	Stoffbezeichnung	mg / dosi	Material – Nr.	Chargen – Nr.	Sollgewicht	Istgewicht	Signum / Datum
01		80.000	200306050102	GK2005282	3000,000 g	3000,1g	11. Okt. 2005
02	Lactose 200 Mesch	100,000	10429	142289	3750,000 g	3751,0g	11. Okt. 2005
03	Aspartan	2,000	12794	141061	75,000 g	75,0g	11. Okt. 2005
04	Povidon K90	2,000	20794	143169	75,000 g	74,9g	11. Okt. 2005
05	Ethanol	16,000	13998	143778	600,000 g	600,1g	11. Okt. 2005
		184,000			6900,000 g		

Eingewogen von / am:	Genehmigt von / am:	Bemerkung: 250g Ethanol zusätzlich eingesetzt/ zum Nachfeuchten
11. Okt. 2005		

PHARMA GMBH	**Einwaagebericht Galenik**	
Präparat:	Kunde: **RPH S.A.R.L**	Datum: **11.10.2005**
Ch.-B.: **33158G02**	Chargen-Größe: **37.500 St.**	Ansatz: **1-1**

Produktbeschreibung: **Tablettiermischung mit Granulat aus der GPCG 3-Trocknung**

Pos.	Stoffbezeichnung	mg / dosi	Material – Nr.	Chargen – Nr.	Sollgewicht	Istgewicht	Signum / Datum
06	Granulat	184,000	———	33158G02	6266g	6266g	11. Okt. 2005
07	Crospovidon	8,000	14953	140524	272,43g	272,4	11. Okt. 2005
08	Cellulose, mikrokristallin	98,000	14092	143296	3064,89g	3065,0	11. Okt. 2005
09	Magnesiumstearat	2,000	15582	141610	68,11g	68,5	11. Okt. 2005
		292,000					

Eingewogen von / am:	Genehmigt von / am:	Bemerkung:
11. Okt. 2005		11. Okt. 2005

Pharma GmbH Galenik

Kunde	Präparatename **Tabletten** Darreichungsform	**3** Seite
33158G02 Ch.-B.	**37.500 Stück** Chargen-Größe	**11.10.2005** Datum

HERSTELLUNGSANWEISUNG

	SOLL	IST
Pos. 04 in Pos. 05 lösen		
Temperatur Lösungsmittel [°C]:	ermitteln	RT
Rührwerk:	Flügelrührer	Flügelrührer
Inventarnummer:	28-02-22	28-02-22
Lösungszeit [min]:	ermitteln	90
Standzeit der Lösung	ermitteln	6

Bearbeiter: 11. Okt. 2005
Datum / Signum

BEMERKUNGEN ZUM FERTIGUNGSVERLAUF

11. Okt. 2005

Kunde	Präparatename / Darreichungsform	Seite
	Tabletten	**4**
33158G02	**37.500 Stück**	**11.10.2005**
Ch.-B.	Chargen-Größe	Datum

HERSTELLUNGSANWEISUNG GRANULATION

	SOLL	IST
Pos. 01 - Pos. 03 mischen		
Granulator:	Diosna P25	P25
Inventarnummer:	ermitteln	190207
Mischerstufe/Zeit [min]:	1/5	1/5
Füllmenge des Mischbehälters beurteilen [%]:		ca 70
Feuchte der Ausgangsstoffmischung [%]:		n. e.
Mischung granulieren mit Lösung aus Pos. 04 - 05		
Zugabe der Granulierlösung in die laufende Maschine		
Mischerstufe/Zeit [min]:	1/1	1/1
danach weiter granulieren		
Mischerstufe/Zeit [min]:	1/2	1/2
Zerhackerstufe/Zeit [min]:	2/2	2/2

Pharma GmbH

Präparatoname

Tabletten
Darreichungsform

5
Seite

Kunde

33158G02
Ch.-B.

37.500 Stück
Chargen-Größe

11.10.2005
Datum

HERSTELLUNGSANWEISUNG GRANULATION

	SOLL	IST
Nachfeuchtung mit 250g Ethanol Zugabe in die laufende Maschine		
Mischerstufe/Zeit [sec]:	1/15	1/15
danach weiter granulieren		
Mischerstufe/Zeit [sec]:	1/60	1/60
Zerhackerstufe/Zeit [sec]:	2/60	2/60
Feuchtzerkleinerung des Granulates RSA 3,0mm		
Trocknung auf V2A Horden		✓
Inventarnummer:	ermitteln	M.F.
Zeit [h]:	ermitteln	13
Temperatur [°C]:	40	40
Hordenzahl:	ermitteln	10
Feuchte des Granulates nach der Trocknung [%]:	≤ 2,0	6,15

Bearbeiter: 11. Okt. 2005
Datum / Signum

aus Calibrage.

BEMERKUNGEN ZUM FERTIGUNGSVERLAUF

33158602

11.10.2005 07:24
Model MA45C-0002300
Ser.-Nr. 17409290
Vers.-Nr. 01-43-01
ID

Prg 3
Heizen MA3C-MODE
Temp.Ende 70 °C
Temp.Stdby AUS
Start 0.STILLST.
Ende ZEIT
Zeit 10.0 min
BStart+ 5.039 g

BEnde + 4.729 g
002: 10.0 + 6.15 %
Name:

Grun. Mode nach
13 std

Pharma GmbH

Galenik

Präparatename

Tabletten
Darreichungsform

6
Seite

37.500 Stück
Chargen-Größe

11.10.2005
Datum

Kunde

33158G02

Ch.-B.

HERSTELLUNGSANWEISUNG Granulat zerkleinern

	SOLL	IST
Trockengranulat zerkleinern		
Siebgröße [mm]:	1,25	1,25
Siebmaschine:	Frewitt	Frewitt
Inventarnummer:	150110	150110
Siebgewebe auf Unversehrtheit prüfen:	unversehrt	ja

Trockengranulat mischen im Polybeutel

Musterzug SSRS und Feuchten

Ausbeute [kg]: ermitteln 6,266 *1

Bearbeiter: 11. Okt. 2005
Datum / Signum

BEMERKUNGEN ZUM FERTIGUNGSVERLAUF

*1 Ausbeute nach Mischung 11. Okt. 2005

33158002
Gran. 1,25 mm zabl.

Datum 11-10-05
Uhrzeit 08-07-16

WAAGE 2
Brutto 7208 g
Netto 6266 g
Tara 941.8 g
Ausbeute

33158002
Gran. 1,25 mm zabl.

11.10.2005 08:11
Model MA45C-000230U
Ser.-Nr. 17409230
Vers.-Nr. 01-43-01
ID

Prg 3
Heizen MA30-MODE
Temp.Ende 70 °C
Temp.Stdby AUS
Start 0.STILLST.-
Ende ZEIT
Zeit 10.0 min
GStart+ 5.003 g

GEnde + 4.688 g
005: 10.0 + 6.29 %
Name:

= HR gsain sec après calibrage

	Präparatename	
Kunde	**Tabletten** Darreichungsform	**7** Seite
33158G02 Ch.-B.	**37.500 Stück** Chargen-Größe	**11.10.2005** Datum

HERSTELLUNGSANWEISUNG Tablettiermischung

	SOLL	IST
Pos. 07 – 08 zerkleinern		
Siebgröße [mm]:	1,00	1,0
Siebmaschine:	Frewitt	Handsieb
Inventarnummer:	150110	n.V.
Siebgewebe auf Unversehrtheit prüfen:	unversehrt	ja
Pos. 09 zerkleinern		
Siebgröße [mm]:	0,5	0,5
Siebmaschine:	Handsieb	Hands.

Pos.06 - 08 mischen		
Container:	MC50	MC 50
Inventarnummer:	ermitteln	24 05 30
Beurteilung des Füllungsgrades [%]:	ermitteln	ca 60
Geschwindigkeit [upm]:	6	6
Mischzeit [min]:	15	15

..'harma GmbH Galenik

Kunde	Präparatename / Darreichungsform	Seite
	Tabletten	8
33158G02	**37.500 Stück**	**11.10.2005**
Ch.-B.	Chargen-Größe	Datum

HERSTELLUNGSANWEISUNG

	SOLL	IST
Pos. 09 hinzufügen und nachmischen		
Beurteilung des Füllungsgrades [%]:	ermitteln	ca 60
Geschwindigkeit [upm]:	6	6
Mischzeit [min]:	5	5
Musterzug SSRS und Feuchten		
Ausbeute [kg]:	ermitteln	9,411 *1

Bearbeiter: 11 Okt 2005
Datum / Signum

Ausbeute
33158G02
Tag
Datum 11/10/05
Uhrzeit 10-13-53
WAAGE 2
Brutto 10352 g
Netto 9411 g
Tara 941.3 g

BEMERKUNGEN ZUM FERTIGUNGSVERLAUF

*1 Ausbeute nach Kontrolle 11 Okt. 2005

Kunde	Präparatename **Tabletten** Darreichungsform	9 Seite
33158G02 Ch.-B.	**37.500 Stück** Chargen-Größe	**11.10.2005** Datum

PRODUKTIONSPARAMETER TABLETTIERMASCHINE
(TM mit Granulat aus GPCG3 Trocknung)

	SOLL	*29.100 Stck/h*
Maschine (Typ)	Killan T100	*Killan T100*
Inventar – Nr.	121603	*121603*
Dosierkurve	S1	*S1*
Werkzeug	10r9	*10r9*
Werkzeug – Nr.	245-03	*245-03*
Stempelanzahl	8	*8*
Entstauber	Entfällt	*Entfällt*
Fülltiefe [mm]	erm.	*4,2*
Hauptdruck [KN/mm]	erm.	*15,7/0,9*
Presszone / Hauptdruck [mm]	erm.	*2,0*
Vordruck [KN/mm]	erm.	*0,4/3,9*
Presszone / Vordruck	erm.	*1,5*
Füllsystem	erm.	*Rührflügel*
Maschinenleistung [Tabletten/h]	erm.	*29.100*

Bearbeiter: 11. Okt. 2005
Datum / Signum

BEMERKUNGEN ZUM FERTIGUNGSVERLAUF

11. Okt. 2005

! Pharma GmbH

Galenik

Präparatename

Tabletten

Darreichungsform

Kunde	Seite
	10

Ch.-B.	Chargen-Größe	Datum
33158G02	37.500 Stück	11.10.2005

IPK - DATENBLATT KOMPRIMATE

Visuelle Prüfung	Soll	Ist	Prüfer / Datum
Format	10r9	10r9	11. Okt. 2005
Form	rund	rund	11. Okt. 2005
Farbe	weiß	weiß	11. Okt. 2005

Gleichförmigkeit der Masse [mg] (SOP 17230-017)			Durchmesser [mm]	Höhe [mm]	Härte [N]	S rel [%]	Friabilität [%]	Zerfall [t/M.]	Prüfer / Datum
Ø	min.	max.	(SOP 17230-016)		(SOP 17230-010)		(SOP 17230-008)	(SOP 17230-005)	
292	277	307	10,0-10,2	erm.	80-110	max. 15	≤ 1,0	≤180 sec/H2O	
29.100 Stck/h									
293	2981	301	10,1	4,3	99	3,6	0,17	15-23	11. Okt. 2005

Die Protokolle umfassen 1 Seiten. — 11. Okt. 2005 (Datum/Signum)

Das Rückstellmuster wurde erstellt. — 11. Okt. 2005 (Datum/Signum)

Durchschnittsmasse der Charge:
(Berechnung aus den ermittelten Durchschnittswerten): — mg — 11. Okt. 2005 (Datum/Signum)

BEMERKUNGEN ZUM FERTIGUNGSVERLAUF

Es wurde nur ein Kompressionsmuster erstellt.

11. Okt. 2005

PHARMA GMBH

Wiegeprotokoll "Gleichförmigkeit der MASSE"

Charge : 33158G02
Präparat :
Darreichungsform: Kapseln

Maschinen-Nr. : 12-16-03
Boxen-Nr. : Galenik
Musterart : Sammelmuster

NR	10
XM	98.58 N
SREL	3.61 %
SD	3.56 N
RANGE	11.40 N
XMIN	80.80 N
XMAX	102.20 N

10	102.2 N	Höhe
9	98.1 N	4,3 mm
8	101.9 N	
7	89.1 N	
6	98.1 N	
5	99.8 N	
4	100.8 N	
3	80.8 N	
2	94.3 N	
1	100.5 N	

Stichprobenumfang: 40
Sollmasse : 292.000 mg
Toleranz : ±10.0 % / ±20.0 % (≈ Ph.Eur.)

EINZELWERTE

Nr.:	[mg]	Nr.:	[mg]
1:	294	21:	294
2:	293	22:	292
3:	292	23:	291
4:	288	24:	293
5:	290	25:	294
6:	292	26:	294
7:	293	27:	295
8:	295	28:	291
9:	291	29:	290
10:	301	30:	287
11:	297	31:	295
12:	281	32:	292
13:	298	33:	295
14:	290	34:	296
15:	296	35:	292
16:	293	36:	293
17:	297	37:	296
18:	291	38:	285
19:	293	39:	293
20:	292	40:	298

24.100 St/h
HD 15,7 kN / 8,9 mm
PZ HD 2,0
VD 0,4 kN / 3,9 mm
PZ VD 1,5
Füll. 4,7 mm
Friab. 0,17
Zerfall: 15" - 23"
Ø 10,1 mm

AUSWERTUNG DER DATEN

Durchschnitt : 293 mg
Min.-Wert : 281 mg
Max.-Wert : 301 mg
Std.-Abw : 3.570 mg
rel. Std.-Abw.: 1.219 %

Anzahl T1: 0
Anzahl T2: 0

Die Stichprobe ist in Ordnung

Pharma GmbH Galenik

Präparatename

Kunde | Darreichungsform | Seite 12

Ch.-B. 33158602 | Chargen-Größe | Datum

IPK - DATENBLATT

Produktstufe:

Schüttdichte (SOP Nr. 17230-014): / g/ml

Produktstufe: Granulat 1,25 mm zerkleinert

Schüttdichte (SOP Nr. 17230-014): 0,54 g/ml

Stampfdichte (SOP Nr. 17230-013): 0,62 g/ml

Rieselfähigkeit (SOP Nr. 17230-012): 1,79 cot

abs. Feucht (SOP Nr. 17230-015): 6,61 % (70°C; 10min; 5g)

rel. Feuchte (SOP Nr. 17230-009): 26,0 % 23,2 °C

Siebanalyse (SOP Nr. 17230-011):

Siebgröße (mm)	Siebrückstand (g)	Rückstandssumme (%)
> 1,000	7,9	7,9
1,000 – 0,710	24,5	32,4
0,710 – 0,500	23,3	55,7
0,500 – 0,250	24,4	80,1
0,250 – 0,125	9,7	89,8
0,125 – 0,063	7,7	97,5
<0,063	2,5	100,0

Bearbeiter: 11.10.05 / Weit
Datum / Signum

Model: MA45C-000230V
Ser.-Nr. 17409290
Vers.-Nr. 01-43-01
ID

Prg 3
Heizen MA30-MODE
Temp.Ende 70.1C
Temp.Stdby AUS
Start 0.STILLST.
Ende ZEIT
Zeit 10.0 min
GStart+ 5.118 g

GEnde + 4.780 g
001: 10.0 + 6.61 %
Name

Pharma GmbH

Galenik

Präparatename

Kunde

Darreichungsform

13
Seite

Ch.-B. 33158602

Chargen-Größe

Datum

IPK - DATENBLATT

Produktstufe:

Schüttdichte (SOP Nr. 17230-014): ./. g/ml

Produktstufe: Tablettiermischung

Schüttdichte (SOP Nr. 17230-014): 0,55 g/ml

Stampfdichte (SOP Nr. 17230-013): 0,66 g/ml

Rieselfähigkeit (SOP Nr. 17230-012): 1,56 cot

abs. Feucht (SOP Nr. 17230-015): 1,58 % (70°C / 10 min / 5g)

rel. Feuchte (SOP Nr. 17230-009): 15,1 % 23,2 °C

Siebanalyse (SOP Nr. 17230-011):

Siebgröße (mm)	Siebrückstand (g)	Rückstandssumme (%)
> 1,000	8,1	8,1
1,000 – 0,710	17,9	26,0
0,710 – 0,500	12,6	38,6
0,500 – 0,250	13,1	51,7
0,250 – 0,125	19,3	71,0
0,125 – 0,063	15,0	86,0
<0,063	14,0	100,0

Bearbeiter: 11.10.05 / [illegible]
Datum / Signum

11.10.2005 13:09
Model MA45C-000230V
Ser.-Nr. 17409290
Vers.-Nr. 01-43-01
ID

Prg 3
Heizen MA30-MODE
Temp.Ende 70.'C
Temp.Stdby AUS
Start 0.STILLST.
Ende ZEIT
Zeit 10.0 min
BStart+ 5.148 g

Ende + 4.861 g
C03: 10.0 + 5.58 %L
Name:

Pharma GmbH Galenik

Präparatename

Tabletten
Darreichungsform

Kunde

33158G02
Ch.-B.

37.500 Stück
Chargen-Größe

~~11~~ 14 gem.
Seite

11.10.2005 11. Okt. 2005
Datum

ZEITAUFNAHME GALENIK

Arbeitsschritt	Gerät	Personen	Zeit (h)	Datum

ANNEXE 4

Guideline des variations de type 1a et 1b

Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications

In accordance with Regulation (EC) No 726/2004 and Directives 2001/83/EC and 2001/82/EC, a common approach to the procedures for variations to the terms of a marketing authorisation has been adopted. These procedures facilitate the task of both industry and authorities and also guarantee that changes to the medicinal product do not give rise to public health concerns.

Commission Regulation (EC) No 1084/2003[1] concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products granted by a competent authority of a Member State and Commission Regulation (EC) No 1085/2003[2] concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Regulation (EEC) No 2309/93, now reflected by Regulation (EC) No 726/2004, set out the provisions relating to variations and categorise them into Type IA, Type IB and Type II. The simplified procedures for Type IA and Type IB variations are in fact notifications, which follow two distinct timetables for validation and acceptance. Annex I of the above mentioned Regulations set out the conditions necessary for a given variation to follow either a type IA or a Type IB procedure.

For acceptance of a Type IA and IB notification, documentation in support of the notified changes must be submitted. In order to clarify what documentation should be submitted with these notifications, this guideline has been prepared. It elaborates the documentation required for both Regulation (EC) No 1084/2003 and Regulation (EC) No 1085/2003. Sometimes reference is made to specific guidelines. However, the applicant should always check whether other guidelines are also applicable for the variation concerned. Furthermore, if the change notified implies a change in the summary of product characteristics, labelling and/or package leaflet/insert, this change forms part of the notification. In such cases up-dated product literature has to be submitted as part of the documentation.

In the following table each Type I notification is defined using the terminology of Annex I to the Regulations. For each variation the conditions which apply and the relevant part of the dossier to be (re-)submitted or updated is identified, as well as any other documentation required. The appropriate fee must also be paid, in accordance with the prevailing rules at the time of submission of the notification. The notification shall be submitted simultaneously to the competent authorities of the Member States where the medicinal product has been authorised via the mutual recognition procedure or to the European Agency for the evaluation of medicinal products (EMEA) in the case of medicinal products authorised by the Community.

A variation notification normally concerns only one variation. To cover any other changes, it is necessary to submit notification for any consequential or parallel variations, which may be linked to the change applied for, at the same time and to clearly describe the relationship between these variations. Consequential variations form part of the same notification, while parallel variations do not. A consequential variation to a Type IA notification can only be another Type IA notification, while a consequential variation to a Type IB notification can be either another Type IB notification or a Type IA notification. All other consequential variations will therefore not be accepted and such changes should be submitted under a Type II variation procedure.

A consequential Type IA/IB variation is a change, which is an unavoidable and direct result of another change and not simply a change which occurs at the same time. Examples of consequential and parallel variations are listed below:

1. The replacement of a finished product manufacturing site within the EU, which is also responsible for quality control and batch release by a new site responsible for all operations. In the

[1] OJ L 159, 27.6.2003, p. 1.
[2] OJ L 159, 27.6.2003, p. 24.

case the quality control and batch release will be done at a different site, this will also be regarded as a consequential change. This would be a Type IB number 7 with consequential Type IA number 8.

2. A more complicated scenario is if the manufacturing site is outside the EU e.g. India. In this example a new manufacturing site is added but as a consequence a batch release site and possibly separate QC sites (depending upon the testing requirements) in the EU have to be replaced to reflect the need for testing and release of batches on importation. This again is a Type IB number 7 with consequential Type IA number 8.

3. The addition of one site for both the primary and secondary packaging can be considered as consequential. This variation should be submitted as the appropriate Type IA or IB number 7 notification including the consequential Type IA number 7a change.

4. An example where the variations would not be consequential and where separate applications should normally be submitted is where three different manufacturing sites are being added. In this case, three separate applications should be submitted, not one to add three sites.

5. In some cases a change in the test procedure and the specification are to be considered consequential, when it relates to a single test procedure. A change affecting a number of test procedures, even if it relates to the testing of a single substance or product, are not related and should be submitted as parallel notifications.

The Type I notification procedures are set out to provide for rapid and efficient processing of variations. Applicants should be aware that submitting redundant or irrelevant information does not facilitate rapid procedures. On the other hand deficient documentation can lead to non-validation/rejection of the notification. Acknowledgement of the validity of a Type IA notification/validation of the Type IB notification is made by the competent authority of the reference Member State /EMEA. A notification Type IB will be rejected if the applicant has not supplemented the documentation within 30 days of receipt of a notification of the competent authority stating that the original documentation is not adequate. Rejections do not prejudice the applicant's right to resubmission or, in the case of a Type IB notification, the right to refer the matter to the Agency.

1	Change in the name and/or address of the marketing authorisation holder	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1	1	IA
	Conditions			
	1. The marketing authorisation holder shall remain the same legal entity.			
	Documentation			
	1. A formal document from a relevant official body (e.g. Chamber of Commerce) in which the new name or new address is mentioned.			

Deleted:

2	Change in the name of the medicinal product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1, 2, 3	1	IB
	Conditions			
	1. No confusion with the names of existing medicinal products or with the international non-proprietary name (INN).			
	2. For products in the centralised procedure only: The check by the EMEA on the acceptability of the new name by the Member States should be finalised before the variation application is submitted.			
	3. For products in the centralised procedure only: The change does not concern the addition of a name.			
	Documentation			
	1. For products in the centralised Procedure only: Copy of the EMEA letter of acceptance of the new invented name.			

3	Change in name of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1	1	IA
	Conditions			
	1. The active substance shall remain the same.			
	Documentation			
	1. Proof of acceptance by WHO or copy of the INN list. For herbal medicinal product, declaration that the name is in accordance with the Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products.			

4	**Change in the name and/or address of a manufacturer of the active substance where no European Pharmacopoeia certificate of suitability is available**	**Conditions to be fulfilled**	**Documentation to be supplied**	**Procedure type**
		1	1, 2	IA
	Conditions			
1	1. The manufacturing site shall remain the same.			
	Documentation			
1	1. A formal document from a relevant official body (e.g. Chamber of Commerce) in which the new name and/or address is mentioned.			
1	2. Replacement page(s) of Part IIC or equivalent in the CTD format.			

5	**Change in the name and/or address of a manufacturer of the finished product**	**Conditions to be fulfilled**	**Documentation to be supplied**	**Procedure type**
		1	1,2	IA
	Conditions			
1	1. The manufacturing site shall remain the same.			
	Documentation			
1	1. Copy of the modified manufacturing authorisation, if available; or a formal document from a relevant official body (e.g. Chamber of Commerce) in which the new name and/or address is mentioned.			
1	2. If applicable, replacement page(s) of Part IIB or equivalent in the CTD format.			

6	**Change in ATC Code**	**Conditions to be fulfilled**	**Documentation to be supplied**	**Procedure type**
	a) **Medicinal products for human use**	1	1	IA
	b) **Veterinary medicinal products**	2	2	IA
	Conditions			
1	1. Change following granting of or amendment to ATC Code by WHO.			
1	2. Change following granting of or amendment to ATC Vet Code.			
	Documentation			
1	1. Proof of acceptance by WHO or copy of the ATC Code list.			
1	2. Copy of the ATC Vet Code list.			

7	Replacement or addition of a manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Secondary packaging for all types of pharmaceutical forms	1, 2	1, 2, 5	IA
b)	Primary packaging site			
	1. Solid pharmaceutical forms, e.g. tablets and capsules	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IA
	2. Semi-solid or liquid pharmaceutical forms	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IB
	3. Liquid pharmaceutical forms (suspensions, emulsions)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5	IB
c)	All other manufacturing operations except batch release	1, 2, 4, 5	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB

Conditions

1. Satisfactory inspection in the last three years by an inspection service of one of the Member States of the EEA or of a country where an operational good manufacturing practice (GMP) mutual recognition agreement (MRA) exists between the country concerned and the EU.
2. Site appropriately authorised (to manufacture the pharmaceutical form or product concerned).
3. Product concerned is not a sterile product.
4. Validation scheme is available or validation of the manufacture at the new site has been successfully carried out according to the current protocol with at least three production scale batches.
5. Product concerned is not a biological medicinal product.

Documentation

1. Proof that the proposed site is appropriately authorised for the pharmaceutical form or product concerned, i.e.:
   - For a manufacturing site within the EEA: a copy of the current manufacturing authorisation. A reference to the EudraGMP database will suffice once this is operational;
   - For a manufacturing site outside the EEA where an operational GMP mutual recognition agreement (MRA) exists between the country concerned and the EU: a copy of the current manufacturing authorisation equivalent, a GMP certificate or equivalent document issued by the relevant competent authority;
   - For a manufacturing site outside the EEA where no such mutual recognition agreement exists: a Statement of GMP compliance, or when available, GMP certificate issued by an inspection service of one of the Member States of the EEA. A reference to the EudraGMP database will suffice once this is operational.
2. Date of the last satisfactory inspection concerning the packaging facilities by an inspection service of one of the Member States, or of the country where a GMP MRA with the EU is in operation, in the last three years.
3. Date and scope (indicate if product specific, if related to a specific pharmaceutical form, etc.) of the last satisfactory inspection by an inspection service of one of the Member States, or of the country where a GMP MRA with the EU is in operation, in the last 3 years.
4. The batch numbers of batches (≥ 3) used in the validation study should be indicated or validation protocol (scheme) to be submitted.
5. The variation application form should clearly outline the "present" and "proposed" finished product manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.
6. Copy of approved release and end-of-shelf life specifications.
7. Batch analysis data on one production batch and two pilot-scale batches simulating the production process (or two production batches) and comparative data on the last three batches from the previous site;
   batch data on the next two production batches should be available on request or reported if outside specifications (with proposed action).
8. For semisolid and liquid formulations in which the active substance is present in non-dissolved form, appropriate validation data including microscopic imaging of particle size distribution and morphology.
9. i) If the new manufacturing site uses the active substance as a starting material – A declaration by the Qualified Person (QP) at the site responsible for batch release that the active substance is manufactured in accordance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials as adopted by the Community.

   ii) In addition, if the new manufacturing site is located within the EEA and uses the active substance as a starting material – A declaration by the Qualified Person (QP) of the new manufacturing site that the active substance used is manufactured in accordance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials as adopted by the Community.

Notes

In case of a change in or a new manufacturing site in a country outside the EEA without an operational GMP mutual recognition agreement with the EU, marketing authorisation holders are advised to consult the relevant competent authorities first before making the submission of the notification and to provide information about any previous EEA inspection in the last 2-3 years and/or any planned EEA inspection(s) including inspection dates, product category inspected, Supervisory Authority and other relevant information. This will facilitate the arrangement for a GMP inspection by an inspection service of one of the Member States if needed.

QP Declarations in relation to active substances

Manufacturing authorisation holders are obliged to only use as starting materials active substances that have been manufactured in accordance with GMP so a declaration is expected from each of the manufacturing authorisation holders that use the active substance as a starting material. In addition, as the QP responsible for batch certification takes overall responsibility for each batch, a further declaration from the QP responsible for batch certification is expected when the batch release site is a different site from the above.

In many cases only one manufacturing authorisation holder is involved and therefore only one declaration will be required. However, when more than one manufacturing authorisation holder is involved rather than provide multiple declarations it may be acceptable to provide a single declaration signed by one QP. This will be accepted provided that:

- The declaration makes it clear that it is signed on behalf of all the involved QPs.
- The arrangements are underpinned by a technical agreement as described in Chapter 7 of the GMP Guide and the QP providing the declaration is the one identified in the agreement as taking specific responsibility for the GMP compliance of the active substance manufacturer(s). Note: These arrangements are subject to inspection by the competent authorities.

Applicants are reminded that a Qualified Person is at the disposal of a manufacturing authorisation holder according to Art. 41 of Directive 2001/83/EC and Article 45 of Directive 2001/82/EC and located in the EEA. Therefore declarations from personnel employed by manufacturers in third countries, including those located within MRA partner countries are not acceptable.

According to Article 46a (1) of Directive 2001/83/EC and Article 50a (1) of Directive 2001/82/EC, manufacture includes complete or partial manufacture, import, dividing up, packaging or presentation prior to its incorporation into a medicinal product, including re-packaging or re-labelling as carried out by a distributor.

A declaration is not required for blood or blood components they are subject to the requirements of Directive 2002/98/EC.

8	Change to batch release arrangements and quality control testing of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Replacement or addition of a site where batch control/testing takes place	2, 3, 4	1, 2,	IA
b)	Replacement or addition of a manufacturer responsible for batch release			
	1. Not including batch control/testing	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
	2. Including batch control/testing	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA

Conditions

1. The manufacturer responsible for batch release must be located within the EEA.
2. The site is appropriately authorised.
3. The product is not a biological medicinal product.
4. Method transfer from the old to the new site or new test laboratory has been successfully completed.

Documentation

1. For a manufacturing site within the EEA: a copy of the current manufacturing authorisation or formal accreditation as test laboratory or equivalent document.

   For a manufacturing site outside the EEA where an operational GMP mutual recognition agreement (MRA) exists between the country concerned and the EU: a copy of the current manufacturing authorisation, a GMP certificate, or formal accreditation as test laboratory or equivalent document issued by the relevant competent authority.
2. The variation application form should clearly outline the "present" and "proposed" finished product manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.
3. For centralised procedure only: contact details of new contact person in the EEA for product defects and recalls, if applicable.
4. A declaration by the Qualified Person (QP) responsible for batch certification stating that the active substance manufacturer(s) referred to in the marketing authorisation operate in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials. A single declaration may be acceptable under certain circumstances - see the note under change no. 7 above.

9	Deletion of any manufacturing site (including for an active substance, intermediate or finished product, packaging site, manufacturer responsible for batch release, site where batch control takes place)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		None	1	IA

Conditions: None

Documentation

1. The variation application form should clearly outline the "present" and "proposed" manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.

10	Minor change in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1, 2, 3	1, 2, 3	IB
	Conditions			
1.	No change in qualitative and quantitative impurity profile or in physico-chemical properties.			
2.	The active substance is not a biological substance.			
3.	The synthetic route remains the same, i.e. intermediates remain the same. In the case of herbal medicinal products, the geographical source, production of the herbal substance and the manufacturing route remain the same.			
	Documentation			
1.	Amendment to relevant sections Part IIC or equivalent in the CTD format and of the approved Drug Master File (where applicable), including a direct comparison of the present process and the new process.			
2.	Batch analysis data (in comparative tabular format) of at least two batches (minimum pilot scale) manufactured according to the currently approved and proposed process.			
3.	Copy of approved specifications of the active substance.			

11	Change in batch size of active substance or intermediate	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Up to 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation**	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b)	**Downscaling**	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
c)	**More than 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation**	1, 2, 3, 4	1, 3, 4	IB

Conditions

1. Any changes to the manufacturing methods are only those necessitated by scale-up, e.g. use of different-sized equipment.
2. Test results of at least two batches according to the specifications should be available for the proposed batch size.
3. The active substance is not a biological substance.
4. The change does not affect the reproducibility of the process.
5. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.

Documentation

1. Amended section Part IIC or equivalent in the CTD format.
2. The batch numbers of the tested batches having the proposed batch size.
3. Batch analysis data (in a comparative tabulated format) on a minimum of one production batch manufactured to both the currently approved and the proposed sizes. Batch data on the next two full production batches should be made available upon request and reported by the marketing authorisation holder if outside specification (with proposed action).
4. Copy of approved specifications of the active substance (and of the intermediate, if applicable).

12	Change in the specification of an active substance or a starting material/intermediate/reagent used in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Tightening of specification limits	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	Addition of a new test parameter to the specification of			
	1. an active substance	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
	2. a starting material/intermediate/reagent used in the manufacturing process of the active substance	2, 4	1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments to review specification limits (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).
2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.
3. Any change should be within the range of currently approved limits.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.
5. The active substance is not a biological substance.

Documentation

1. Amendment to relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.
2. Comparative table of current and proposed specifications.
3. Details of any new analytical method and validation data.
4. Batch analysis data on two production batches of the relevant substance for all tests in the new specification.
5. Where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product on at least one pilot batch containing the active substance complying with the current and proposed specification. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.
6. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, if relevant.

13	Change in test procedure for active substance or starting material, intermediate, or reagent used in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Minor changes to an approved test procedure	1, 2, 3, 5	1	IA
b)	Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Conditions

1. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method); no new impurities are detected.
2. Appropriate (re-)validation studies have been performed in accordance with relevant guidelines.
3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.
5. The active substance, starting material, intermediate or reagent is not a biological substance.

Documentation

1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format, which includes a description of the analytical methodology, a summary of validation data, revised specifications for impurities (if applicable); amendment to relevant sections of Part IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format (if applicable).
2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.

14	Change in the manufacturer of the active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance where no European Pharmacopoeia certificate of suitability is available	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Change in site of the already approved manufacturer (replacement or addition)	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b)	New manufacturer (replacement or addition)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Conditions

1. The specifications (including in process controls, methods of analysis of all materials), method of preparation (including batch size) and detailed route of synthesis are identical to those already approved.
2. Where materials of human or animal origin are used in the process, the manufacturer does not use any new supplier for which assessment is required of viral safety or of compliance with the current *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products.*
3. The current or new active substance manufacturer does not use a drug master file.
4. The change does not concern a medicinal product containing a biological active substance.

Documentation

1. Amended page(s) of Part IIC and IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format, if applicable.
2. A declaration from the marketing authorisation holder that the synthetic route (or in case of herbal medicinal products, where appropriate the method of preparation, geographical source, production of herbal drug and manufacturing route) quality control procedures and specifications of the active substance and of the starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance (if applicable) are the same as those already approved.
3. Either a TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability for any new source of material or, where applicable, documentary evidence that the specific source of the TSE risk material has previously been assessed by the competent authority and shown to comply with the current *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products.* The information should include the following: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals, its use and previous acceptance. For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant).
   For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.
4. Batch analysis data (in a comparative tabular format) for at least two batches (minimum pilot scale) of the active substance from the current and proposed manufacturers/sites.
5. The variation application form should clearly outline the "present" and "proposed" manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.
6. A declaration by the Qualified Person (QP) of each of the manufacturing authorisation holders listed in the application where the active substance is used as a starting material and a declaration by the Qualified Person (QP) of each of the manufacturing authorisation holders listed in the application as responsible for batch release. These declarations should state that the active substance manufacturer(s) referred to in the application operate in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials. A single declaration may be acceptable under certain circumstances - see the note under change no. 7 above.

15	Submission of a new or updated European Pharmacopoeia certificate of suitability for an active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	From a manufacturer currently approved	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b)	From a new manufacturer (replacement or addition)			
	1. Sterile substance	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
	2. Other substances	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
c)	Substance in veterinary medicinal products for use in animal species susceptible to TSE	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB

Conditions

1. The finished product release and end of shelf life specifications remain the same.
2. Unchanged additional (to European Pharmacopoeia) specifications for impurities and product specific requirements (e.g. particle size profiles, polymorphic form), if applicable.
3. The active substance will be tested immediately prior to use if no retest period is included in the European Pharmacopoeia certificate of suitability or if data to support a retest period is not provided.
4. The manufacturing process of the active substance, starting material/reagent/intermediate does not include the use of materials of human or animal origin for which an assessment of viral safety data is required.

Documentation

1. Copy of the current (updated) European Pharmacopoeia certificate of suitability.
2. Amended page(s) of Part IIC and IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format, if applicable
3. Where applicable, a document providing information of any materials falling within the scope of the *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* including those which are used in the manufacture of the active substance. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use.
   For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant).
   For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.
4. The variation application form should clearly outline the "present" and "proposed" manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.
5. A declaration by the Qualified Person (QP) of each of the manufacturing authorisation holders listed in the application where the active substance is used as a starting material and a declaration by the Qualified Person (QP) of each of the manufacturing authorisation holders listed in the application as responsible for batch release. These declarations should state that the active substance manufacturer(s) referred to in the application operate in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials. A single declaration may be acceptable under certain circumstances - see the note under change no. 7 above.

Note

The reference to unchanged specifications for impurities, if applicable, in condition no. 2 should refer to new additional impurities. In notification no. 10 on minor change in the manufacturing process of the active substance, condition no. 1 stipulates that there is no change in the qualitative and quantitative impurity profile or in the physio-chemical properties. In notification no. 12 on change in specification of active substance tightening of specification limits or addition of new test parameters are allowed. One of the conditions for these changes to qualify as a type I notification is that the change should not be the result of unexpected events during manufacture. The conditions of

these notifications should be borne in mind in the fulfilment of the conditions of notification no. 15.

16	Submission of a new or updated TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability for an active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance for a currently approved manufacturer and currently approved manufacturing process	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	a) Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE	None	1, 2, 3	IB
	b) Other substance	None	1, 2, 3	IA
	Conditions: None			
	Documentation			
	1. Copy of the current (updated) European Pharmacopoeia TSE certificate of suitability.			
	2. Amended page(s) of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
	3. A document providing information of any materials falling within the scope of the *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* including those which are used in the manufacture of the active substance. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use. For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant). For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.			

17	Change in:	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	a) the re-test period of the active substance	1, 2, 3	1, 2	IB
	b) the storage conditions for the active substance	1, 2	1, 2	IB
	Conditions			
	1. Stability studies have been done to the currently approved protocol. The studies must show that the agreed relevant specifications are still met.			
	2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.			
	3. The active substance is not a biological substance.			
	Documentation			
	1. Amendment to relevant sections of Part IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format must contain results of appropriate real time stability studies; conducted in accordance with the relevant stability guidelines on at least two (three for biological medicinal products) pilot or production scale batches of the active substance in the authorised packaging material and covering the duration of the requested re-test period or requested storage conditions.			
	2. Copy of approved specifications of the active substance.			

18	Replacement of an excipient with a comparable excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Conditions

1. Same functional characteristics of the excipient.
2. The dissolution profile of the new product determined on a minimum of two pilot scale batches is comparable to the old one (no significant differences regarding comparability cf Note for Guidance on Bio-availability and Bio-equivalence, Annex II; the principles contained in this note for guidance for medicinal products for human use should still be taken into account for veterinary medicinal products, if relevant). For herbal medicinal products where dissolution testing may not be feasible, the disintegration time of the new product is comparable to the old one.
3. Any new excipient does not include the use of materials of human or animal origin for which assessment is required of viral safety data. For excipients in a veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE, a risk assessment has been carried out by the competent authority.
4. It does not concern a medicinal product containing a biological active substance.
5. Stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least two pilot scale or industrial scale batches and at least three months satisfactory stability data are at the disposal of the applicant and assurance that these studies will be finalised. Data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specification at the end of the approved shelf life (with proposed action).

Documentation

1. Amended pages of Part IIA, IIB, IIC2, IIF1 (old IIE1) and IIG2 (old IIF2) or equivalent in the CTD format.
2. Justification for the change/choice of excipients etc. must be given by appropriate development pharmaceutics (including stability aspects and antimicrobial preservation where appropriate).
3. For solid dosage forms, comparative dissolution profile data of at least two pilot scale batches of the finished product in the new and old composition. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.
4. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.*
5. Either a European Pharmacopoeia certificate of suitability for any new component of animal susceptible to TSE risk or where applicable, documentary evidence that the specific source of the TSE risk material has been previously assessed by the competent authority and shown to comply with the scope of the current *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products.* The information should include the following information: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals, its use and evidence of its previous acceptance.
   For the Centralised Procedure this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant).
   For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.
6. Data to demonstrate that the new excipient does not interfere with the finished product specification test method (if appropriate).
7. The batch numbers of the batches used in the stability studies should be given.
8. For veterinary medicines intended for use in food producing animal species, proof that the excipient is included in Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90 or, if not, justification that the excipient does not have pharmacological activity at the dose at which it is administered to the target animal.

19	Change in specification of an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Tightening of specification limits**	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	**Addition of a new test parameter to the specification**	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Conditions

1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).
2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.
3. Any change should be within the range of currently approved limits.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.
5. The change does not concern adjuvant for vaccines or a biological excipient.

Documentation

1. Amendment of relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.
2. Comparative table of current and proposed specifications.
3. Details of any new analytical method and summary of validation data.
4. Batch analysis data on two production batches for all tests in the new specification.
5. Where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product on at least one pilot batch containing the excipient complying with the current and proposed specification. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.
6. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, if relevant.

20	Change in test procedure for an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Minor changes to an approved test procedure**	1, 2, 3, 5	1	IA
b)	**Minor changes to an approved test procedure for a biological excipient**	1, 2, 3	1, 2	IB
c)	**Other changes to a test procedure, including replacement of an approved test procedure by a new test procedure**	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Conditions

1. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method); no new impurities are detected.
2. Appropriate (re-)validation studies have been performed in accordance with relevant guidelines.
3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.
5. The substance is not a biological excipient.

Documentation

1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format which includes a description of the analytical methodology, a summary of validation data, revised specifications for impurities (if applicable); amendment to relevant sections of Part IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format, if applicable.
2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.

21	Submission of a new or updated European Pharmacopoeia certificate of suitability for an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	From a manufacturer currently approved	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
b)	From a new manufacturer (replacement or addition)			
	1. Sterile substance	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
	2. Other substances	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
c)	Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE	1, 2, 3	1, 2, 3	IB

Conditions

1. The finished product release and end of shelf life specifications remain the same.
2. Unchanged additional (to European Pharmacopoeia) specifications for product specific requirements (e.g. particle size profiles, polymorphic form), if applicable.
3. The manufacturing process of the excipient does not include the use of materials of human or animal origin for which an assessment of viral safety data is required.

Documentation

1. Copy of the current (updated) European Pharmacopoeia certificate of suitability.
2. Amended page(s) of Part IIC or equivalent in the CTD format.
3. Where applicable, a document providing information of any materials falling within the scope of the *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* including those which are used in the manufacture of the excipient. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use.
   For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant).
   For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.

22	Submission of a new or updated TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability for an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	From a manufacturer currently approved or a new manufacturer (replacement or addition)	None	1, 2, 3	IA
b)	Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE	None	1, 2, 3	IB

Conditions: None

Documentation

1. Copy of the current (updated) TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability.
2. Amended page(s) of Part IIC or equivalent in the CTD format.
3. A document providing information of any materials falling within the scope of the *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* including those which are used in the manufacture of the excipient. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use.
   For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant).
   For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.

23	Change in source of an excipient or reagent from a TSE risk to a vegetable or synthetic material	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Excipient or reagent used in manufacture of biological active substance or manufacture of a finished product containing biological active substance	1	1, 2	IB
b)	Other cases	1	1	IA

Conditions

1. Excipient and finished product release and end of shelf life specifications remain the same.

Documentation

1. Declaration from the manufacturer of the material that it is purely of vegetable or synthetic origin.
2. Study of equivalence of the materials and the impact on production of the final material.

24	**Change in synthesis or recovery of a non-pharmacopoeial excipient (when described in the dossier)**	**Conditions to be fulfilled**	**Documentation to be supplied**	**Procedure type**
		1, 2	1, 2, 3, 4	IB
	Conditions			
	1. Specifications are not adversely affected; no change in qualitative and quantitative impurity profile or in physico-chemical properties.			
	2. The excipient is not a biological substance.			
	Documentation			
	1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
	2. Batch analysis data (in a comparative tabulated format) of at least two batches (minimum pilot scale) of the excipient manufactured according to the old and the new process.			
	3. Where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product of at least two batches (minimum pilot scale). For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			
	4. Copy of approved and new (if applicable) specifications of the excipient.			

25	Change to comply with European Pharmacopoeia or with the national pharmacopoeia of a Member State	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Change of specification(s) of a former non-European pharmacopoeial substance to comply with European Pharmacopoeia or with the national pharmacopoeia of a Member State**			
	1. Active substance	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
	2. Excipient	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b)	**Change to comply with an update of the relevant monograph of the European Pharmacopoeia or national pharmacopoeia of a Member State**			
	1. Active substance	1, 2	1, 2	IA
	2. Excipient	1, 2	1, 2	IA

Conditions

1. The change is made exclusively to comply with the pharmacopoeia.
2. Unchanged specifications (additional to the pharmacopoeia) for product specific properties (e.g. particle size profiles, polymorphic form), if applicable.

Documentation

1. Amendment to relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.
2. Comparative table of current and proposed specifications.
3. Batch analysis data on two production batches of the relevant substance for all tests in the new specification.
4. Data to demonstrate the suitability of the monograph to control the substance, e.g. a comparison of the potential impurities with the transparency note of the monograph.
5. Where appropriate, batch analysis data (in a comparative tabulated format) on two production batches of the finished product containing the substance complying with the current and proposed specification and additionally, where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product on at least one pilot batch. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.
6. For biological medicinal products, demonstration that consistency of quality and of the production process is maintained.

26	Change in the specifications of the immediate packaging of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Tightening of specification limits**	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	**Addition of a new test parameter**	2, 4	1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1. The change is not a consequence of any commitments from previous assessments to review specification limits (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).
2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.
3. Any change should be within the range of currently approved limits.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.

Documentation

1. Amendment to relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.
2. Comparative table of current and proposed specifications.
3. Details of any new analytical method and validation data.
4. Batch analysis data on two batches for all tests in the new specification.

27	Change to a test procedure of the immediate packaging of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Minor change to an approved test procedure	1, 2, 3	1	IA
b)	Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure	2, 3, 4	1, 2	IB

Conditions

1. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method).
2. Appropriate (re-)validation studies were performed in accordance with relevant guidelines.
3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way

Documentation

1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format which includes a description of the analytical methodology and a summary of validation data.
2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.

28	Change in any part of the (primary) packaging material not in contact with the finished product formulation (such as colour of flip-off caps, colour code rings on ampoules, change of needle shield (different plastic used))	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1	1	IA

Conditions

1. The change does not concern a fundamental part of the packaging material, which affects the delivery, use, safety or stability of the finished product.

Documentation

1. Amendment to the relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.

29	Change in the qualitative and/or quantitative composition of the immediate packaging material	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Semi-solid and liquid pharmaceutical forms	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
b)	All other pharmaceutical forms	1, 2, 3, 4	1, 4, 5	IA
		1, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB

Conditions

1. The product concerned is not a biological or sterile product.
2. The change only concerns the same packaging type and material (e.g. blister to blister).
3. The proposed packaging material must be at least equivalent to the approved material in respect of its relevant properties.
4. Relevant stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least two pilot scale or industrial scale batches and at least three months' stability data are at the disposal of the applicant. Assurance is given that these studies will be finalised and that the data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).

Documentation

1. Amendment to relevant sections of Part IIA, IIC and IIG (old Part II F) or equivalent in the CTD format.
2. Appropriate data on the new packaging (comparative data on permeability e.g. for O_2, CO_2 moisture).
3. Proof must be provided that no interaction between the content and the packaging material occurs (e.g. no migration of components of the proposed material into the content and no loss of components of the product into the pack).
4. The batch numbers of batches used in the stability studies should be indicated.
5. Comparative of the current and proposed specifications, if applicable.

30	Change (replacement, addition or deletion) in supplier of packaging components or devices (when mentioned in the dossier); spacer devices for metered dose inhalers are excluded	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Deletion of a supplier	1	1	IA
b)	Replacement or addition of a supplier	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IB

Conditions

1. No deletion of packaging component or device.
2. The qualitative and quantitative composition of the packaging components/device remain the same.
3. The specifications and quality control method are at least equivalent.
4. The sterilisation method and conditions remain the same, if applicable.

Documentation

1. Amended section Part IIC or equivalent in the CTD format.
2. For devices for medicinal products for human use, proof of CE marking.
3. Comparative table of current and proposed specifications, if applicable.

31	Change to in-process tests or limits applied during the manufacture of the product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Tightening of in-process limits	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	Addition of new tests and limits	2, 4	1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).
2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.
3. Any change should be within the range of the currently approved limits.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.

Documentation

1. Amended section Part IIB or equivalent in the CTD format, and IIE (old Part IID) or equivalent in the CTD format, where relevant.
2. Comparative table of current and proposed specifications.
3. Details of any new analytical method and validation data.
4. Batch analysis data on two (three for biological medicinal products) production batches of the finished product for all tests in the new specification.

32	Change in the batch size of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Up to10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation	1, 2, 3, 4, 5	1, 4	IA
b)	Downscaling down to 10-fold	1, 2, 3, 4, 5, 6,	1, 4	IA
c)	Other situations	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB

Conditions

1. The change does not affect reproducibility and/or consistency of the product.
2. The change relates only to standard immediate release oral pharmaceutical forms and to non-sterile liquid forms.
3. Any changes to the manufacturing method and/or to the in-process controls are only those necessitated by the change in batch-size, e.g. use of different sized equipment.
4. Validation scheme is available or validation of the manufacture has been successfully carried out according to the current protocol with at least three batches at the proposed new batch size in accordance with the relevant guidelines.
5. It does not concern a medicinal product containing a biological active substance.
6. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.
7. Relevant stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least one pilot scale or industrial scale batch and at least three months' stability data are at the disposal of the applicant. Assurance is given that these studies will be finalised and that the data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).

Documentation

1. Amended section Part IIB or equivalent in the CTD format.
2. Batch analysis data (in a comparative tabulated format) on a minimum of one production batch manufactured to both the currently approved and the proposed sizes. Batch data on the next two full production batches should be made available upon request and reported by the marketing authorisation holder if outside specifications (with proposed action).
3. Copy of approved release and end-of-shelf life specifications.
4. The batch numbers (≥3) used in the validation study should be indicated or validation protocol (scheme) be submitted.
5. The batch numbers of batches used in the stability studies should be indicated.

33	Minor change in the manufacture of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Conditions

1. The overall manufacturing principle remains the same.
2. The new process must lead to an identical product regarding all aspects of quality, safety and efficacy.
3. The medicinal product does not contain a biological active substance.
4. In case of a change in the sterilisation process, the change is to a standard pharmacopoeial cycle only.
5. Relevant stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least one pilot scale or industrial scale batch and at least three months' stability data are at the disposal of the applicant. Assurance is given that these studies will be finalised and that the data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).

Documentation

1. Amended section Part IIB or equivalent in the CTD format.
2. For semi-solid and liquid products in which the active substance is present in non-dissolved form: appropriate validation of the change including microscopic imaging of particles to check for visible changes in morphology; comparative size distribution data by an appropriate method.
3. For solid dosage forms: dissolution profile data of one representative production batch and comparative data of the last three batches from the previous process; data on the next two full production batches should be available on request or reported if outside specification (with proposed action). For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.
4. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*.
5. In case of a change to the sterilisation process, validation data should be provided.
6. Copy of approved release and end-of-shelf life specifications.
7. Batch analysis data (in a comparative tabulated format) on a minimum of one batch manufactured to both the currently approved and the proposed process. Batch data on the next two full production batches should be made available upon request and reported by the marketing authorisation holder if outside specification (with proposed action).
8. The batch numbers of batches used in the stability studies should be indicated.

34	Change in the colouring system or the flavouring system currently used in the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Reduction or deletion of one or more components of the			
	1. colouring system	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
	2. flavouring system	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
b)	Increase, addition or replacement of one or more components of			
	1. colouring system	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
	2. flavouring system	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB

Conditions

1. No change in functional characteristics of the pharmaceutical form e.g. disintegration time, dissolution profile.
2. Any minor adjustment to the formulation to maintain the total weight should be made by an excipient which currently makes up a major part of the finished product formulation.
3. The finished product specification has only been updated in respect of appearance/odour/taste and if relevant, deletion or addition of an identification test.
4. Stability studies (long-term and accelerated) in accordance with relevant guidelines have been started with at least two pilot scale or industrial scale batches and at least three months' satisfactory stability data are at the disposal of the applicant and assurance that these studies will be finalised. Data shall be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specification at the end of the approved shelf life (with proposed action). In addition, where relevant, photo-stability testing should be performed.
5. Any new proposed components must comply with the relevant Directives (e.g. Council Directive 78/25/EEC (OJ L 229, 15.8.1978, p. 63) as amended for colourants and Directive 88/388/EEC for flavours).
6. Any new component does not include the use of materials of human or animal origin for which assessment is required of viral safety data or compliance with the current Note For Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products.
7. Biological veterinary medicinal products for oral use for which the colouring or flavouring agent is important for the uptake by target animal species are excluded.

Documentation

1. Amended pages of Part II A, II B, II C2, II E1 or equivalent in the CTD format (including identification method for any new colorant, where relevant) and IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format (if appropriate, where the end of shelf life specifications have been updated).
2. The batch numbers of the batches used in the stability studies should be indicated.
3. Sample of the new product, where applicable (see Notice to Applicants Requirements for samples in the Member States).
4. Either a European Pharmacopoeia certificate of suitability for any new component of animal susceptible to TSE risk or where applicable, documentary evidence that the specific source of the TSE risk material has been previously assessed by the competent authority and shown to comply with the scope of the current *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products*. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use.
   For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant).
   For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.
5. Data to demonstrate that the new excipient does not interfere with the finished product specification test methods, if appropriate.

35	Change in coating weight of tablets or change in weight of capsule shells	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Immediate release oral pharmaceutical forms	1, 3, 4	1, 4	IA
b)	Gastro-resistant, modified or prolonged release pharmaceutical forms	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1. The dissolution profile of the new product determined on a minimum of two pilot scale batches, is comparable to the old one. For herbal medicinal products where dissolution testing may not be feasible, the disintegration time of the new product is comparable to the old one.
2. The coating is not a critical factor for the release mechanism.
3. The finished product specification has only been updated in respect of weight and dimensions, if applicable.
4. Stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least two pilot scale or industrial scale batches and at least three months' satisfactory stability data are at the disposal of the applicant and assurance that these studies will be finalised. Data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).

Documentation

1. Amended pages of Part IIA, IIB and IIF1 (old Part IIE1) or equivalent in the CTD format.
2. Comparative dissolution profile data of at least two pilot scale batches of the new formulation and two production batches of the current formulation (no significant differences regarding comparability cf *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, Annex II; the principles contained in this note for guidance for medicinal products for human use should still be taken into account for veterinary medicinal products if relevant). For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.
3. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*.
4. The batch numbers of the batches used in the stability studies should be indicated.

36	Change in shape or dimensions of the container or closure	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Sterile pharmaceutical forms and biological medicinal products**	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
b)	**Other pharmaceutical forms**	1, 2, 3	1, 2, 3	IA

Conditions

1. No change in the qualitative or quantitative composition of the container.
2. The change does not concern a fundamental part of the packaging material, which affect the delivery, use, safety or stability of the finished product.
3. In case of a change in the headspace or a change in the surface/volume ratio, stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least two pilot scale (three for biological medicinal products) or industrial scale batches and at least three months' (six months for biological medicinal products) stability data are at the disposal of the applicant. Assurance is given that these studies will be finalised and that data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).

Documentation

1. Amended section of Part IIC or equivalent in the CTD format (including description, detailed drawing and composition of the container or closure material).
2. The batch numbers of the batches used in the stability studies should be indicated, where applicable.
3. Samples of the new container/closure where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).

37 Change in the specification of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Tightening of specification limits	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Addition of a new test parameter	2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments to review specification limits (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).
2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.
3. Any change should be within the range of currently approved limits.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.
5. The test procedure does not apply to a biological active substance or biological excipient in the medicinal product.

Documentation

1. Amendment to relevant section of Part IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format.
2. Comparative table of current and proposed specifications.
3. Details of any new analytical method and validation data.
4. Batch analysis data on two production batches of the finished product for all tests in the new specification.

38	Change in test procedure of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Minor change to an approved test procedure**	1, 2, 3, 4, 5	1	IA
b)	**Minor change to an approved test procedure for biological active substance or biological excipient**	1, 2, 3, 4	1, 2	IB
b)	**Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure**	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Conditions

1. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method).
2. Appropriate (re-)validation studies have been performed in accordance with the relevant guidelines.
3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.
5. The test procedure does not apply to a biological active substance or biological excipient in the medicinal product.

Documentation

1. Amended section Part IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format, which includes a description of the analytical methodology, a summary of validation data, revised specifications for impurities (if applicable); amendment to relevant sections of Part IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format (if applicable).
2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.

39	Change or addition of imprints, bossing or other markings (except scoring/break lines) on tablets or printing on capsules, including replacement, or addition of inks used for product marking	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1, 2	1, 2	IA

Conditions

1. Finished product release and end of shelf life specifications have not been changed (except for appearance).
2. Any ink must comply with the relevant pharmaceutical legislation.

Documentation

1. Amendment to relevant sections of Part IIA, IIC (in case of new ink), IID and IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format (including a detailed drawing or written description of the current and new appearance).
2. Samples of the finished product where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).

40	Change of dimensions of tablets, capsules, suppositories or pessaries without change in qualitative or quantitative composition and mean mass	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Gastro-resistant, modified or prolonged release pharmaceutical forms and scored tablets	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IB
b)	All other tablets, capsules, suppositories and pessaries	1, 2	1, 4	IA

Conditions

1. The dissolution profile of the reformulated product is comparable to the old one. For herbal medicinal products, where dissolution testing may not be feasible, the disintegration time of the new product compared to the old one.
2. Release and end of shelf-life specifications of the product have not been changed (except for dimensions).

Documentation

1. Amendments to the relevant sections of parts IIB and IIF1 (old Part IIE1) (including a detailed drawing of the current and proposed situation).
2. Comparative dissolution data on at least one pilot batch of the current and proposed dimensions (no significant differences regarding comparability cf *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, Annex II; the principles contained in this note for guidance for medicinal products for human use should still be taken into account for veterinary medicinal products, if relevant). For herbal medicinal product comparative disintegration data may be acceptable.
3. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*.
4. Samples of the finished product where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).
5. Where applicable, data on breakability test of tablets at release must be given and commitment to submit data on breakability at the end of shelf life.

41	Change in pack size of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack**			
1.	**Change within the range of the currently approved pack sizes**	1, 2	1, 3	IA
2.	**Change outside the range of the currently approved pack sizes**	1, 2	1, 2, 3	IB
b)	**Change in the fill weight/fill volume of non-parenteral multi-dose products**	1, 2	1, 2, 3	IB

Conditions

1. New pack size should be consistent with the posology and treatment duration as approved in the summary of product characteristics.
2. The primary packaging material remains the same.

Documentation

1. Amendments to the relevant sections of parts IIA, IIC and IIF (old Part IIE).
2. Justification for the new pack-size, showing that the new size is consistent with the dosage regimen and duration of use as approved in the summary of product characteristics.
3. Declaration that stability studies will be conducted in accordance with the relevant guidelines for products where stability parameters could be affected. Data to be reported only if outside specifications (with proposed action).

42	Change in:	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**the shelf life of the finished product**			
1.	**As packaged for sale**	1, 2, 3	1, 2	IB
2.	**After first opening**	1, 2	1, 2	IB
3.	**After dilution or reconstitution**	1, 2	1, 2	IB
b)	**the storage conditions of the finished product or the diluted/reconstituted product**	1, 2, 4	1, 2	IB

Conditions

1. Stability studies have been done to the currently approved protocol. The studies must show that the agreed relevant specifications are still met.
2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.
3. The shelf life does not exceed five years.
4. The product is not a biological medicinal product.

Documentation

1. Amendment to relevant sections of Part IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format must contain results of appropriate real time stability studies (covering the entire shelf life) conducted in accordance with the relevant stability guidelines on at least two production scale batches[1] of the finished product in the authorised packaging material and/or after first opening or reconstitution, as appropriate; where applicable, results of appropriate microbiological testing should be included.

[1] Pilot scale batches can be accepted with a commitment to verify the shelflife of production scale batches.

2	Copy of approved end of shelf life finished product specification and where applicable, specifications after dilution/reconstitution or first opening.

43	Addition or replacement or deletion of a measuring or administration device not being an integrated part of the primary packaging (spacer devices for metered dose inhalers are excluded)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Medicinal products for human use			
	1. Addition or replacement	1, 2	1, 2, 4	IA
	2. Deletion	3		IB
b)	Veterinary medicinal products	1, 2	1, 3, 4	IB

Conditions

1. The proposed measuring device must accurately deliver the required dose for the product concerned in line with the approved posology and results of such studies should be available.
2. The new device is compatible with the medicinal product.
3. The medicinal product can still be accurately delivered.

Documentation

1. Amended sections of Part IIA and Part IIC or equivalent in the CTD format (including description, detailed drawing and composition of the device material and supplier where appropriate).
2. Proof of CE marking.
3. Reference to CE marking for device, where applicable, or data to demonstrate accuracy, precision and compatibility of the device if no CE marking is available.
4. Samples of the new device where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).

44	Change in specification of a measuring or administration device for veterinary medicinal products	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Tightening of specification limits	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	Addition of a new test parameter	2, 4	1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments to review specification limits (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).
2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.
3. Any change should be within the range of currently approved limits.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.

Documentation

1. Amendment of relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.
2. Comparative table of current and proposed specifications.
3. Details of any new analytical method and summary of validation data.
4. Batch analysis data on two production batches for all tests in the new specification.

45	Change in test procedure of a measuring or administration device for veterinary medicinal products	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	**Minor change to an approved test procedure**	1, 2, 3	1	IA
b)	**Other changes to a test procedure, including replacement of approved test procedure by new test procedure**	2, 3, 4	1, 2	IB

Conditions

1. The new or updated test procedure is demonstrated to be at least equivalent to the former test procedure.
2. Appropriate (re-)validation studies have been performed in accordance with the relevant guidelines.
3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.
4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.

Documentation

1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format which includes a description of the analytical methodology and a summary of validation data.
2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.

46	**Change in the summary of product characteristics of an essentially similar product following a Commission Decision for a referral for an original medicinal product in accordance with Article 30 of Directive 2001/83/EC or Article 34 of Directive 2001/82/EC (for Mutual Recognition Procedure only, Regulation 1084/2003)**	**Conditions to be fulfilled**	**Documentation to be supplied**	**Procedure type**
		1, 2	1	IB

Conditions

1. The proposed summary of product characteristics is identical for the concerned sections to that annexed to the Commission Decision on the referral procedure for the original product.
2. The application is submitted within 90 days after the publication of the Commission Decision.

Documentation

1. A copy of the summary of product characteristics attached to the Commission Decision on the relevant referral procedure.

46	**Change in the summary of product characteristics, labelling and package leaflet/insert as a consequence of a final opinion in the context of a referral procedure in accordance with Articles 31 and 32 of Directive 2001/83/EC or Articles 35 and 36 of Directive 2001/82/EC (for Centralised Procedure only, Regulation 1085/2003)**	**Conditions to be fulfilled**	**Documentation to be supplied**	**Procedure type**
		1	1, 2	IB

Conditions

1. The variation only concerns the introduction of changes to the summary of product characteristics, labelling and package leaflet/insert in order to take account of a scientific opinion delivered in the context of a referral in accordance with Articles 31 and 32 of Directive 2001/83/EC or Articles 35 and 36 of Directive 2001/82/EC.

Documentation

1. Copy of the letter from EMEA/CXMP informing the marketing authorisation holder about the scientific opinion of CXMP and requesting specific changes to the summary of product characteristics, labelling and package leaflet/insert resulting from the opinion.
2. Letter of undertaking, if requested by EMEA/CXMP.

47	**Deletion of:** **(for Centralised Procedure only, Regulation 1085/2003)**	**Conditions to be fulfilled**	**Documentation to be supplied**	**Procedure type**
a)	**a pharmaceutical form**	1	1,2	IA
b)	**a strength**	1	1,2	IA
c)	**a pack-size(s)**	1	1,2	IA

Conditions

1. The remaining product presentation(s) must be adequate for the dosing instructions and treatment duration as mentioned in the summary of product characteristics.

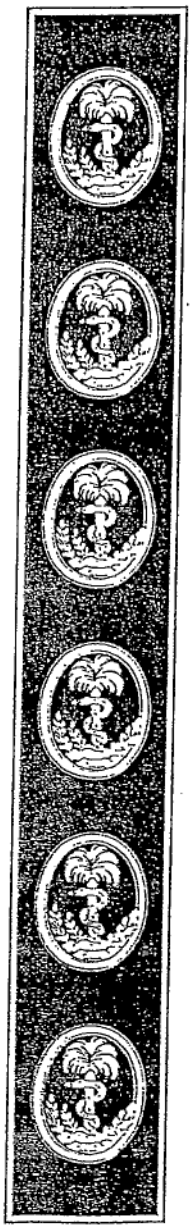
Documentation

1. Reason for deletion of the pharmaceutical form, strength and/or pack-size(s) and declaration that no safety concerns exist for the product.
2. Declaration that the remaining product presentation(s) are adequate for the dosing instructions and treatment duration as mentioned in the summary of product characteristics.

SERMENT DES APOTHICAIRES

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

MINET Audrey - « Le médicament générique : de son environnement au lancement d'une spécialité »
Th.D. : Pharm. : Grenoble: 2007 – 167 p.

On parle beaucoup de médicaments génériques, ces copies de médicaments tombés dans le domaine public. Il suffit de lire la presse ou d'écouter les médias, mais de quoi s'agit-il vraiment ?
Le thème du lancement d'une spécialité générique est abordé en deux parties : l'environnement du médicament générique est exposé dans une première partie, en définissant tout d'abord la notion de médicament générique et la notion de bioéquivalence, et en décrivant le dossier d'AMM d'une spécialité générique, sa dénomination ainsi que la notion de protection industrielle. Le contexte économique du marché des médicaments génériques et l'aspect de la sous-traitance, incontournables pour un laboratoire de médicament générique sont également abordés dans cette première partie.
Dans la deuxième partie est présenté un exemple de mise sur le marché d'une spécialité générique au sein du département affaires industrielles d'un laboratoire de médicament générique. Cet exemple retrace les étapes du processus précédant la mise sur le marché d'un médicament générique : la procuration du dossier d'AMM et l'évaluation de ses données par le coordinateur du lancement, la phase d'appel d'offre avec l'étude de faisabilité industrielle chez les sous-traitants, la phase préparatoire et documentaire avec la rédaction d'un cahier des charges puis la fabrication des lots commerciaux et la rédaction de la variation du dossier d'AMM enregistrant le transfert de site de fabrication.

MOTS CLES :

MEDICAMENT GENERIQUE
LANCEMENT
TRANSFERT
SOUS-TRAITANCE

JURY :
Président : Monsieur le Professeur Aziz BAKRI
Membres : Madame Karine BOUCHE
Mademoiselle Nathalie DROPSY

DATE DE SOUTENANCE :
23 novembre 2007

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE