



13 Rue Lavoisier 92023 Nanterre Cedex
Tél : 01 46 69 13 13
Fax : 01 46 69 15 03

PROMOTEUR : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Pharmacien en charge de l'essai clinique : Mme Blandine LEHMANN
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 15 17
Fax : 01 46 69 14 09
email : blandise.lehmann@aphp.fr

Chefs de projets en charge de l'essai clinique :
Mme Marine MESTRESSAT DIT CASSOU
Tél : 01 46 69 15 94
email : marine.mestressatditcassou@aphp.fr
Mme Myriem TOUHAMI-CARRIER
Tél : 01 46 69 95 34
email : myriem.carrier@aphp.fr

CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES

PARTICULIERES (C.C.T.P.)

Consultation N° : 110.24-06.DRCI

Marché à Procédure adaptée

OBJET : Fourniture du médicament expérimental « placebo » de mélatonine 2mg LP Arrow pour l'essai clinique COMBICHRONOS mené en double insu et promu par l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris)

Le présent Cahier des Clauses Techniques Particulières (C.C.T.P) est associé au Cahier des Clauses Administratives Particulières (C.C.A.P).

I. OBJET DU MARCHÉ

Le marché porte sur la fourniture de médicament expérimental « placebo » pour l'essai clinique COMBICHRONOS (essai en double insu) défini selon les spécifications techniques suivantes :

Blisters neutres, blancs opaques identiques à ceux de la spécialité commerciale Mélatonine ARROW® 2 mg LP :

- dimensions du blister,
- couleur et aspect,
- alvéoles (dimensions, forme, positionnement sur le blister),
- sans impression sur l'aluminium,
- ni pré découpe,

contenant 10 comprimés non pelliculés placebo de Mélatonine ARROW® 2 mg.

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris est un établissement public de santé.

Prestations demandées (devant être estimées) :

Fabrication de comprimés de placebo non pelliculé blanc identiques à ceux de la spécialité commerciale Mélatonine ARROW® 2 mg LP, et mise sous blisters neutres strictement identiques aux blisters de l'actif contenant 10 comprimés, sur la base d'une formule déjà développée **de péremption minimale 48 mois ou idéalement 60 mois**.

Une **seule campagne** d'un lot unique est demandée pour cette étude.

L'ensemble du lot fabriqué sera fourni **en une seule livraison au donneur d'ordre**

A. RESUME DE L'ESSAI

- Mélatonine 2 mg LP contre placebo
- **Essai clinique** multicentrique randomisé en double-aveugle contrôlé contre placebo

B. CONTRAINTES PARTICULIERES

Etant donné la possibilité de ne réaliser **qu'une campagne unique** de fabrication une attention particulière sera donnée à la stabilité du placebo proposé (**a minima 48 mois et idéalement 60 mois**).

Compte tenu de la nature de l'actif (sensibilité à la lumière), il ne sera pas possible de procéder au déconditionnement de Mélatonine ARROW® 2 mg. Les blisters commerciaux d'actif et les blisters neutres de placebo fabriqués par le Titulaire seront mis sous blisters cartes par le donneur d'ordre.

BILAN CONTRAINTES PARTICULIÈRES

Les blisters neutres de placebo devront présenter les caractéristiques suivantes :

Mêmes dimensions que ceux de l'actif, taille et forme des alvéoles (couleur, aspect, dimensions, forme, positionnement sur le blister des blisters de placebo (P) à ceux d'actif (A) **est essentielle pour le respect de l'insu.**

10 alvéoles de même taille, forme et positionnement que celles contenant les comprimés d'actifs.

Les blisters actifs et placebo seront ensuite masqués en blisters-cartes par le donneur d'ordre.

Pour plus de précisions, merci de vous référer au paragraphe II. A.3 conditionnement primaire de ce document.

Le délai de mise en œuvre (prévisionnel pour le premier trimestre 2025) sera pris en compte pour le choix du Titulaire (se référer au cadre de réponse technique).

C. BESOINS QUANTITATIFS DE L'ESSAI CLINIQUE

Produit	Nombre total de comprimés placebo à <u>fabriquer</u>	Besoin clinique : nombre de blisters* neutres blanc opaques de 10 comprimés non pelliculés de placebo de Mélatonine ARROW® 2 mg <u>à livrer</u> au donneur d'ordre (1)
Placebo	A évaluer par le candidat(**)	2000 blisters opaques*

* Blisters neutre blanc **opaques strictement identiques** à ceux de la spécialité commerciale Mélatonine ARROW® 2 mg :

- dimensions du blister,
- couleur et aspect,
- alvéoles (dimensions, forme, positionnement sur le blister),
- sans impression sur l'aluminium,
- ni pré découpe,

Les quantités à livrer au donneur d'ordre indiquées (1) correspondent aux besoins cliniques uniquement, elles n'intègrent pas :

- les pertes prévisibles pour la fabrication/conditionnement,
- les besoins liés aux échantillothèques (dont produits vrac destinés au promoteur),
- les quantités dont le candidat a besoin pour réaliser les contrôles libératoires.

**** Ces quantités sont à ajuster par le candidat dans le cadre de réponse technique et l'annexe financière. Le candidat devra estimer et indiquer ainsi au donneur d'ordre les quantités totales nécessaires (intégrant pertes, contrôles, échantillothèques...).**

Ces éléments seront pris en compte pour la notation technique de l'offre ainsi que le délai de mise en œuvre

II. RESPONSABILITES DU TITULAIRE FACE AUX PRESTATIONS

L'ensemble des prestations sera effectué selon les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Distribution en vigueur.

Il est à noter qu'au cours de l'ensemble des étapes de fabrication, l'objectif du Titulaire sera de **maintenir un aspect visuel identique** entre le placebo et l'actif, tant au niveau de la forme galénique que du conditionnement (à l'exception des impressions sur l'aluminium, et pré découpes).

Toute autre différence observée devra impérativement être validée par le donneur d'ordre.

Par ailleurs, le numéro de lot sera attribué par le Titulaire. Il devra être clairement identifié et différencié dans tous les documents (dossier de lot, bulletin d'analyses...), sur le bordereau de livraison et sur les conditionnements livrés.

A. **PRESTATIONS CONCERNANT LE PLACEBO**

1. **Achat et contrôle des matières premières**

L'**achat**, le **contrôle** et le **stockage** des matières premières utilisées pour la fabrication des comprimés de placebo de Mélatonine ARROW® LP 2mg sont sous la responsabilité du Titulaire.

Ce dernier a la responsabilité de leur origine, qualité, réalisation des contrôles et acceptation (le référentiel minimum est la Pharmacopée Européenne).

2. **Fabrication du placebo**

Fabrication de comprimés placebo non pelliculés d'aspect identique à l'actif – **une seule campagne et en un seul lot**.

La formule du placebo sera établie par le Titulaire ; il devra s'agir d'une formule standard avec des données de stabilité sur **48 mois a minima** à 60 mois idéalement.

Caractéristiques du comprimé de Mélatonine ARROW® 2mg:

- Comprimé non pelliculé
- De couleur blanc
- Rond, biconvexe, lisse sur les deux faces
- Masse d'un comprimé à titre indicatif : 0.172 g
- Épaisseur du comprimé à titre indicatif : 3.41 mm
- A conserver à l'abri de la lumière = Médicament photosensible
- Boite de 3 blisters de 10 comprimés

⇒ Le donneur d'ordre enverra un échantillon d'actif pour les besoins de sa caractérisation lors de l'attribution du marché

Les quantités de placebo à fabriquer pour livraison au donneur d'ordre sont évaluées par le candidat et doivent intégrer les pertes prévisibles pour la fabrication/conditionnement, les quantités dont le candidat aura besoin pour réaliser les contrôles en cours ainsi que les échantillothèques...



Image 1 : Présentation du blister opaque de 10 comprimés de Mélatonine ARROW® 2 mg



Image 2 : Dimension largeur et épaisseur d'un blister opaque de 10 comprimés de Mélatonine ARROW® 2mg

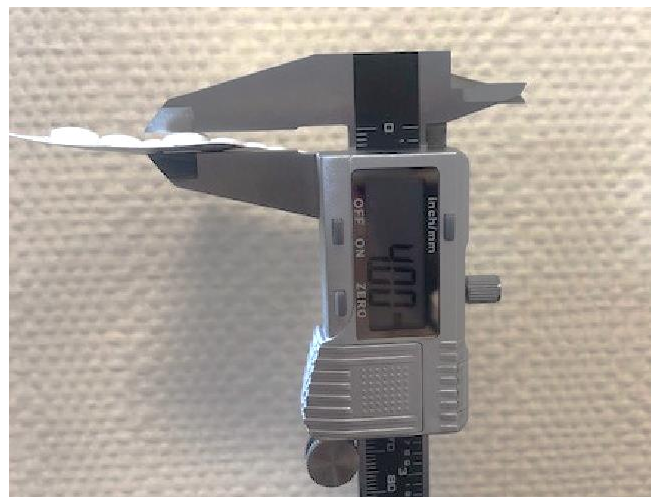




Image 3 : Dimension longueur du blister opaques de 10 comprimés de Mélatonine ARROW 2 mg



Image 4 a, 4b, 4c : Visuel et taille d'un comprimé nu d'actif Mélatonine ARROW 2mg

3. Conditionnement primaire

a) Fourniture des articles de conditionnement

Le Titulaire est responsable de l'**achat, du contrôle et du stockage** de tous les articles de conditionnement.

Ces articles de conditionnement devront être identiques ou présenter *a minima* les mêmes garanties de protection et d'aspect que ceux utilisés pour la spécialité active.

b) Mise sous conditionnement primaire

Le conditionnement primaire sera sous forme de blisters neutres (sans signe distinctif) blancs **opaques** (PVC/PVDC – Aluminium) de 10 comprimés.

Blisters neutres identiques à ceux de la spécialité commerciale Mélatonine ARROW® 2 mg :

- dimensions du blister,
- Couleur, aspect,
- alvéoles (dimensions, forme, positionnement sur le blister),
- sans impression sur l'aluminium,
- **ni pré découpe,**

contenant 10 comprimés non pelliculés placebo de Mélatonine ARROW® 2 mg LP.

B. METHODES DE CONTROLE ET D'ANALYSE DU PLACEBO

Les contrôles réalisés et spécifications appliquées tant en cours de fabrication que sur les produits semi-œuvrés correspondront au minimum aux exigences de la Pharmacopée Européenne en vigueur.

Les contrôles seront effectués par le Titulaire (ou sous sa responsabilité s'il fait appel à un sous-traitant autorisé de son choix mais agréé par le donneur d'ordre selon les spécificités définies dans le CCAP et le règlement de consultation).

Les échantillons de substances de référence éventuellement nécessaires aux contrôles seront achetés par le Titulaire.

1. Analyses physico-chimiques et microbiologiques libératoires des comprimés et blisters Placebo (ref. P.E) :

<i>Essais réalisés selon monographie PE (forme comprimé et voie orale)</i>	
Uniformité de masse 2.9.5	
Désagrégation 2.9.1	
Masse moyenne	
Perte à la dessiccation	
Dureté	
Contrôle qualité microbiologique forme non stérile (voie orale) Recherche E. Coli et Dénombrement (5.1.4)	
<i>Essais nécessaires pour l'essai clinique</i>	
Aspect (couleur, forme, dimension, ...) en lien avec ressemblance au verum	

2. Test de ressemblance

La ressemblance sera contrôlée avant conditionnement et un nouveau test sera réalisé sur les produits conditionnés.

Le test de ressemblance portera sur :

- La ressemblance entre les comprimés d'actif et de placebo (couleur, forme, dimension, etc.),
- la comparaison de la taille du blister d'actif avec la taille du blister de placebo,
- la taille des alvéoles et leur agencement

C. ECHANTILLONNAGE

Tous les prélèvements, contrôles et échantillothèques sont définis et réalisés par le Titulaire conformément aux BPF et aux pharmacopées en vigueur pour chaque lot livré, chaque lot d'articles de conditionnement primaire utilisé, et de produits fabriqués.

Les échantillons prélevés seront représentatifs de l'ensemble des opérations de production et incluront en particulier des prélèvements en début et fin d'opération en plus des prélèvements aléatoires.

Conservation de l'échantillothèque

- Echantillons de référence :

L'échantillothèque des matières premières entrant dans la composition du placebo, des articles de conditionnement primaire sera conservée chez le Titulaire sous sa responsabilité et conservée dans des locaux avec contrôle de température et humidité, pendant au moins deux années suivant l'arrêt de la recherche utilisant ces produits. L'échantillothèque est mise à disposition du donneur d'ordre dans un délai raisonnable.

Aucune destruction ne pourra avoir lieu sans l'accord préalable écrit du donneur d'ordre.

L'échantillothèque des produits vrac, sera envoyée avec les produits au donneur d'ordre, et conservée dans ses locaux avec contrôle de température et d'humidité, pendant au moins deux années suivant l'arrêt de la recherche utilisant ces produits. Les échantillons devront accompagner l'ensemble du lot au cours du transport. Ils seront isolés et clairement identifiés, mais inclus dans le (ou l'un des) contenant(s) du lot de produit vrac, ceci afin que les conditions de transport puissent être considérées comme similaires.

- Echantillons modèle :

L'échantillothèque du produit fini dans son conditionnement final sera conservée par l'EPHP-AGEPS et sera sous sa responsabilité, dans des locaux avec contrôle de température et humidité, pendant au moins deux années suivant l'arrêt de la recherche utilisant ces produits et après rédaction du rapport final de recherche.

D. CERTIFICATION/CONFIRMATION PHARMACEUTIQUE DES UNITES DE TRAITEMENT

Le Titulaire devra certifier conforme le lot de blisters neutres opaques de 10 comprimés de placebo livré.

Le Titulaire indiquera, la péremption disponible sur la formule proposée (en précisant les articles de conditionnement).

Un certificat de confirmation pharmaceutique des blisters neutres de placebo de Mélatonine ARROW® 2 mg précisant le numéro de lot de fabrication et la péremption sera transmis au donneur d'ordre avec le lot.

Ce certificat (incluant le test de ressemblance) détaillera les résultats de chacun des contrôles réalisés et rappellera les spécifications appliquées.

E. DETERMINATION DE LA PEREMPTION

Le Titulaire transmettra les données de stabilité déjà établies sur la formule standard interne permettant de définir une péremption **de 48 mois minimum (idéalement 60 mois)** sous blister PVC-aluminium.

F. STOCKAGE

Pas de stockage des lots produits : envoi au donneur d'ordre après certification, nombre et dimension des palettes : S.O.

Aucun autre stockage ne pourra être imputé au donneur d'ordre sans accord préalable.

G. TRANSPORT/EXPEDITION

La livraison sera assurée par un transporteur choisi par le Titulaire, et sous sa responsabilité, dans le respect des conditions de conservation du produit soit à une température entre 15°C et 25°C.

Les transports seront effectués conformément au chapitre 9 (Transport) des Bonnes pratiques de Distribution.

Les blisters neutres de placebo et les échantillons (isolés et clairement identifiés **accompagnés de leur dossier de lot** feront l'objet d'une livraison dans des conditionnements sous forme de poches scellées numérotées placées dans des cartons, vers :

AGEPS – Département Essais Cliniques– 2^{ème} étage
M. BAGHLI / Mme MASSET
8-10 rue des FOSSES ST MARCEL
75005 Paris.
Tel : 01 46 69 14 02
Fax : 01 46 69 14 09

☞ *Un étiquetage clair sera apposé sur les poches de regroupement et a minima il précisera :*

- Le nom de l'essai : **COMBICHRONOS**
- le numéro de lot réel
- le produit (placebo de Mélatonine ARROW® 2mg LP)
- le numéro de scellé

☞ *Un étiquetage clair sera apposé sur les cartons de regroupement et a minima il précisera :*

- Le nom de l'essai : **COMBICHRONOS**
- le numéro de lot réel
- le produit (placebo de Mélatonine ARROW® 2mg LP)
- le numéro de scellé
- le numéro de carton X/Y

Il est entendu que la livraison au donneur d'ordre ne constitue pas une distribution de médicaments expérimentaux et pourra être faite même en l'absence de l'acceptation du dossier de lot par le donneur d'ordre et du feu vert réglementaire délivré par le promoteur.

H. DESTRUCTION DES EXCEDENTS

Une comptabilité précise des comprimés et des blisters neutres blanc opaque de placebo devra être tenue par le Titulaire.

Les excédents éventuels seront détruits après accord préalable du donneur d'ordre. Ces opérations feront l'objet d'un procès-verbal transmis au donneur d'ordre, ce document précisera les modalités de destruction ainsi que la justification des pertes. Le PV sera transmis au donneur d'ordre sous 2 mois suivant la réception du dossier de lot.

I. DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE

- Dossier du Médicament Expérimental

Le Titulaire fournira la partie qualité pharmaceutique du dossier médicament expérimental placebo .

- Dossier de lot

Le Titulaire s'engage à enregistrer dans un document appelé "dossier de lot", toutes les informations techniques et en particulier la vérification du nettoyage du matériel et du vide de ligne, les conditionnements primaires et les contrôles, au fur et à mesure du déroulement du travail pour permettre a posteriori de :

- confirmer le respect du procédé établi,
- garantir la sécurité pharmaceutique,
- autoriser une enquête approfondie d'Assurance Qualité ou d'Inspection Pharmaceutique.

L'original du dossier de lot sera transmis au donneur d'ordre. Il contiendra, en particulier, le descriptif des mesures mises en œuvre pour garantir l'absence de confusion entre les produits et prévenir le risque de contamination croisée.

Le dossier de lot transmis au donneur d'ordre comportera les bulletins d'analyses et d'acceptation de chacun des constituants (*matières premières, comprimés, articles de conditionnement primaire et produits vrac : blisters opaques de placebo*), précisant les résultats analytiques et microbiologiques, les spécifications. Il comportera aussi les certificats d'alimentarité pour les articles de conditionnement primaire.

Après réception, le donneur d'ordre procédera à une revue des produits et de la documentation afin de vérifier la conformité au cahier des charges et d'accepter le produit livré. Cette acceptation n'interviendra qu'après réponses aux éventuelles questions soulevées.

- Archivage de la documentation

L'original des dossiers de lot et tout autre document relatif à ces opérations resteront dans les archives de la société pendant 5 ans, à la disposition des Autorités Pharmaceutiques dans le cadre d'une inspection. Au-delà de cette période, ces documents seront transmis au donneur d'ordre pour 10 ans d'archivage supplémentaire.

III. RESPONSABILITES DU DONNEUR D'ORDRE

Le donneur d'ordre, devra valider :

- la matrice de dossier de lot de fabrication du placebo / instruction de fabrication
- le récapitulatif des contrôles et spécifications proposées par le Titulaire pour les contrôles en cours des produits vrac

Le donneur d'ordre fournira au Titulaire des boîtes commerciales de mélatonine nécessaire pour la caractérisation de l'actif.

IV. CONTRAINTES GLOBALES ET ENGAGEMENTS GENERAUX

Statuts et autorisations du candidat :

Le détail des conditions sont définis à l'article 2.11 du règlement de consultation.

Le Candidat doit être un établissement pharmaceutique, autorisé par l'ANSM à la fabrication de médicaments expérimentaux et à la réalisation de chacune des opérations pharmaceutiques concernées par l'offre.

Engagements du Candidat

Le Candidat accepte le principe d'Audit du donneur d'ordre sur ses sites de fabrication et/ou de gestion logistique ainsi que les inspections éventuelles des autorités compétentes (ANSM).

Référentiels opposables

Le Titulaire s'engage au respect des principes et des lignes directrices énoncées par les BPF en vigueur en France.

Sous-traitances

Afin d'optimiser les délais, coûts et contraintes, les principales opérations, à savoir : la formule, la fabrication du placebo et sa mise sous blisters neutres devront idéalement être gérés en interne par le Titulaire. Ces opérations pourront, en cas de nécessité, faire l'objet d'une sous-traitance auprès d'un tiers. Si le Titulaire sous-traite une ou plusieurs opération(s), il s'engage à en informer le donneur d'ordre selon les conditions définis au paragraphe « Sous-traitance » du CCAP.

