



**AGEPS
AP-HP**

**ASSISTANCE
PUBLIQUE**



**HÔPITAUX
DE PARIS**

**Agence Générale des
Equipements et Produits de
Santé (AGEPS)**

**Etablissement
Pharmaceutique de
l'Assistance Publique –
Hôpitaux de Paris**

7, rue du Fer à Moulin
75005 Paris
Tél. : 01 46 69 13 13
Fax : 01 46 69 15 25

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

Consultation n° 110.25-04.DARPeM

Appel d'Offres Ouvert

Objet : Réalisation pour le compte de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) de prestations intellectuelles en vue d'obtenir des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) sur la base de l'usage médical bien établi, pour des préparations hospitalières à base de substances actives chimiques, et ceci dans le respect des exigences de la réglementation en vigueur.

Le marché est alloté en 4 lots distincts.

Ce document comprend **22 pages** et est associé au Cahier des Clauses Administratives Particulières (C.C.A.P.)

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	1 / 22

SOMMAIRE

ARTICLE 1 : PRESENTATION GENERALE.....	34
1.1 PRESENTATION DE L'AP-HP, DE L'AGEPS ET DE L'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'AP-HP ..	34
1.2 LE DARPEM ET LES MEDICAMENTS DE L'AP-HP	34
ARTICLE 2 : OBJET	45
ARTICLE 3 : COMPOSITION DES LOTS ET VOLUMETRIE	56
ARTICLE 4 : DESCRIPTION DES PRESTATIONS ATTENDUES	6
4.1 GENERALITES	6
4.1 LOT 1 - REDACTION DES PARTIES CLINIQUES ET EXPERTISE CLINIQUE et REDACTION DE SECTIONS DU MODULE 1	8
4.1 LOT 2 - REDACTION DES PARTIES NON-CLINIQUES ET EXPERTISE NON-CLINIQUE	1115
4.2 LOT 3 - RELECTURE CRITIQUE DES PARTIES PHARMACEUTIQUES.....	1720
4.3 LOT 4 - TESTS DE LISIBILITE DE NOTICE.....	1821
4.4 CONDITIONS REQUISES POUR L'ENSEMBLE DES PRESTATIONS.....	722
4.8.1 Organisation et système qualité des Titulaires	722
4.8.2 Engagements des Titulaires	722
4.8.3 Echanges avec les Titulaires	823
ARTICLE 5 : PRESENTATION DE L'OFFRE	1923
5.1. ASPECTS TECHNIQUES.....	2023
5.2.1. Environnement informatique	2023
5.2.2. Prestations fournies.....	2025

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	2 / 22

ARTICLE 1 : PRESENTATION GENERALE

1.1 PRESENTATION DE L'AP-HP, DE L'AGEPS ET DE L'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'AP-HP

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), « <http://www.aphp.fr> » est un établissement public de santé constituant le centre hospitalier universitaire (CHU) de la région Ile-de-France. Elle est en outre chargée, dans plusieurs domaines, de missions nationales et internationales.

L'AGEPS (Agence Générale des Equipements et Produits de Santé) est un pôle d'intérêt commun de l'AP-HP. Elle met en œuvre la politique de l'AP-HP en matière d'équipements et de produits de santé et a par ailleurs des missions nationales d'intérêt général.

L'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (EP de l'AP-HP) est une des structures pharmaceutiques de l'AGEPS. Cet établissement constitue à la fois un département hospitalo-universitaire (DMU) et un établissement pharmaceutique inspecté par l'ANSM. Il exerce une mission de service public à vocation nationale unique en France : il met à disposition des établissements de santé français « des médicaments répondant à un besoin de santé publique qui n'est pas déjà satisfait par les médicaments disponibles en France et bénéficiant de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5121-8 ou de l'autorisation d'accès précoce ou de l'autorisation d'accès compassionnel mentionnées à l'article L. 5121-12 et au II de l'article L. 5121-12-1 » (article R. 5124-69 du Code de la santé publique). <https://etabpharma-ageps.aphp.fr/presentation-ephp/>

Sous la responsabilité d'un Pharmacien responsable, l'EP de l'AP-HP est organisé en six départements :

- Département Recherche et Développement Pharmaceutique
- Département des Essais Cliniques
- Département de Fabrication Externalisée
- Département Contrôle Qualité
- Département Qualité
- Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales (DARPeM) qui sera l'interlocuteur du ou des Titulaires d'un ou plusieurs lots du marché.

Cet établissement pharmaceutique a été reconnu en tant que tel en 1999. Il est autorisé comme fabricant, importateur et exploitant. Il est soumis à la réglementation pharmaceutique française et européenne en vigueur et notamment aux BPF et BPPV françaises et GMP et GVP européennes, pour la fabrication, le traitement des réclamations qualité, l'information et la pharmacovigilance.

1.2 LE DARPEM ET LES MEDICAMENTS DE L'AP-HP

Le DARPeM est l'un des départements de l'EP de l'AP-HP. Il assure les missions suivantes :

- Expertise chimique, pharmaceutique et méthodologique
- Affaires pharmaceutiques et médicales
- Affaires réglementaires, et notamment la rédaction de dossiers de demandes d'AMM et de modifications d'AMM
- Information médicale
- Pharmacovigilance.

Le personnel du DARPeM comprend trois pharmaciens/pharmaciennes, dont 2 docteurs/docteuses d'université, et un responsable CMC (Chemical, Manufacturing and Controls) lui-même PhD. <https://etabpharma-ageps.aphp.fr/le-darpem/>

L'EP de l'AP-HP exploite actuellement une spécialité pharmaceutique (médicament ayant obtenu une AMM) et 35 préparations hospitalières [Livret des médicaments - DMU EP-HP](#). Ces produits sont vendus à tous les établissements hospitaliers sur tout le territoire français.

Par ailleurs, l'AP-HP est Titulaire de 28 AMM dont l'exploitation est confiée à des partenaires industriels privés. Le DARPeM est le correspondant de ces partenaires pour les dossiers d'AMM.

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	3 / 22

ARTICLE 2 : OBJET

Dans le contexte présenté à l'article 1, l'AP-HP souhaite élargir son portefeuille de spécialités pharmaceutiques et déposer auprès des autorités de santé des demandes d'AMM pour plusieurs médicaments aujourd'hui commercialisés sous le statut de préparation hospitalière. Afin d'alléger la charge de travail que représente la construction des dossiers de demande d'AMM pour répondre aux exigences réglementaires en vigueur, le DARPeM souhaite la prise en charge de la rédaction de certaines sections qui seront détaillées dans les chapitres ultérieurs de ce CCTP, de l'expertise scientifique non-clinique et clinique et de l'accompagnement scientifique et réglementaire aux questions posées par les autorités lors de la procédure d'évaluation des demandes jusqu'à l'obtention de l'AMM.

Les quatre lots du marché sont :

LOT 1 :

Rédaction des parties cliniques des dossiers de demande d'AMM et de réponse aux questions des autorités lors de la procédure d'évaluation des demandes ; signature des parties cliniques par des experts compétents expérimentés et rédaction des sections relatives à ces experts ; rédaction des sections du module 1 des demandes d'AMM relatives à l'information produit, à la justification de l'usage médical bien établi, à la pharmacovigilance et aux données pédiatriques

LOT 2 :

Rédaction des parties non-cliniques de ces dossiers de demande et de réponse ; signature des parties non-cliniques par des experts compétents expérimentés et rédaction des sections relatives à ces experts ; réalisation de la phase I de l'évaluation du risque environnemental et rédaction de la section afférente des dossiers de demande d'AMM et de réponse aux éventuelles questions des autorités.

LOT 3 :

Relecture critique des parties pharmaceutiques de ces dossiers de demande et de réponse.

Cette prestation de relecture pourra ne pas être systématique et pourra ne concerner que certaines sections du CTD.

Remarque : La rédaction des parties pharmaceutiques - Module 3 (Quality), section 2.3 du Module 2 (Quality Overall Summary) et sections du Module 1- sont exclus du marché ; ces parties feront exclusivement l'objet d'une relecture critique avec le cas échéant des conseils ou des remarques spécifiques aux différents chapitres, de la part du Titulaire du lot 3 du marché.

LOT 4 :

Réalisation de tests de lisibilité de notice

Précisions importantes concernant les médicaments faisant l'objet du marché :

Les médicaments concernés par ce marché sont de deux types :

- Médicaments pour administration parentérale
- Médicaments pour administration orale à libération immédiate.

Les substances actives entrant dans la composition de ces médicaments ont des origines variées et peuvent être :

- Obtenue par synthèse organique
- Composé chimique ionique
- Obtenue par un procédé fermentaire.

Elles disposent d'un Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne, d'un Active Substance Master File (ASMF) ou d'un dossier scientifique complet.

Les demandes d'AMM pour les médicaments concernés se feront conformément à l'article R5121-26 du code de la santé publique en vigueur au moment de la demande. Ainsi, par dérogation au

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	4 / 22

2° de l'article R. 5121-25 du même code, le demandeur doit démontrer, par référence à une documentation bibliographique appropriée, que la demande porte sur un médicament dont la ou les substances actives sont d'un **usage médical bien établi**. Les prestations devront donc démontrer, par référence à une documentation bibliographique appropriée, détaillée et exhaustive, que la demande d'AMM porte sur un médicament dont la ou les substances actives :

- sont d'un usage médical bien établi depuis au moins 10 ans en France, dans l'Union européenne ou dans l'Espace économique européen,
- présentent une efficacité reconnue
- ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Les médicaments concernés par ce marché répondent favorablement aux trois items précités, car il s'agit de préparations hospitalières commercialisées depuis plus de 10 ans en France.

La ou les **indications thérapeutiques** revendiquées seront celles déclarées à l'ANSM pour les préparations hospitalières et seront transmises au ou aux Titulaires d'un ou plusieurs lots du marché par le DARPeM ; elles pourront être précisées ou modifiées ou complétées en fonction de la documentation disponible et de l'expertise clinique, avec l'accord du DARPeM,

Sigles utilisés dans ce CCTP :

- ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- API = Active Pharmaceutical Ingredient
- BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication
- CTD = Common Technical Document
- CV = Curriculum Vitae
- DARPeM = Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales
- EMA = European Medicines Agency
- EMA = European Medicines Agency
- EP de l'AP-HP = Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP
- ERA = Environmental Risk Assessment
- FDA = Federal Drug Administration
- FUT = Fiches d'Utilisation Thérapeutique, qui sont, pour les PH, l'équivalent du RCP pour les AMM
- GCP = Good Clinical Practice
- GLP = Good Laboratory Practice
- GMP = Good Manufacturing Practices
- ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
- Kow = Coefficient de partage Octanol / Eau (Kow)
- LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level
- NOAEL = No Observable Adverse Effect Level
- OCDE = Organisation de coopération et de développement économiques
- PEC = Predicted Environmental Concentration
- PH = Préparation Hospitalière ;
- PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Norme de réalisation de revue systématique de la littérature)
- QSAR = Quantitative structure–activity relationship
- RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit
- RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- REACH = Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
- Titulaire = Titulaire d'un ou plusieurs lots du marché faisant l'objet du présent CCTP, sauf précision autre

ARTICLE 3 : COMPOSITION DES LOTS ET VOLUMETRIE

Les prestations sont réparties en 4 lots et seront les suivantes :

LOT 1 :

Rédaction des parties cliniques des dossiers de demande d'AMM et de réponse aux questions des autorités lors de la procédure d'évaluation des demandes ; signature des parties cliniques par des experts compétents expérimentés et rédaction des sections relatives à ces experts ; rédaction des

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	5 / 22

sections du module 1 des demandes d'AMM relatives à l'information produit, à la justification de l'usage médical bien établi, à la pharmacovigilance et aux données pédiatriques

LOT 2 :

Rédaction des parties non-cliniques de ces dossiers de demande et de réponse ; signature des parties non-cliniques par des experts compétents expérimentés et rédaction des sections relatives à ces experts ; réalisation de la phase I de l'évaluation du risque environnemental et rédaction de la section afférente des dossiers de demande d'AMM et de réponse aux éventuelles questions des autorités.

LOT 3 :

Relecture critique des parties pharmaceutiques de ces dossiers de demande et de réponse

LOT 4 :

Réalisation de tests de lisibilité de notice

La sous-traitance est autorisée ; le ou les Titulaires d'un ou plusieurs lots du marché devront fournir sur leurs éventuels sous-traitants les mêmes informations et engagements que s'ils répondaient eux-mêmes.

Les 4 lots sont détaillés dans l'article 4, sections 4.3 à 4.6.

Le reste des sections de l'article 4 et les autres articles du CCTP s'appliquent à tous les lots.

Concernant la volumétrie :

Les prestations porteront **sur 1 à 5 médicaments candidats à l'AMM** et pour chaque médicament une ou plusieurs indications thérapeutiques peuvent être envisagées.

Les données de pharmacovigilance acquises pendant la période de commercialisation des médicaments en tant que préparation hospitalière seront fournies par le DARPeM, les nombres de cas sont très faibles : moins de 15 cas sur une période de plus de quinze ans pour les préparations hospitalières concernées.

ARTICLE 4 : DESCRIPTION DES PRESTATIONS ATTENDUES

4.1 GENERALITES

Les prestations doivent être conformes à la réglementation pharmaceutique en vigueur et notamment au(x) :

- Code de la santé publique, incluant les sections relatives aux demandes d'autorisation (Articles L.5121-8, R5121-21 à R5121-31) ;
- BPF françaises et GMP européennes ;
- RÈGLEMENT (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. (JO L 136, 30.4.2004, p.1).
- Annexe I de la directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 (transposée en droit français à l'article R. 5121-25 du code de la santé publique et à l'arrêté du 23 avril 2004 modifié fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique.
- Application des lignes directrices de l'ICH (<https://www.ich.org/>) pour tous les chapitres concernés par cette demande.
- Le format des sections rédigées devra être en adéquation avec le format CTD (Common Technical Document), adopté par les autorités réglementaires telles que l'EMA en Europe.

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	6 / 22

Cette obligation s'applique à tous les lots et à toute la durée du marché ; le ou les Titulaires auront pour obligation de faire évoluer leurs prestations afin que celles-ci demeurent conformes aux exigences réglementaires en vigueur, sans que l'AP-HP ne doive le leur demander et sans frais supplémentaire pour l'AP-HP.

Le format des demandes d'AMM qui seront présentées par l'EP de l'AP-HP auprès des autorités réglementaires et donc qui seront préparés par le ou les Titulaires d'un ou plusieurs lots, doit répondre aux exigences de présentation pour les demandes d'AMM standards (Modules 1 à 5).

Les prestations demandées n'incluent pas le formatage eCTD à proprement parler, pour lequel l'AP-HP a déjà un marché, mais les livrables devront être des **fichiers PDF conformes aux standards eCTD** incluant les fonctionnalités d'hyperliens et de bookmarks.

A l'exception de la section Information produit, la rédaction sera faite en **langue anglaise**. En revanche, les échanges entre le ou les Titulaires d'un ou plusieurs lots du marché et le DARPeM se feront en **langue française** dans l'offre et durant toute la durée de l'exécution des lots du marché.

4.2 CONDITIONS REQUISES POUR L'ENSEMBLE DES PRESTATIONS

1. Organisation et système qualité des Titulaires

L'organisation du ou des Titulaires d'un ou plusieurs lots du marché doit assurer :

- Un **système de management de la qualité** conforme aux référentiels en vigueur.
- La **qualification initiale et continue de son personnel**.
Formation qualifiante et maîtrisée des personnels du ou des le ou les Titulaires d'un ou plusieurs lots du marché adaptée à chaque lot (selon le cas, formation à la rédaction et à l'expertise des sections clinique, non-clinique, à l'évaluation du risque environnemental et aux activités de conseil réglementaire précédemment et pendant l'évaluation des demandes d'AMM permettant de répondre aux éventuelles questions de l'autorité réglementaire).
- La **qualification des experts** à même de signer les rapports d'expertise clinique, non-clinique et d'évaluation du risque environnemental.
- Une **veille réglementaire** permettant le suivi des évolutions de la réglementation concernant les procédures de demande et d'évaluation d'AMM et les exigences relatives au contenu des demandes d'AMM.
- Outils informatiques permettant d'assurer la sécurité des données et la traçabilité, incluant les échanges avec le DARPeM (voir article 5 du CCTP pour plus de précisions).

2. Engagements des Titulaires

- **Conformité réglementaire** :
 - Réalisation des prestations dans ce CCTP selon les référentiels en vigueur (BPF, ICH, etc.)
 - Veille réglementaire : en cas d'évolution, information du DARPeM des évolutions réglementaires qui peuvent avoir un impact sur le contenu des prestations
 - Fourniture d'éléments de preuve de conformité avec les exigences de l'ICH, EMA, FDA, et autres autorités compétentes.
- **Confidentialité** : engagement contractuel sur la confidentialité des données échangées.
- **Délais** : respect des délais convenus lors de la commande avec le DARPeM pour la livraison des livrables.

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	7 / 22

- **Suivi jusqu'à l'obtention de l'AMM** : garantie d'ajustement ou correction des documents en cas de commentaires du DARPeM pendant la phase de rédaction initiale des demandes d'AMM puis tout au long de la phase d'évaluation par les autorités réglementaires.

3. Echanges avec les Titulaires

Les Titulaires d'un ou plusieurs lots du marché auront en charge les activités suivantes :

- Mise à disposition par les Titulaires d'un **point de contact permanent** d'un niveau de compétences et expérience suffisant pour assurer les échanges en tant que de besoin avec l'équipe du DARPeM.
- Mise en place d'un **système d'échanges** d'informations à périodicité fixe avec une fréquence au minimum mensuelle permettant d'évaluer l'état d'avancement de la prestation et organisation de réunions périodiques avec une fréquence d'au moins 1 fois tous les deux mois.

4.3 LOT 1 - REDACTION DES PARTIES CLINIQUES, DE L'EXPERTISE CLINIQUE ET DE SECTIONS DU MODULE 1

4. Description

La prestation inclut :

- Recherche documentaire appropriée et obtention des publications indisponibles au niveau de l'AP-HP
- Rédaction des parties cliniques des dossiers de demande d'AMM :
 - module 5 Rapports d'études cliniques
 - sections 2.5 et 2.7 du module 2
- Signature des parties cliniques par des experts compétents expérimentés
- Rédaction des sections relatives à ces experts : section 1.4.3 du module 1, incluant le CV d'expert
- Rédaction de la réponse aux questions des autorités lors de la procédure d'évaluation des demandes d'AMM
- Rédaction de la section 1.3 (Informations Produit) incluant :
 - 1.3.1 proposition de RCP, de notice et d'étiquetage. La rédaction de ces propositions se fera sur la base des informations transmises par l'EP de l'AP-HP pour les médicaments concernés et du travail réalisé par le Titulaire du lot 1 pour les parties cliniques et non-cliniques
 - 1.3.4 (*Consultation with Target Patient Groups*). La rédaction de cette section se fera sur la base du test de lisibilité réalisé (cf. Lot 4 du marché).
- Rédaction de la section 1.5 (Informations spécifiques à la demande d'AMM) :
La soumission des médicaments concernés se faisant sur la base d'un usage médical bien établi : la rédaction de la section 1.5.1 est requise (*Information for Bibliographical Applications*) et devra être prise en charge par le Titulaire du lot 1. Elle consiste en une synthèse concise (jusqu'à environ 5 pages), résumant les raisons et les preuves utilisées pour démontrer que le(s) composant(s) du médicament ont un usage bien établi, avec un niveau acceptable de sécurité et d'efficacité, comme indiqué à l'annexe I, partie II.1, de la directive 2001/83/CE.
- Rédaction de la section 1.8 (Informations relatives à la pharmacovigilance) :
 - Le système de pharmacovigilance prévu étant celui de l'EP de l'AP-HP, il sera préparé par le DARPeM et revu pour commentaire par le Titulaire du lot 1.
 - Le plan de gestion de risque est exclu dans le cadre de ces demandes. En effet, il est seulement exigé pour les molécules innovantes, les médicaments bio-similaires et les médicaments dont la substance active a présenté auparavant un problème de sécurité d'emploi.
- Rédaction de la section 1.10 (Informations concernant la pédiatrie)

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	8 / 22

Les informations relatives au chapitre 1.10 (*Information relating to Paediatrics*) devront être constituées, le cas échéant, en fonction des médicaments concernés, sur la base des données du travail réalisé par le Titulaire pour les parties cliniques et non-cliniques. L'exemption de Plan d'Investigation Pédiatrique doit être justifié sur la base de l'usage médical bien établi et la demande d'AMM doit démontrer que les formulations et dosages restent adaptés à la population pédiatrique ou proposer des ajustements si nécessaire.

Les parties cliniques des demandes d'AMM présentent les données cliniques obtenues lors des essais chez l'humain, démontrant l'efficacité et la sécurité du médicament et incluent :

- Études cliniques : rapports détaillés des essais identifiés comme pertinents dans la littérature médicale, couvrant la méthodologie, les résultats et les analyses statistiques.
- Analyses intégrées : synthèses des données d'efficacité et de sécurité, consolidant les résultats des différentes études.
- Informations complémentaires : le cas échéant, les données post-commercialisation ou études spécifiques, si disponibles. Dans tous les cas, le DARPeM fournira les données de pharmacovigilance acquises pendant la période de commercialisation en tant que préparation hospitalière.

Comme indiqué à l'article 2 de ce CCTP, **la ou les indications thérapeutiques** revendiquées seront celles déclarées à l'ANSM pour les préparations hospitalières et seront transmises au Titulaire du lot 1 du marché par le DARPeM ; elles pourront être précisées ou modifiées ou complétées en fonction de la documentation disponible et de l'expertise clinique, avec l'accord du DARPeM.

Comme indiqué à l'article 2 de ce CCTP, la rédaction sera faite en **langue anglaise**, sauf pour les propositions de RCP, de notice et d'étiquetage qui seront en français. En revanche, les échanges entre le Titulaire du lot du marché et le DARPeM se feront en **langue française**.

Concernant la documentation, la **commande des publications** sélectionnées à l'issue de la recherche documentaire sera réalisée par le DARPeM, sauf si la revue est indisponible au niveau de l'AP-HP auquel le Titulaire du lot 1 du marché se chargera de la commande.

La rédaction doit être conforme aux directives internationales et aux recommandations ICH appliquées pour démontrer l'efficacité et la sécurité clinique des médicaments concernés. Il est essentiel de s'assurer que les données présentées sont précises, aussi complètes que possible, et reflètent fidèlement les résultats obtenus lors des études. Une attention particulière doit être portée à la clarté et à la cohérence des informations, afin de faciliter l'examen par les autorités compétentes.

Le format devra être en adéquation avec le format CTD.

5. Exigences de compétences

- **Expertise réglementaire** : le Titulaire doit avoir une connaissance approfondie des réglementations en vigueur (par exemple, ICH, EMA, FDA, ANSM) et être familier avec les lignes directrices spécifiques ICH (*Efficacy*), EMA (guidelines, incluant les guidelines relatives au RCP, à la notice et à l'étiquetage), FDA (guidances), GCP (*Good Clinical Practices*).
- **Formation** : Formation avancée en médecine (doctorat) et pharmacologie.
- **Expérience pertinente** : preuve d'expérience dans l'analyse d'essais cliniques (phases I, II, III, IV), de rédaction des sections correspondantes pour des dossiers d'AMM, d'engagement en tant qu'expert clinique pour des demandes d'AMM et dans la rédaction des sections concernées des dossiers d'AMM. À noter que les premières prestations envisagées concerneront les spécialités médicales réanimation et endocrinologie.
- La compétence et l'expérience des **expert(e)s qui valideront la rédaction** devront être pertinentes au regard des indications thérapeutiques.
Le DARPeM se réserve le droit de refuser un(e) expert(e) au regard de cette exigence et le Titulaire devra proposer alors un(e) autre expert(e).

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	9 / 22

- **Utilisation des outils :** Maîtrise des outils de gestion de références (ex : EndNote, Zotero) et bases de données bibliographiques telles que PubMed, Embase, et Cochrane.

6. Exigences méthodologiques pour la documentation

6.1. Recherche documentaire

- Le DARPeM transmettra les publications et autres données bibliographiques déjà disponibles.
- Le Titulaire réalisera une recherche systématique dans les bases de données médicales principales (MEDLINE, PubMed, Embase, etc.).
- La stratégie de recherche doit être définie par des personnes expérimentées avec utilisation de mots-clés appropriés, combinaison d'opérateurs booléens, et définition claire des critères d'inclusion/exclusion.
- Obligation d'inclure des données issues de sources complémentaires, telles que les livres, conférences, recommandations de sociétés savantes, rapports institutionnels, lorsque pertinent.

6.2. Approche de revue systématique

- Démonstration que les étapes de la revue bibliographique suivent une méthodologie rigoureuse (PRISMA, Cochrane, etc.).
- Inclusion de tableaux PRISMA ou toute approche rigoureuse déjà éprouvée par le Titulaire pour montrer le processus de sélection et analyse des études.

6.3. Obtention des documents sélectionnés

- Le Titulaire transmettra au DARPeM la liste des publications sélectionnées à l'issue de la recherche documentaire.
- Le DARPeM se charge d'obtenir les publications notamment pour toutes les revues disponibles à l'AP-HP.
- Si le DARPeM ne peut pas obtenir la publication, le Titulaire du lot du marché se chargera de la commande auprès de l'éditeur approprié, après accord du DARPeM.

7. Exigences sur la qualité et l'exhaustivité des données

7.1. Évaluation critique des publications :

- Évaluation critique des essais cliniques des différentes phases (I à III, rapports de cas) (design, méthodologie, population, endpoints, résultats) et des méta-analyses et revues de synthèse.
- Évaluation des résultats statistiques et de leur pertinence clinique.
- Inclusion des études les plus pertinentes, au regard de la demande d'AMM, de leur qualité et des standards scientifiques.
- Analyse des biais potentiels et vérification de la robustesse méthodologique des études citées.

7.2. Synthèse et actualisation des données :

- Intégration des publications, avec hiérarchisation en fonction de leur qualité et pertinence et avec des synthèses consolidées visant à démontrer la sécurité et l'efficacité du produit.
- Inclusion des données cliniques post-commercialisation (pharmacovigilance) fournies par le DARPeM.

7.3. Équilibre des informations :

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	10 / 22

- o Les données bibliographiques doivent inclure des résultats favorables et défavorables, pour assurer l'objectivité.

8. Exigences sur la présentation des données

8.1. Clarté et structure :

- o Présentation structurée des informations dans le format CTD :
 - Résumé des données (*summary*).
 - Détails des études, avec des tableaux ou figures pour synthétiser les résultats.

8.2. Transparence et Traçabilité :

- o Fourniture d'un tableau récapitulatif des références (titre, auteur, année, type d'étude, conclusion principale, lien avec le produit).
- o Citations précises dans le texte, avec correspondance complète dans une bibliographie formelle (Vancouver style ou similaire).
- o Justification des données écartées ou des écarts méthodologiques dans les études.

8.3. Contenu scientifique et médical attendu :

- o Inclusion d'une analyse synthétique qui met en relation les données de la littérature avec le médicament porté à l'AMM.
- o Une discussion des implications cliniques ou non-cliniques des données présentées, en mettant en évidence les bénéfices/risques, doit être écrite dans les sections cliniques du dossier d'AMM.

9. Exigences de livrables et suivi

9.1. Livrables attendus :

- o Résultat de la recherche documentaire avec détail de la stratégie de recherche et justification de l'inclusion / exclusion des publications et autres données et des choix méthodologiques.
- o Livraison finale structurée conforme au format CTD des Module 5 et sections 2.5 et 2.7 (*Clinical Overview and Clinical Summary*).
- o Résumé de l'expert clinique (section 1.4.3 du CTD) accompagné du CV de l'expert (déclarations signées accompagnées d'une description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles).
- o Livraison finale structurée conforme au format CTD des sections 1.3, 1.5, 1.8 et 1.10 de dossiers de demande d'AMM.
- o Livraison finale structurée conforme au format CTD de la réponse aux questions de l'autorité au cours de la procédure d'évaluation de la demande d'AMM.

9.2. Validation par le DARPeM :

- o Soumission des résultats de la recherche documentaire avec détail de la stratégie de recherche et justification de l'inclusion / exclusion des publications pour validation par le DARPeM avant finalisation.
- o Soumission de rapports intermédiaires pour tous les livrables pour relecture et commentaire par le DARPeM avant finalisation.

4.4 LOT 2 - REDACTION DES PARTIES NON-CLINIQUES, DE L'EXPERTISE NON-CLINIQUE, DE LA PHASE I DE L'EVALUATION DU RISQUE ENVIRONNEMENTAL ET DE LA SECTION AFFERENTE

1. Description

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	11 / 22

La prestation inclut :

- Recherche documentaire appropriée et obtention des publications indisponibles au niveau de l'AP-HP
- Rédaction des parties non-cliniques des dossiers de demande d'AMM
 - module 4 (*Nonclinical Study Reports*)
 - sections 2.4 (*Nonclinical Overview*) et Module 2.6 (*Nonclinical Summary*)
- Signature des parties non-cliniques par des experts compétents expérimentés
- Rédaction des sections relatives à ces experts : section 1.4.2 du module 1, incluant le CV d'expert
- Rédaction de la réponse aux questions des autorités lors de la procédure d'évaluation des demandes d'AMM
- Réalisation de la phase 1 de l'évaluation du risque environnemental (ERA, *Environmental Risk Assessment*).
- Rédaction de la section 1.6, et plus précisément 1.6.1 (Non GMO) de demandes d'AMM

Les parties non-cliniques des demandes d'AMM visent à évaluer la sécurité du médicament et identifier les risques associés à son utilisation et incluent des données relatives à :

- Pharmacologie : études sur les effets du médicament et son mécanisme d'action.
- Pharmacocinétique : données sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du produit.
- Toxicologie : résultats des études de toxicité aiguë, subchronique et chronique, ainsi que des évaluations de génotoxicité, carcinogénicité et toxicité sur la reproduction.

Les posologies pour la ou les indications thérapeutiques revendiquées, aujourd'hui définies par le DARPeM pour les médicaments concernés seront précisées au Titulaire du lot du marché. Elles pourront être précisées ou modifiées ou complétées en fonction de la documentation disponible et de l'expertise clinique et non-clinique, avec l'accord du DARPeM.

Comme indiqué à l'article 2 de ce CCTP, la rédaction sera faite en langue anglaise. En revanche, les échanges entre le ou les Titulaires d'un ou plusieurs lots du marché et le DARPeM se feront en langue française.

Concernant la documentation, la commande des publications sélectionnées à l'issue de la recherche documentaire sera réalisée par le DARPeM, sauf si la revue est indisponible au niveau de l'AP-HP auquel le Titulaire du lot 2 du marché se chargera de la commande.

La rédaction doit être conforme aux directives internationales et aux recommandations ICH appliquées pour démontrer la sécurité des médicaments concernés. Il est essentiel de s'assurer que les données présentées sont précises, aussi complètes que possible, et reflètent fidèlement les résultats obtenus lors des études. Une attention particulière doit être portée à la clarté et à la cohérence des informations, afin de faciliter l'examen par les autorités compétentes.

Concernant l'ERA

Depuis 2001 (Directive 2001/83/EC, amendée par la Directive 2004/27/EC), la réglementation mentionne, « s'il y a lieu », d'indiquer les « risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement ». La Directive amendée précise que « l'impact environnemental devrait être étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter devraient être envisagées », indiquant toutefois que les conclusions de l'impact environnemental ne constituent pas « un critère de refus d'autorisation de mise sur le marché ».

Cette étude d'impact vise donc à évaluer les risques potentiels pour l'environnement résultant de l'utilisation du médicament, dans le but de protéger les écosystèmes aquatiques et terrestres.

L'Agence Européenne des Médicaments a publié un premier guide en 2006 (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2) pour détailler les étapes à suivre pour l'évaluation des

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	12 / 22

risques environnementaux d'une substance active (*Active Pharmaceutical Ingredient – API*). Ce guide est actuellement en révision (EMA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1).

Cette ERA est basée sur :

- L'utilisation du produit pharmaceutique,
- Les propriétés physico-chimiques et écotoxicologiques de la substance active,
- Le devenir environnemental la substance active.

Ainsi, pour chaque médicament, l'ERA comporte :

- Une évaluation des risques, reflétant la possibilité qu'un effet se produise. Il s'agit d'une évaluation à la fois de l'exposition des organismes et de l'environnement au principe actif et de l'écotoxicité.
- Une évaluation des risques spécifiques pour les propriétés « PBT » (Persistant, Bioaccumulable, Toxique). L'évaluation PBT concerne les propriétés intrinsèques de la substance active, pouvant être potentiellement nocives pour l'environnement indépendamment des niveaux d'exposition.

L'ERA est divisée en deux phases : Phase I et Phase II

La Phase I consiste en la détermination de la concentration environnementale estimée dans les eaux de surface sur la base de l'utilisation prévue du produit pharmaceutique. En fonction des résultats de Phase I, une Phase II peut être requise ou non. S'agissant de l'évaluation des risques de Phase II, des données sur les propriétés physico-chimiques, sur le devenir environnemental et sur les effets écotoxicologiques de la substance active sont nécessaires, et ce, conformément aux standards OCDE. Ces études concernent différents compartiments environnementaux, tels que par exemple les sols et sédiments ou eaux de surface, ainsi qu'une certaine diversité d'organismes, tels que des algues, poissons ou chironomes.

Dans le cadre des projets de demande d'AMM par l'EP de l'AP-HP, la Phase I (Evaluation initiale) est seule requise. En effet, si la Phase I démontre la nécessité de passer à la phase II (Evaluation approfondie) alors le projet d'AMM pourrait être réévalué.

2. Exigences générales de compétence

- **Expertise réglementaire** : le Titulaire doit avoir une connaissance approfondie des réglementations en vigueur (par exemple, ICH, EMA, FDA, ANSM) et familier avec les lignes directrices spécifiques ICH (*Safety*), EMA (*guidelines*), FDA (*guidances*) et GLP (*Good Laboratory Practices*), et notamment
 - ICH M3 (R2) : études non-cliniques nécessaires avant les études cliniques.
 - ICH S7 : pharmacologie de sécurité.
 - OECD Principles of Good Laboratory Practice (GLP)
 - Les lignes directrices spécifiques concernant l'ERA (*Guideline on Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*), ainsi que les lignes directrices de l'OCDE (*Guidelines for Testing of Chemicals*) et les directives européennes telles que REACH pour les substances chimiques.
- **Expérience pertinente** :
 - Preuve d'expérience dans l'analyse d'études non-cliniques (toxicité, pharmacodynamie, pharmacocinétique animales), de rédaction des sections correspondantes pour des dossiers d'AMM, d'engagement en tant qu'expert non-clinique pour des demandes d'AMM
 - Preuve de projets similaires réalisés pour des médicaments ou substances chimiques.
 - Preuve de réalisation d'évaluations ERA Phase 1 pour des produits similaires.
 - Preuve d'une expertise sur les types de substances actives concernées (petites molécules et principalement issues de la synthèse organique, composés ioniques, ou issues de procédé fermentaire, etc.).

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	13 / 22

- Capacité à interpréter les données physico-chimiques et pharmacologiques en contexte environnemental.
- Expertise avérée dans la réalisation et l'analyse des évaluations de risque environnemental, notamment pour les produits pharmaceutiques.
- **La compétence et l'expérience des expert(e)s qui valideront la rédaction ou la relecture critique devront être pertinentes au regard :**
 - du profil toxicologique des médicaments pour les parties non-cliniques
 - de la toxicologie environnementale pour la section sur l'évaluation du risque environnemental

Le DARPeM se réserve le droit de refuser un(e) expert(e) au regard de cette exigence et le Titulaire devra proposer alors un(e) autre expert(e).
- **Formation :**
 - Formation avancée en toxicologie, ou dans un domaine pertinent (doctorat ou équivalent appliqué aux sciences pharmaceutiques, toxicologie, etc.).
 - Formation en écotoxicologie, biologie environnementale, chimie environnementale ou domaines connexes.
 - Bonne compréhension des processus de dissémination environnementale, du devenir des substances dans l'environnement (dégradation, biodégradabilité, bioaccumulation).
- **Utilisation et maîtrise des outils :**
 - Maîtrise des outils de gestion de références (ex : EndNote, Zotero) et bases de données bibliographiques telles que PubMed et Embase.
 - Expérience avec des bases de données spécifiques pour la toxicologie (ex : Tox'In, INRS, PubChem, etc.) ainsi que les bases de données et ressources in silico classiquement employées dans ce domaine (ex : QSAR Toolbox, VEGA, Derek Nexus, etc.).
 - Maîtrise des outils et logiciels nécessaires pour la modélisation environnementale (par ex. EpiSuite, SimpleTreat).

3. Exigences méthodologiques

3.1. Recherche documentaire :

- Le DARPeM transmettra les publications et autres données bibliographiques déjà disponibles.
- Le Titulaire réalisera une recherche systématique dans les bases de données scientifiques principales (MEDLINE, PubMed, Embase, etc.).
- Le Titulaire réalisera aussi une recherche dans les bases de données spécifiques pour la toxicologie (ex : Tox'In, INRS, PubChem, etc.) et les ressources in silico classiquement employées dans ce domaine (ex : QSAR Toolbox, VEGA, Derek Nexus, etc.).
- La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques doit être définie par des personnes expérimentées avec utilisation de mots-clés appropriés, combinaison d'opérateurs booléens, et définition claire des critères d'inclusion/exclusion.
- Obligation d'inclure des données issues de sources complémentaires, telles que les livres, rapports institutionnels, lorsque pertinent.

3.2. Approche de revue systématique :

- Démonstration que les étapes de la revue bibliographique suivent une méthodologie rigoureuse (PRISMA, etc.).
- Inclusion de tableaux PRISMA ou toute approche rigoureuse déjà éprouvée par le Titulaire pour montrer le processus de sélection des études.
- Intégration des données issues de la littérature scientifique et des études publiées pertinentes, ainsi que des données des ressources toxicologiques in silico.

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	14 / 22

3.3. Obtention des documents sélectionnés

- Le Titulaire transmettra au DARPeM la liste des publications sélectionnées à l'issue de la recherche documentaire.
- Le DARPeM se charge d'obtenir les publications notamment pour toutes les revues disponibles à l'AP-HP.
- Si le DARPeM ne peut pas obtenir la publication, le Titulaire du lot du marché se chargera de la commande auprès de l'éditeur approprié, après accord du DARPeM.

3.4. Exigences méthodologiques concernant l'ERA

Il est attendu une évaluation initiale, dite Phase I avec la détermination des items suivants

- Application des critères de déclenchement définis par l'EMA pour déterminer si une évaluation approfondie (Phase II) est nécessaire.
- Estimation du PEC (Predicted Environmental Concentration) pour les compartiments environnementaux (eau, sol, air).
- Application du seuil de PEC < 0,01 µg/L pour déterminer l'absence de risque environnemental significatif.

Le Titulaire du lot devra analyser et compiler toutes les informations nécessaires pour évaluer la Predicted Environmental Concentration (PEC) dans l'eau, selon les lignes directrices EMA.

1. Informations sur le produit :

- Substance active, formulation, métabolites pertinents
- Propriétés physico-chimiques (solubilité, K_{ow}, etc.)
- Posologie maximale prévue
- Données sur la consommation annuelle totale prévue

2. Données sur le comportement environnemental (si disponibles) :

- Persistance, biodégradation, potentiel de bioaccumulation
- Absorption dans les sols ou autres matrices environnementales

3. Scénarios d'exposition :

- Modélisation du devenir de la substance active dans les eaux usées après excrétion
- Inclusion des calculs standards de PEC basés sur les scénarios de rejet en milieu aquatique

Le PEC (Predicted Environmental Concentration) est calculé à l'aide de la formule standard fournie par l'EMA pour évaluer la concentration de la substance active dans les milieux aquatiques. Les étapes de calcul devront être fournies et en fonction du résultat obtenu de PEC les critères décisionnels précisés ci-dessous appliqués :

Critères décisionnels :

- Si le PEC ≤ 0,01 µg/L, il est considéré qu'il n'existe pas de risque environnemental significatif et aucune Phase II n'est nécessaire.
- Si le PEC > 0,01 µg/L, une évaluation Phase II doit être réalisée.

Clarté et conformité :

- Toutes les données et calculs doivent être transparents, traçables et vérifiables.
- Le rapport doit inclure des références aux lignes directrices EMA et aux données utilisées.

4. Exigences sur la qualité et l'exhaustivité des données

4.1. Évaluation critique des études :

- Analyse critique des modèles expérimentaux utilisés dans les études non-cliniques (modèles animaux, tests *in vitro*), incluant une évaluation de leur méthodologie.
- Évaluation de la conformité des études aux exigences des autorités réglementaires (GLP, protocoles standardisés).

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	15 / 22

- Inclusion des études les plus pertinentes, au regard de la demande d'AMM, de leur qualité et des standards scientifiques.

4.2. Approche par "Weight of Evidence" :

- Application d'une stratégie "Weight of Evidence" pour évaluer les incertitudes et renforcer les conclusions en cas de lacunes dans les données.

5. Exigences sur la présentation des données :

5.1. Clarté et structure :

- Présentation structurée des informations dans le format CTD :
 - Résumé des données (module 4 et *non-clinical summary* et *non-clinical overview*).
 - Détails des études, avec des tableaux ou figures pour synthétiser les résultats.
 - Le rapport Phase I de l'ERA doit être rédigé conformément au format CTD :
 1. Introduction :
 - Description générale du produit et objectif de l'évaluation.
 2. Informations et hypothèses utilisées :
 - Données sur la substance active (formule, structure, métabolites).
 - Hypothèses de calcul (consommation annuelle, facteurs par défaut).
 3. Calcul du PEC :
 - Méthodologie détaillée et résultats chiffrés.
 - Discussion sur les marges d'incertitude.
 4. Conclusion :
 - Résultat final et justification de la nécessité (ou non) d'une Phase II.

5.2. Contenu scientifique attendu :

- **Résumé critique :**
 - Synthèse des résultats clés des études non-cliniques.
 - Identification des risques potentiels (toxicité, interactions médicamenteuses, etc.).
 - Discussion des marges de sécurité (NOAEL/LOAEL) et extrapolation à l'homme.
- **Tableaux et figures :**
 - Inclusion de tableaux récapitulatifs des doses, espèces, durées d'étude, et résultats.
- **Analyse des lacunes :**
 - Identification des lacunes ou limitations dans les études, avec justification scientifique et recommandations pour la rédaction du RCP.

5.3. Exigences particulières pour l'expertise non-clinique

- **Rédaction de l'overview non-clinique :**
 - Résumé des conclusions clés des études non-cliniques et analyse critique.
 - Mise en perspective des résultats dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfices/risques.
 - Discussion des extrapolations des résultats animaux à l'homme.
 - Identification des implications pour les essais cliniques et les populations spécifiques (femmes enceintes, pédiatrie, etc.).
- **Clarté, discussion et justification détaillée dans le dossier de demande d'AMM :**
 - Justification scientifique claire pour chaque décision ou interprétation des résultats.
 - Discussion des données contradictoires ou incertaines.

6. Exigences de livrables et suivi

6.1. Livrables attendus :

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	16 / 22

- Résultat de la recherche documentaire avec détail de la stratégie de recherche et justification de l'inclusion / exclusion des publications et autres données et justifications des choix méthodologiques.
- Livraison finale structurée conforme au format CTD des Module 4 et sections 2.4 et 2.6 (*Nonclinical Overview* et *Nonclinical Summary*).
- Résumé de l'expert non-clinique (section 1.4.2 du CTD) accompagné du CV de l'expert (déclarations signées accompagnées d'une description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles).
- Rapport ERA Phase 1 complet et prêt à intégrer à la demande d'AMM format CTD.
- Résumé exécutif clair pour la section 1.6.1. de la demande d'AMM format CTD.
- Livraison finale structurée conforme au format CTD de la réponse aux questions de l'autorité au cours de la procédure d'évaluation de la demande d'AMM.

6.2. Validation par le DARPeM :

- Soumission des résultats de la recherche documentaire avec détail de la stratégie de recherche et justification de l'inclusion / exclusion des données pour validation par le DARPeM avant finalisation.
- Validation intermédiaire par le DARPeM des hypothèses et données utilisées pour la phase I de l'ERA.
- Soumission de rapports intermédiaires pour tous les livrables pour relecture et commentaire par le DARPeM avant finalisation.

4.5 LOT 3 - RELECTURE CRITIQUE DES PARTIES PHARMACEUTIQUES

1. Description

La prestation inclut :

- Relecture et évaluation de la qualité, au regard des exigences réglementaires, de parties pharmaceutiques de dossiers de demande d'AMM fournies par le DARPeM et proposition de corrections
 - module 3 (*Quality*)
 - section 2.3 (*Quality Overall Summary*)
- Relecture et évaluation de la qualité, au regard des exigences réglementaires, de réponse aux questions pharmaceutiques de l'autorité au cours de procédure d'évaluation de demande d'AMM et proposition de corrections

2. Exigences de compétences

- **Expertise réglementaire** : le Titulaire du lot doit avoir une connaissance approfondie des réglementations en vigueur (par exemple, ICH, EMA, FDA, ANSM) et être familier avec les lignes directrices spécifiques ICH (*Quality*), EMA (*guidelines*), FDA (*guidances*), et GMP (*Good Manufacturing Practices*).
- **Expérience pertinente** : preuve d'expérience de rédaction des parties pharmaceutiques de dossiers d'AMM et d'engagement en tant qu'expert pharmaceutique pour des demandes d'AMM.
- La compétence et l'expérience des **expert(e)s qui valideront la relecture critique des parties pharmaceutiques** devront être pertinentes au regard du fait qu'il s'agit de médicaments de type chimique.
Le DARPeM se réserve le droit de refuser un(e) expert(e) au regard de cette exigence et le Titulaire devra proposer alors un(e) autre expert(e).
- **Formation** : Formation avancée en chimie et sciences pharmaceutiques.

3. Exigences de livrables et suivi

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	17 / 22

3.1. Livrables attendus :

- o Parties pharmaceutiques fournies par le DARPeM relues avec commentaires et propositions de modifications.

3.2. Validation par le DARPeM :

- o Soumission de versions intermédiaires pour relecture et commentaire par le DARPeM avant finalisation.

4.6 LOT 4 - TESTS DE LISIBILITE DE NOTICE

1. Description

La prestation inclut :

- La réalisation de test de lisibilité de notices pharmaceutiques conformément à la réglementation en vigueur portant notamment sur la lisibilité, la clarté et la facilité d'utilisation de la notice.
- La fourniture du projet de notice validé par le test, sous un format informatique directement utilisable par un imprimeur, si la réglementation impose une notice imprimée.
- Le rapport du test de lisibilité sous un format directement intégrable à une demande d'AMM au format CTD.
- Le Titulaire du lot du marché aura une obligation de résultats : le cas échéant, il répondra aux questions des autorités sur le test réalisé et procédera à un test additionnel sur demande des autorités sans coût supplémentaire.
- Il s'agira le plus souvent d'un test complet et éventuellement d'un test simplifié (quand un test a déjà été réalisé sur une notice quasi-similaire).
- Les médicaments concernés sont, pour la plupart, destinés uniquement à un usage hospitalier.
- Le projet de notice devra tenir compte des éventuelles contraintes techniques des imprimeurs et de toute contrainte réglementaire.
- Tous les détails des tests resteront disponibles sur demandes des autorités.

2. Exigences de compétences

- **Expertise réglementaire** : le Titulaire du lot doit avoir une connaissance approfondie des réglementations et guidelines en vigueur sur l'élaboration des notices pharmaceutiques destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité (ANSM, Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité ; EMA et notamment ligne directrice de la Commission Européenne : « Readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use ».)
- **Expérience pertinente** : preuve d'expérience de réalisation tests de lisibilité de notices pharmaceutiques.

3. Exigences méthodologiques

- Les conditions de mise en œuvre doivent respecter la réglementation en vigueur.
- La notice testée sera en langue française.
- Le DARPeM validera chaque modification et le format définitif de la notice.
- Le questionnaire doit comprendre un nombre suffisant de questions, couvrir toutes les sections critiques de la notice et permettre de tester la capacité des participants à localiser et à comprendre l'information fournie selon une échelle d'évaluation prédéfinie.
- Les panels de participants testés doivent correspondre à la destination des médicaments concernés : sujets représentatifs de la population cible (âge, niveau socio-éducatif, etc.). Des critères de recrutement seront définis en accord avec le DARPeM en fonction du médicament.

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	18 / 22

- Du personnel soignant devra être inclus dans les panels compte tenu de l'usage hospitalier.
- La conduite des entretiens en face à face sera réalisée par une personne expérimentée dans les techniques d'entretien. Les questions sont posées oralement, formulées différemment de la notice et dans un ordre aléatoire et différent pour chaque participant.
- Le test comportera au moins deux phases, pour tenir compte des modifications de la notice initiale lors des premières phases de test.
- Le rapport sera rédigé en français ou en anglais.

4. Exigences de livrables et suivi

4.1 Livrables attendus :

- Rapport du test dans un format permettant son intégration dans la demande d'AMM.
- Projet de notice validé par le test dans un format informatique prêt à être transmis à un imprimeur.

4.2 Validation par le DARPeM :

- Soumission des protocoles du test, des projets de notice testés, des questionnaires, des critères de recrutement des participants pour validation par le DARPeM avant finalisation.
- Soumission de rapports intermédiaires pour relecture et commentaire par le DARPeM avant finalisation.
- Soumission des réponses aux questions des autorités pour validation par le DARPeM avant finalisation.

ARTICLE 5 : PRESENTATION DE L'OFFRE

L'offre devra être présentée

- Par écrit le cadre de réponse technique (CRT)
- Par oral au cours d'un entretien avec l'équipe du DARPeM, en présentiel ou en visio-conférence pour les candidats qui ne seraient pas localisés en région parisienne.

L'offre devra les points ci-après, de manière conforme à tout ce qui est décrit dans ce CCTP et notamment à l'article 4.

5.1 PRESENTATION DU CANDIDAT, ENGAGEMENTS et EXPERIENCE

Le Candidat décrira :

- Sa structure et son organisation, dont les effectifs par catégories de personnels (niveau et type de formation et expérience).
- Son système de management de la qualité.
- La qualification initiale et continue et l'expérience du personnel impliqué dans les prestations, incluant la formation aux guidelines réglementaires et la formation orientée vers les spécificités des prestations, en fonction de chaque lot :
 - Celle des personnes assurant les différentes prestations, en fonction de chaque lot : recherche documentaire (documentalistes qualifiés), analyse des publications et des études scientifiques spécifiques aux aspects cliniques, non-cliniques, rédaction des sections du CTD en langue anglaise, réalisation de tests de lisibilité de notice pharmaceutique, élaboration d'ERA ; les CV types pour chaque type de prestation seront fournis.
 - En fonction de chaque lot, celle des personnes pouvant être expert clinique, expert non-clinique et expert vis-à-vis du risque environnemental et les CV des personnels en charge de ces activités.
- Son système de veille réglementaire et implémentation des évolutions réglementaires.
- Son expérience en lien avec toutes les prestations demandées selon les lots.
- Son engagement sur le respect de (cf. article 4.2 Conditions requises pour l'ensemble des lots) :

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	19 / 22

- Conformité aux exigences réglementaires
- Confidentialité : le Candidat doit transmettre le contrat de confidentialité dûment complété, daté et signé, avec le nom et prénom de la personne pouvant engager la société.
- Délais
- Suivi jusqu'à l'obtention de l'AMM

5.2 PRESTATIONS PROPOSEES

Le Candidat décrira dans son offre les prestations proposées au regard de toutes les exigences décrites à l'article 4.

Les recommandations suivies et les méthodes utilisées devront être listées et si besoin décrites dans l'offre.

L'offre décrira, conformément aux dispositions de l'article 4 :

- Les méthodes et processus pour toutes les étapes de chaque prestation
- Les délais :
 - Délai habituel d'obtention des publications en cas de non disponibilité par l'AP-HP (lots 1 et 2)
 - Délai habituel et nombre de dossiers pouvant être rédigés (pour les lots 1 et 2) ou relus (pour le lot 3) simultanément
 - Délai habituel de réalisation et nombre de tests pouvant être effectués simultanément (lot 4)

5.3 ASPECTS TECHNIQUES ET ORGANISATIONNELS

5.3.1 Environnement informatique général, sécurité et confidentialité

Pour garantir la qualité et la conformité des travaux de rédaction des sections cliniques, non-cliniques, environnementales et administratives du CTD, l'environnement informatique du Candidat doit être spécifiquement adapté pour répondre aux exigences réglementaires et garantir la sécurité, la traçabilité et l'intégrité des données.

Le Candidat décrira dans son offre :

- Son environnement informatique au sens large : systèmes informatisés utilisés par le Candidat pour gérer les activités demandées dans le cadre du marché.
- Conformité aux ICH : l'environnement informatique doit être compatible avec les lignes directrices ICH (notamment M4 pour le format CTD et M8 pour l'eCTD).
- L'équipe responsable des systèmes informatisés et sa disponibilité pour la résolution des problèmes liés aux outils et systèmes informatisés
- Les mesures de sécurité
 - Hébergement des données sur des serveurs sécurisés conformes aux normes ISO 27001 ou démonstration par le Candidat qu'un système de management de la sécurité de l'information est en place et maintenu fonctionnel
 - Mesures de protection anti-virus
 - Gestion des droits d'accès pour limiter l'accès aux données selon les rôles (ex. : rédacteurs, relecteurs, administrateurs).
- Les mesures de sauvegarde des données
 - La gestion des incidents, le plan de continuité d'activités et le plan de reprise d'activités

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	20 / 22

- après incident.
- Plan de sauvegarde et de récupération en cas de sinistre (disaster recovery).
- La gestion de la sous-traitance informatique, le cas échéant.
- Son engagement sur
 - Le maintien de la conformité des outils utilisés avec les réglementations applicables.
 - L'accès aux systèmes utilisés pour les audits ou les vérifications de conformité.
 - La garantie de mise à jour régulière des logiciels et bases de données (usage des dernières versions en vigueur pour les bases de données).

5.3.2 Logiciels et outils spécifiques

Le Candidat décrira dans son offre :

- Outils de rédaction et gestion documentaire incluant logiciels de traitement de texte avancés (pour tous les lots) :
 - Microsoft Word (avec modèles CTD préconfigurés).
 - Adobe Acrobat Pro pour la création de fichiers PDF conformes aux standards eCTD (incluant les fonctionnalités d'hyperliens et de bookmarks)
 Et le cas échéant logiciel de gestion électronique documentaire
- Logiciels de gestion des références bibliographiques (pour les lots 1 et 2) :
 - Zotero, EndNote ou Reference Manager ou équivalent pour une citation précise et conforme aux normes scientifiques.
- Outils de toxicologie et prédiction toxicologique (pour le lot 2) :
 - QSAR Toolbox, Derek Nexus, ou VEGA ou équivalent pour les prédictions toxicologiques.
- Outils pour l'ERA (pour le lot 2) :
 - EpiSuite, SimpleTreat ou équivalent pour les évaluations environnementales.
- Le cas échéant utilisation d'outils d'Intelligence Artificielle (pour tous les lots) : description des outils utilisés, incluant les aspects de confidentialité, et justification détaillée de leur usage
- Formation des utilisateurs :
 - Assurance que les équipes du Candidat sont formées sur les outils utilisés.
 - Description de la formation initiale et continue pour rester à jour sur les évolutions des outils.

5.3.3 Gestion de la qualité et des révisions

Le Candidat décrira dans son offre :

- Suivi / contrôle des versions :
 - Utilisation d'un système de contrôle des versions pour garantir la traçabilité des modifications (ex. : SharePoint ou équivalent).
 - Journalisation automatique des modifications apportées aux documents.
- Workflow de révision et approbation :
 - Intégration d'un système de workflow pour la révision et l'approbation des documents par plusieurs intervenants.
- Approbation :
 - Fonctionnalité de signature électronique (compatible avec 21 CFR Part 11).

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	21 / 22

5.3.4 Collaboration et gestion de la communication

Le Candidat décrira dans son offre :

- Plateformes collaboratives sécurisées :
 - Utilisation d'outils sécurisés pour la collaboration (Microsoft Teams ou équivalent), avec intégration aux systèmes de gestion documentaire.
 - Plateforme pour le partage sécurisé des données (Sharepoint ou équivalent)
- Traçabilité des échanges et modifications :
 - Enregistrement des commentaires et discussions dans le cadre des révisions de documents.
 - Fonctionnalité d'audit trail pour toutes les modifications et interactions.
- Formation des utilisateurs :
 - Formation du DARPeM en tant que de besoin sur les outils utilisés.
 - Disponibilité d'un support technique pour la résolution des problèmes liés aux outils et systèmes du Candidat
- Point de contact permanent
- Système d'échanges d'informations périodiques avec le DARPeM
- Organisation des réunions

Timbre commercial Signature, nom et prénom de la personne pouvant engager la sociétésignature (précédée de la mention manuscrite « lu et approuvé »

AGEPS	Consultation n° 110.25-04.DARPeM	EP de l'AP-HP
CCTP	Dernière mise à jour du : 30/04/2025	22 / 22