



7, rue du Fer à Moulin BP 09 - 75221 PARIS CEDEX 05
Tél. : 01.46.69.14.02 / Fax : 01.46.69.14.09

PROMOTEUR : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Chef de projet en charge de l'étude : Loïc FRANQUET
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 92 47
Email : loic.franquet@aphp.fr

CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIERES (C.C.T.P.)

Consultation N° : 110.24-20.DRCI

Marché à Procédure adaptée

OBJET : Fourniture de médicaments expérimentaux pour l'essai clinique en double insu OPIDYS-ALS 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 MARCHE ET PRESTATIONS DEMANDEES

Objet : La présente consultation porte sur la fourniture de médicaments expérimentaux pour l'essai clinique OPIDYS-ALS en double insu promu par l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris)

Titre de l'essai : *"Sustained-release oral morphine to alleviate persistent dyspnea in patients with chronic respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis outside the administration of ventilatory assistance: prospective multicenter randomized, placebo-controlled study, parallel arms"*

Besoins de l'étude :

Prestations demandées (devant être estimées) :

- Fabrication de placebo de MOSCONTIN 10 mg et mise sous blisters neutres de 10 comprimés
- Déconditionnement et reconditionnement de MOSCONTIN 10 mg commercial dans des blisters neutres de 10 comprimés.
- **Variante 1** - Pour la formule du placebo, une variante est prévue :
 - **1a.** Proposition d'une formule placebo standard, déjà développée
- OU**
- **1b.** Développement d'une formule placebo avec fabrication d'un lot pilote (si besoin) sur lequel une étude de stabilité sera menée
- **Variante 2** - Pour la stabilité du placebo, une variante est prévue :
 - **2a.** Certificat assurant la disponibilité de données permettant d'attribuer au placebo une durée de stabilité de 36 mois minimum
- OU**
- **2b.** Proposition d'une étude de stabilité permettant d'obtenir une péremption de 36 mois au minimum
- **Prestation Supplémentaire Eventuelle (PSE) Obligatoire :**
 - **1.** Transmission des données nécessaires à la rédaction du DME placebo par le donneur d'ordre (PSE 1)
 - **2.** Rédaction du DME placebo par le Titulaire (PSE 2)
 - **3.** Fabrication d'une 3^{ème} campagne (PSE 3)

A. RESUME DE L'ESSAI

Etude prospective multicentrique randomisée, contrôlée par placebo avec 2 bras parallèles :

- Nombre de patients : 160 (80 par bras)
- Nombre de centres prévus : 6
- Nombre de pays : 1 (France)
- Durée inclusion : 24 mois
- Durée totale étude : 27 mois

Bras expérimental : morphine LP 10 mg

- 1 comprimé de 10 mg par jour pendant 1 semaine puis
- 2 comprimés de 10 mg par jour pendant 1 semaine puis
- 3 comprimés de 10 mg par jour pendant 10 semaines

Bras comparateur : placebo Morphine LP 10 mg

- 1 comprimé placebo par jour pendant 1 semaine puis

- 2 comprimés placebo par jour pendant 1 semaine puis
- 3 comprimés placebo par jour pendant 10 semaines

B. BESOINS QUANTITATIFS DE L'ETUDE

	Produit	Nombre de boîtes de MOSCONTIN 10 mg LP (<i>spécialité commerciale</i>) à livrer au candidat – à compléter par le candidat	Nombre de comprimés actifs et placebo à fabriquer et/ou à reconditionner – à compléter par le candidat	Nombre de blisters de 10 comprimés à livrer au donneur d'ordre (1)
Fabrication Lots pilotes (si nécessaire)	Placebo		A évaluer par le candidat*	A évaluer par le candidat*
1 ^{ère} campagne	Actif	A évaluer par le candidat*	A évaluer par le candidat*	1 500
	Placebo		A évaluer par le candidat*	1 500
2 ^{ème} campagne	Actif	A évaluer par le candidat*	A évaluer par le candidat*	1 500
	Placebo		A évaluer par le candidat*	1 500
3 ^{ème} campagne (PSE 3)	Actif	A évaluer par le candidat*	A évaluer par le candidat*	1 000
	Placebo		A évaluer par le candidat*	1 000

•Prestation Supplémentaire Eventuelle 3 (PSE 3) Obligatoire :

La prestation de réalisation d'une 3^{ème} campagne fera l'objet d'une prestation supplémentaire éventuelle obligatoire et devra être transmise dans l'offre. Le représentant du pouvoir adjudicateur se laissera la possibilité de la retenir ou pas.

NB : 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 (précisez également l'estimation en %),
- les besoins liés aux échantillothèques (dont produits vrac destinés au promoteur) (précisez également l'estimation en %),
- les quantités dont le candidat a besoin pour réaliser les contrôles libératoires (précisez également l'estimation en %).

***ATTENTION :** Ces quantités sont à compléter dans le cadre de réponse technique et l'annexe financière par le candidat. Le soumissionnaire devra estimer et transmettre au donneur d'ordre les quantités (intégrant pertes, contrôles, échantillothèques...) pour livrer le nombre de blisters indiqués dans le tableau ci-dessus.

Ces éléments seront pris en compte pour la notation technique de l'offre.

Dans le cas de pertes à la fabrication inférieures aux attentes/de rendement supérieur aux attentes, le Titulaire en informera le donneur d'ordre et lui livrera les reliquats conditionnés.

II. RESPONSABILITÉS 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.

A. PRESTATIONS CONCERNANT L'ACTIF

1. Fourniture de l'Actif

• Description des produits réceptionnés

Le **Donneur d'ordre** sera responsable de l'achat des boîtes de 14 comprimés enrobés de MOSCONTIN 10 mg LP.

• Réception des produits

Nombre de réceptions : 1 par campagne

- Chaque livraison ne comportera théoriquement qu'un seul lot.
- Origine : Achetés par le **Donneur d'ordre** sur des lots commerciaux libérés pour la vente sur le territoire national.
- Péréemption estimée à réception : 24 mois

Remarque : un échantillon, une photographie ou une photocopie de l'emballage commercial des actifs (pour la traçabilité des n° de lot et péréemption) sera intégré au dossier de lot.

• Informations produit :

Composition qualitative et quantitative :

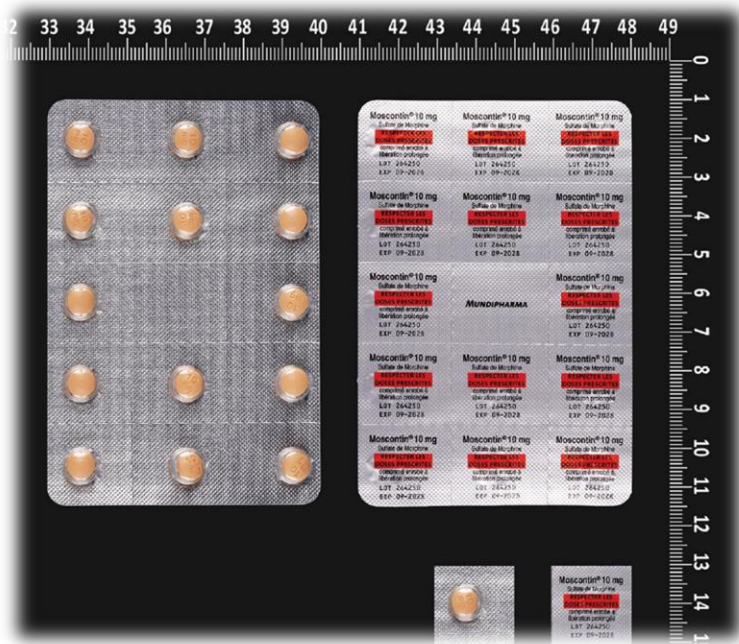
- Sulfate de morphine..... 10 mg
 - Quantité correspondant à morphine base..... 7,5 mg
- Pour un comprimé enrobé à libération prolongée

Liste des excipients

- Lactose anhydre, hydroxyéthylcellulose, alcool cétostéarylique, stéarate de magnésium, talc.
- Enrobage : Opadry 85F270017 brun : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172)

Produit Classé comme stupéfiant

- Comprimé enrobé à libération prolongée
- Masse : 154 mg environ
- Boîtes de 14 comprimés



2. Déconditionnement

Le **Titulaire** déblistera la spécialité **MOSCONTIN 10 mg LP** boîtes de **14 comprimés**.

La température et l'humidité seront enregistrées tout au long de l'étape de déconditionnement. La température devra rester inférieure à 25°C.

Le déconditionnement devra être suivi du reconditionnement dans les meilleurs délais. L'organisation adoptée et les délais envisagés seront à préciser par le candidat dans le cadre de réponse technique et à accepter par le donneur d'ordre avant signature du cahier des charges pharmaceutiques.

Les comprimés déblistérés pourront être placés en double emballage opaque et hermétique avec lien et dessicants. Ils seront conservés à température inférieure à 25°C jusqu'au reconditionnement.

B. PRESTATIONS CONCERNANT LE PLACEBO : DEVELOPPEMENT ET/OU FABRICATION DU PLACEBO

Développement et/ou fabrication du placebo correspondant à la spécialité commerciale MOSCONTIN 10 mg LP.

La formule du placebo sera établie par le **Titulaire** : **VARIANTE 1** :

- **1a.** il pourra s'agir d'une formule standard
ou
- **1b.** d'une formule placebo développée spécifiquement

Le **Titulaire** réalisera si besoin un lot pilote (**Variante 1b**) et les échantillons seront transmis au donneur d'ordre pour validation.

Si le candidat propose le développement spécifique d'une formule placebo (**Variante 1b**), il réalisera une étude de stabilité d'une durée minimale de 36 mois.

Pour les besoins de l'étude (maintien du double insu), le placebo développé et/ou fabriqué doit être équivalent au vérum, en terme de forme, d'aspect et de couleur.

NB : D'autres méthodes alternatives au pelliculage/enrobage peuvent être utilisées pour obtenir la ressemblance avec le vérum.

ATTENTION : le donneur d'ordre privilégiera l'utilisation d'une formule standard (coûts inférieurs, maîtrise de la formule sans risque de temps de stabilités non conformes ...)

C. CONDITIONNEMENT

1. Fourniture des articles de conditionnement

- Les matériaux de conditionnement seront identiques à l'actif.

Le conditionnement primaire sera sous forme de :

- **Blisters (PVC/PVDC - Aluminium) de 10 comprimés enrobés**

2. Mise sous conditionnement primaire

Conditionnement des comprimés actifs déconditionnés et des comprimés de placebo en blisters nus de 10 comprimés (nu = sans aucune mention apparente).

Le conditionnement des blisters devra être **neutre sans aucun signe distinctif** (ni impression ni gravure).

La taille des alvéoles sera compatible avec les dimensions du comprimé afin de permettre la bonne étanchéité du blister. Le candidat fera des propositions en fonction des moules disponibles.

Attention : Veillez à laisser un espace suffisant sur les blisters afin qu'une étiquette puisse y être apposée ultérieurement sans difficultés. Prévoir à minima un emplacement de 16 mm * 65 mm.

D. MÉTHODES DE CONTRÔLE ET D'ANALYSE DE L'ACTIF ET DU PLACEBO

Les contrôles réalisés et les spécifications appliquées tant en cours de fabrication que sur les produits vrac correspondront au minimum aux exigences de la Pharmacopée Européenne (PE) en vigueur.

1. Analyses physico-chimiques *a minima* des comprimés Placebo (réf. PE)

Analyses à réaliser à t0 pour certification pharmaceutique :

<i>Essais réalisés selon monographies PE (forme cp et voie orale)</i>
Uniformité de masse (2.9.5) - sur placebo uniquement
Désagréation (2.9.1) - sur placebo uniquement
Recherche E. Coli et dénombrement (5.1.4) - sur actifs et placebo
<i>Essais nécessaires pour l'essai clinique</i>
Aspect (couleur, forme, dimensions, gravure, etc.) 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.

E. ÉCHANTILLONNAGE

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'échantillonthèque des matières premières entrant dans la composition du placebo, des articles de conditionnement primaire sera conservée chez le **Titulaire** pendant au moins deux années suivant l'arrêt de la recherche utilisant ces produits.

L'échantillonthèque des produits semi-œuvrés, sera envoyée avec les produits au donneur d'ordre, et conservée pendant au moins deux années suivant l'arrêt de la recherche utilisant ces produits.

- Echantillons modèle :

L'échantillonthèque du produit fini dans son conditionnement final sera conservée par l'EPHP-AGEPS.

F. CERTIFICATION/CONFIRMATION PHARMACEUTIQUE DES UNITÉS DE TRAITEMENT

Le **Titulaire** devra certifier conforme les lots d'unités de traitements actifs et placebo livrés.

Une confirmation pharmaceutique des produits finis précisant les numéros de lot de fabrication et les dates de péremption réelle sera transmis au donneur d'ordre avec chaque lot.

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

G. ETUDES DE STABILITE / DETERMINATION DE LA PEREMPTION

La détermination de la péremption sera établie par le **Titulaire** : VARIANTE 2 :

- **2a.** Le Titulaire dispose déjà des données de stabilités acquises préalablement lui permettant de proposer une péremption de 36 mois minimum.
- OU
- **2b.** Proposition d'une étude de stabilité spécifique permettant d'obtenir une péremption de 36 mois au minimum

Le Titulaire proposera les modalités de définition de la péremption des produits livrés. Le cas échéant, les études de stabilité seront réalisées sous la responsabilité du Titulaire.

Le candidat devra fournir une attestation certifiant la durée de stabilité du placebo au donneur d'ordre (variante 2a) sur la base de données acquises préalablement. Cette attestation doit garantir une durée de validité du placebo d'au moins 36 mois minimum.

La stratégie proposée devra viser une période **de validité d'au moins 36 mois**.

Le candidat détaillera sa stratégie dans le Cadre de Réponse Technique (CRT).

Dans le cadre de la variante 2b :

Si des études de stabilité s'avéraient nécessaires, celles-ci seront proposées par le candidat. Elles seront réalisées à 25°C/60%HR et 40°C/75%HR sur un échantillon pour une durée de **36 mois minimum** selon le planning ci-dessous.

Conditions	Echéances						
Conditions accélérées : 40°C 75 % HR	T=3 mois	T= 6 mois					
Conditions normales : 25°C 60 % HR	T=3 mois	T= 6 mois	T=9 mois	T= 12 mois	T= 18 mois	T=24 mois	T= 36 mois

Un test de ressemblance entre les produits actif et placebo sera effectué à chaque temps de stabilité.

Une copie du rapport de stabilité sera transmise au donneur d'ordre. Les résultats (hors spécifications/hors tendance) seront à communiquer au donneur d'ordre dans un délai de 48h suivant leur constatation.

H. STOCKAGE

La spécialité MOSCONTIN 10 mg LP est à conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité tant que le conditionnement commercial est intact, d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit. La spécialité sera détenue séparément dans une armoire ou un compartiment spécial banalisé réservé à cet usage et lui-même fermé à clef ou disposant d'un mode de fermeture assurant la même sécurité, dans les locaux, armoires ou autres dispositifs de rangement.

Il n'est pas prévu de stockage pendant les phases de déconditionnement reconditionnement, qui devront être réalisées dans les meilleurs délais, dans un environnement contrôlé tant en température qu'en humidité.

I. TRANSPORT/EXPEDITION

La logistique de cet essai vers les centres sera réalisée par le Département des Essais Cliniques de l'AGEPS de l'AP-HP.

- Préparation des envois, en conditionnements scellés, numérotés et clairement identifiés à l'extérieur de l'emballage par le Titulaire vers le Département des Essais Cliniques de l'AGEPS de l'AP-HP selon le schéma suivant :
 - Nombre d'expéditions pour les campagnes de fabrication vers le Département des Essais Cliniques de l'AGEPS de l'AP-HP : 1 par campagne
 - Transporteur (contrôlé et accepté par le Titulaire, Cf. paragraphe Sous-traitance du CCAP)
 - Délai maximal de livraison : 72 heures jours ouvrés
 - Conditions de transport : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité
- Le **Titulaire** devra s'assurer de la bonne réception des produits expédiés.

J. DESTRUCTION DES EXCEDENTS

Les excédents seront détruits par le **Titulaire** sur autorisation écrite du donneur d'ordre et un procès-verbal précisant les modalités de destruction et la justification des pertes éventuelles sera établi.

K. DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE

- Dossier du Médicament Expérimental (placebo)

• Prestation Supplémentaire Eventuelle 1 (PSE 1) Obligatoire :

Le Titulaire devra fournir au donneur d'ordre les éléments nécessaires à la rédaction de la partie qualité pharmaceutique du Dossier Médicament Expérimental (DME) placebo.

• Prestation Supplémentaire Eventuelle 2 (PSE 2) Obligatoire :

La prestation de rédaction de la partie qualité du DME fera l'objet d'une prestation supplémentaire éventuelle obligatoire et devra être transmis dans l'offre. Le représentant du pouvoir adjudicateur se laissera la possibilité de la retenir ou pas.

- 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. RESPONSABILITÉS DU DONNEUR D'ORDRE

Le donneur d'ordre s'engage à fournir :

- *L'autorisation de reproduction des poinçons (si nécessaire)*

IV. CONTRAINTES GLOBALES ET ENGAGEMENTS GÉNÉRAUX

- Contraintes liées au statut stupéfiant du produit

Compte tenu de la classification du Moscontin 10 mg LP sous le statut de stupéfiant, le candidat devra disposer des équipements, organisations et autorisations nécessaires.

Il s'engage à respecter l'ensemble des contraintes et exigences prévues par la réglementation française en vigueur en termes d'autorisation de détention, stockage, comptabilité, destruction...

- 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).

Si le **Titulaire** sous-traite une ou plusieurs opération(s), il s'engage à en informer le donneur d'ordre, selon les conditions du CCAP au paragraphe Sous-traitance.

Les écarts, quelle que soit leur criticité, seront décrits et/ou référencés dans les dossiers de lot.

En ce qui concerne les écarts majeurs ou critiques, ils seront signalés par écrit sous 2 jours ouvrés à partir de la validation de la criticité initiale de l'écart par le service Assurance Qualité du Titulaire.

Tout changement majeur (change control) devra être mentionné sur le premier lot impacté.

- **Référentiels opposables**

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