



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Inspectorate and Companies Department

Saint-Denis, 03 JAN. 2007

Clinical trials inspection unit

Person in charge of the dossier : Olivier Le Blaye
Telephone: +33.1.55.87.40.19
Fax: +33.1.55.87.40.12
e-mail: olivier.leblaye@afssaps.sante.fr

Dear Sir,

As part of the control of the conduct and data of a bioequivalence trial entitled "An open label, randomised, two treatment, two sequence, two period, cross-over, single-dose comparative oral bioavailability study of Mirtazapine 30 mg tablets (test) of Aurobindo Pharma Ltd., India and Zispin (reference) of N.V. Organon, Oss, Netherlands in 24 healthy, adult, male, human subjects under fasting conditions" (Study No. Mtz-01/03), Mr. Olivier Le Blaye, inspector from the French Health Products Safety Agency, and Mr. Alexander Hönel, inspector from the Austrian Competent Authorities, conducted on 30 January - 02 February 2006 an inspection at your facilities.

Please find enclosed a certified copy of the final inspection report. The original report is being kept by the Inspectorate and Companies Department of Afssaps.

Yours faithfully,

Le Directeur
de l'Inspection et des Établissements
Laurent
Laurent MOCHÉ

Dr A.T. Bapuji
APL Research Center
313, Bachupally
Quthubullapur Mandal
Hyderabad-500072
India

afssaps



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Direction de l'inspection
et des établissements**

Saint-Denis, le **22 DEC. 2006**

Unité d'inspection des essais cliniques

Personne chargée du dossier : O. Le Blaye
Tél : +33.1.55.87.40.19

RAPPORT D'INSPECTION

Réponse des inspecteurs aux observations de monsieur Sivakumaran

Titre de l'essai inspecté :

An open label, randomised, two treatment, two sequence, two period, cross-over, single-dose comparative oral bioavailability study of Mirtazapine 30 mg tablets (test) of Aurobindo Pharma Ltd., India and Zispin (reference) of N.V. Organon, Oss, Netherlands in 24 healthy, adult, male, human subjects under fasting conditions
(Study No. Mtz-01/03)

30 janvier - 02 février 2006

APL Research Centre

**Clinical Pharmacology Department
Mirra Multi-speciality Hospital
Plots No. 33 to 35
Alluri Sitaramaraju Nagar, Opp. J.P.Nagar Colony,
Miyapur, Hyderabad-500050**

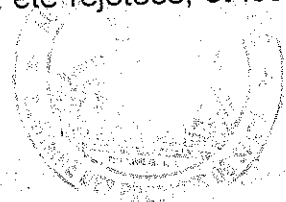
et

**313, Bachupally
Quthubullapur Mandal
Hyderabad-500072
Inde**



Les observations formulées par monsieur Sivakumaran le 02 novembre 2006 en réponse au rapport d'inspection du 21 septembre 2006 appellent les réponses suivantes :

- * **E1** (insuffisances de la documentation relative au conditionnement des médicaments expérimentaux) : écart maintenu pour l'essai inspecté ; il est pris note des mesures adoptées pour les futurs essais et formalisées dans une nouvelle version de la procédure opératoire standardisée.
- * **R1** (identité du médicament non mentionnée sur la contre-étiquette collée dans un formulaire au moment de l'administration) : remarque maintenue pour l'essai inspecté ; il est noté que cette identité figure sur les étiquettes depuis la fin du mois de mars 2005.
- * **E2** (absence de documentation du recueil du consentement préalablement à tout acte pratiqué dans le cadre de l'essai, pour une partie des sujets) : écart maintenu. Le formulaire de recueil du consentement initialement signé par les sujets avant la visite générale de sélection n'a pas été présenté aux inspecteurs pendant l'inspection.
- * **E3** (doutes sur l'authenticité d'une partie des électrocardiogrammes) : écart maintenu pour l'essai inspecté. Il est pris note des mesures adoptées après l'essai inspecté et en particulier de l'utilisation d'un nouvel appareil pour l'enregistrement des électrocardiogrammes, permettant l'impression automatique de la date et de l'heure sur le tracé de l'électrocardiogramme.
- * **E4** (absence d'enregistrement dans les documents sources du numéro des pipettes utilisées pendant une partie de l'essai) : écart maintenu pour l'essai inspecté. Des mesures correctives avaient été prises après l'essai inspecté et avant l'inspection et avaient été présentées aux inspecteurs lors de l'inspection.
- * **E5** (changement de numérotation des pipettes avec réattribution de numéros à des pipettes différentes) : écart maintenu pour l'essai inspecté. Il est pris note du fait que les numéros des pipettes sont désormais attribués de manière séquentielle sans réattribution de numéro.
- * **E6** (erreur lors du contrôle des pipettes, correction de masse volumique de l'eau en fonction de la température ambiante effectuée de manière incorrecte) : écart maintenu pour l'essai inspecté ; les inspecteurs avaient noté que l'erreur avait été corrigée après l'essai et avant l'inspection et qu'elle n'avait pas eu de conséquence pour l'essai inspecté.
- * **E7** (erreur de report de données), **E9** (déviation à une procédure opératoire standardisée) : observations acceptées par APL Research Centre.
- * **E8** (informations manquantes dans le rapport de l'essai), **E10** (pas d'impression des données avant exclusion d'un échantillon de calibration) : écarts maintenus pour l'essai inspecté ; il est pris note des engagements d'APL Research Centre pour de futurs essais.
- * **E11** (absence d'étude de l'effet de l'anticoagulant dans le rapport de validation soumis à l'Afssaps) : une copie du rapport de validation complémentaire a été remise aux inspecteurs lors de l'inspection. Il est pris note de la modification de la procédure opératoire standardisée afin d'inclure l'étude de cet effet lors de la validation de méthodes de dosage.
- * **E12** (séries de dosages rejetées non mentionnées dans le rapport de l'essai) : écart maintenu pour l'essai inspecté. Il est pris note des engagements d'APL Research Centre pour de futurs essais. Il n'est pas nécessaire de faire figurer dans le rapport de validation les résultats détaillés des séries de dosages rejetées ; en revanche le fait que des séries ont été rejetées, et les raisons de ces rejets, devraient figurer dans le rapport de validation.



* **E13, E14** (exclusion des calculs d'une partie des résultats obtenus) : écart maintenu pour l'essai inspecté ; les inspecteurs notent que tous les résultats obtenus lors de séries validées sont désormais pris en compte pour les calculs.

* **E15** (séries de dosages comportant des échantillons préparés de manière indépendante, acceptation des résultats effectuée de manière globale) : écart maintenu pour l'essai inspecté. Selon la documentation présentée aux inspecteurs l'ensemble des échantillons de chaque série de dosages n'a pas été préparé simultanément mais au cours d'opérations clairement séparées dans le temps. Il est pris note que comme précisé aux inspecteurs lors de l'inspection, l'ensemble des échantillons d'une série de dosages est maintenant préparé au cours d'une seule série d'opérations.

* **E16** (dysfonctionnement du logiciel Analyst 1.3) : écart maintenu pour l'essai inspecté ; ce dysfonctionnement semble cependant peu fréquent et son impact sur la concentration calculée semble limité. Les inspecteurs notent que la version du logiciel actuellement utilisée par APL Research Centre (Analyst 1.4) ne présente pas ce dysfonctionnement.

* **E17** (analyse statistique conduite sur 22 des 24 sujets de l'essai seulement) : il est pris note des mesures correctives adoptées. Une nouvelle analyse statistique avait été effectuée à la demande des inspecteurs et ne remettait pas en cause la démonstration de la bioéquivalence des deux médicaments.

Les observations E3, E12, E13 et E14, d'importance majeure, seront transmises à la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques de l'Afssaps.

Olivier LE BLAYE



Inspecteur de l'Afssaps



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Inspection and Companies
Division**

Saint-Denis,

Clinical Trial Inspection Unit

Person responsible for the file: O. Le Blaye
Phone: +33.1.55.87.40.19

INSPECTION REPORT

Response from the inspectors to the observations of Mr. Sivakumaran

Title of trial inspected:

An open label, randomised, two treatment, two sequence, two period, cross-over, single-dose comparative oral bioavailability study of Mirtazapine 30 mg tablets (test) of Aurobindo Pharma Ltd., India and Zispin (reference) of N.V. Organon, Oss, Netherlands in 24 healthy, adult, male, human subjects under fasting conditions
(Study No. Mtz-01/03)

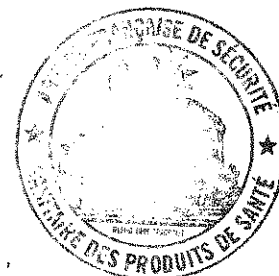
30 January - 02 February 2006

APL Research Centre

**Clinical Pharmacology Department
Mirra Multi-Speciality Hospital
Plots No. 33 to 35
Alluri Sitaramaraju Nagar, Opp. J.P.Nagar Colony,
Miyapur, Hyderabad-500050**

and

**313, Bachupally
Quthubullapur Mandal
Hyderabad-500072
India**



The observations made on 02 November 2006 by Mr. Sivakumaran in response to the inspection report dated 21 September 2006 call for the following response:

- * **D1** (insufficiencies in the documentation relating to the packaging of investigational medicinal products): deviation maintained for the trial inspected; the measures taken for future trials and formalised in a revised version of the standard operating procedure are noted.
- * **R1** (identity of the product not mentioned in the additional label stuck on a form at the time of administration): remark maintained for the trial inspected; it is noted that this identity is mentioned on the labels since end of March 2005.
- * **D2** (lack of documentation of subjects' consent prior to any act performed within the context of the trial, for part of the subjects): deviation maintained. The informed consent form initially signed by the subjects before the general screening visit was not shown to the inspectors during the inspection.
- * **D3** (doubts on the authenticity of part of the electrocardiograms): deviation maintained for the trial inspected. Note is taken of the measures adopted after the trial inspected and particularly of the use of a new ECG machine, with an automatic printout of the acquisition date and time on the ECG.
- * **D4** (lack of documentation in the raw data of the identification number of the pipettes used during part of the trial): deviation maintained for the trial inspected. Corrective measures had been taken after the trial inspected and before the inspection and were explained to the inspectors during the inspection.
- * **D5** (modification of the identification number of the pipettes, re-assigning numbers to different pipettes): deviation maintained for the trial inspected. It is noted that identification numbers are now assigned sequentially and that numbers are not re-assigned.
- * **D6** (mistake during pipette control, correction for water volumetric mass depending on room temperature performed incorrectly): deviation maintained for the trial inspected; the inspectors had noted that the mistake had been corrected after the trial and before the inspection and that it had no consequences for the trial inspected.
- * **D7** (mistake in data reporting), **D9** (deviation from a standard operating procedure): observations acknowledged by APL Research Centre.
- * **D8** (missing information in the trial report), **D10** (no printout of the data before the exclusion of a calibration sample): deviations maintained for the trial inspected; commitments for future trials are noted.
- * **D11** (no study of the effect of the anticoagulant in the validation report submitted to Afssaps): a copy of the addendum to the validation report was given to the inspectors during the inspection. The modification of the standard operating procedure to include this study in the method validation is noted.
- * **D12** (rejected runs not mentioned in the trial report): deviation maintained for the trial inspected. Commitments for future trials are noted. It is not necessary to report in the validation report the detailed results of rejected runs; however the fact that some runs were rejected, and the reasons thereof, should be mentioned in the validation report.



* **D13, D14** (exclusion from the calculations of part of the results obtained): deviation maintained for the trial inspected; the inspectors note that all results obtained during validated runs are now taken into consideration for the calculations.

* **D15** (analytical runs comprised of samples prepared independently, global acceptance of the results): deviation maintained for the trial inspected. According to the documentation shown to the inspectors all samples in each analytical run were not prepared simultaneously but during clearly time-separated series of operations. It is noted that as explained to the inspectors during the inspection, all samples in a run are now prepared during a single series of operations.

* **D16** (bug in Analyst 1.3 software): deviation maintained for the trial inspected; however the frequency of the problem and its impact on the calculated concentration seem to be limited. The inspectors note that the version of the software currently used by APL Research Centre (Analyst 1.4) is not affected by this bug.

* **D17** (statistical analysis performed on 22 of the 24 subjects only): corrective measures taken are noted. A revised statistical analysis had been performed upon request from the inspectors and did not question the demonstration of the bioequivalence of the two products.

Observations D3, D12, D13 and D14, of a major importance, will be transmitted to the Medicinal and Biological Products Evaluation Department of Afssaps.

Olivier LE BLAYE

Afssaps Inspector

