



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

Pharmacien en charge de l'étude : Robin CHARRETEUR
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 92 66
Fax : 01 46 69 14 09
Email : robin.charreteur@aphp.fr

Chef de projet en charge de l'étude : Sabrina ALESSI
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 90 72
Email : sabrina.alessi@aphp.fr

CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES

PARTICULIERES (C.C.T.P.)

Consultation N° : 110.25-06.DRCI

APPEL D'OFFRES OUVERT

Article R.2124.2-1 du code de la commande publique

OBJET : Fourniture de médicaments expérimentaux (blisters de 10 comprimés de placebo de la spécialité COLCHICINE OPOCALCIUM 1mg pour l'essai clinique COLT en double insu 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

La présente consultation porte sur la fourniture de médicaments expérimentaux (blisters de 10 comprimés de placebo de la spécialité COLCHICINE OPOCALCIUM 1mg pour l'essai clinique COLT en double insu promu par l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).

Titre : Traitement prophylactique par colchicine lors de l'introduction de l'allopurinol chez les goutteux.

Prestations demandées (devant être estimées dans le cadre de réponse technique) :

- **Réception et Déconditionnement** des comprimés de Colchicine Opocalcium 1mg sécables
- **Conditionnement** des comprimés de Colchicine Opocalcium 1mg en blisters neutres
- **Utilisation d'une formule standard du placebo (ou développement si nécessaire)**
- **Fabrication du placebo de Colchicine Opocalcium 1mg sécable de couleur rose**
- **Conditionnement** des comprimés de placebo de Colchicine Opocalcium 1mg en blisters neutres identiques à ceux de l'actif reconditionné
- **Confirmation de la conformité** de ces opérations aux Bonnes Pratiques de Fabrication et au présent cahier des charges techniques
- **Envoi des blisters** neutres d'actifs et de placebo au Département des Essais Cliniques (DEC-AGEPS)

Variante 1 : pour la formule standard

- a. Formule de placebo standard avec données de stabilités disponibles sur 48 mois minimum
OU
- b. Développement d'une formule placebo sur laquelle une étude de stabilité sera menée par le Titulaire à 48 mois minimum, avec la fabrication d'un lot pilote

A. RESUME DE L'ESSAI

L'AP-HP prend l'initiative de réaliser un essai clinique, dirigé par le Pr. Pascal RICHETTE et dont le titre est : Traitement prophylactique par colchicine lors de l'introduction de l'allopurinol chez les goutteux : un essai randomisé, contrôlé, multicentrique. Acronyme : COLT

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

Les caractéristiques de cet essai sont définies ci-dessous :

- Essai multicentrique randomisé en double insu
- Nombre de pays : 1 (France)
- Durée de traitement : 6 mois
- Durée prévisionnelle de l'étude : 36 mois
- Médicaments expérimentaux : colchicine opocalcium 1 mg sécable et placebo identique sécable
- Nécessitant l'inclusion d'un total de 141 patients répartis en 3 bras de traitement :
 - Bras 1 : ½ comprimé d'actif le matin, ½ comprimé d'actif le soir pendant 6 mois
 - Bras 2 : ½ comprimé de placebo le matin, ½ comprimé d'actif le soir pendant 6 mois
 - Bras 3 : ½ comprimé de placebo le matin, ½ comprimé de placebo le soir pendant 6 mois

B. CONTRAINTES PARTICULIERES

Une attention particulière sera donnée à :

- La **stabilité du placebo** proposée par le Titulaire. La stabilité et la formule du placebo proposées tiendra compte de la durée et des contraintes de la recherche. **Il est primordial pour le donneur d'ordre d'avoir des données de stabilité sur 48 mois a minima.**
- La **vraisemblance entre les comprimés d'actif et de placebo**
- La **sécabilité des comprimés de placebo fabriqués**
- La **planification de 2 campagnes de fabrication**
- La **planification de 2 livraisons (1 envoi par campagne)**

BILAN CONTRAINTES PARTICULIÈRES ESSENTIELLES POUR LE RESPECT DE L'INSU :

Pour plus de précisions, merci de vous référer à la partie II, paragraphe B « PRESTATIONS CONCERNANT LE PLACEBO : FABRICATION ET/OU DEVELOPPEMENT DU PLACEBO » de ce document.

Les comprimés de placebo devront présenter les caractéristiques suivantes :

- Comprimé sécable
- Comprimé de couleur rose (teinté du même rose dans la masse), cylindrique, légèrement biconvexe, comportant la gravure "018" sur une des faces et sur chacune des faces une barre de sécabilité (peut être divisé en doses égales)
- Mise sous blister neutre d'apparence identique, sans signes distinctifs, pour l'actif et le placebo

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

C. BESOINS QUANTITATIFS DE L'ETUDE

	Produit	Nombre de boîtes commerciales de colchicine opocalcium 1 mg (boîtes de 20 comprimés) livrées par le DEC AGEPS au Titulaire	Nombre de comprimés actifs et placebo à <u>fabriquer et/ou à reconditionner</u>	Nombre de blisters neutres de COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg ou placebo de 10 comprimés à <u>livrer</u> au donneur d'ordre (1)
Fabrication lot pilote (variante 1b)	Placebo de comprimé colchicine opocalcium 1 mg	A évaluer par le candidat au regard de la couleur de la spécialité COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg et/ou d'une formule déjà développée pouvant être proposée comme placebo		
1 ^{ère} campagne	Actif	2 000 +*	40 000 +*	4 000
	Placebo		40 000 +*	4 000
2 ^{ème} campagne	Actif	3 000 +*	60 000 +*	6 000
	Placebo		60 000 +*	6 000

Blisters neutres = blisters non prédécoupés, sans aucune mention ni signe distinctif entre les blisters actifs et les blisters placebo.

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 l'estimation en %),***
- ***les quantités dont le candidat a besoin pour réaliser les contrôles libérateurs (précisez 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 la **somme** des quantités nécessaires **par produit** pour tenir compte des pertes, contrôles, échantillothèques...) nécessaires pour livrer au donneur d'ordre les quantités indiquées dans le tableau.

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

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.**

Une attention particulière sera apportée par le donneur d'ordre quant **au délai de réalisation** de chaque prestation à la suite de la réception du bon de commande jusqu'à la mise à disposition des blisters de l'étude par le Titulaire au donneur d'ordre.

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, tout en garantissant une sécabilité comparable des comprimés.

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 L'ACTIF

1. Fourniture de l'Actif

Des boîtes de la spécialité commerciale de COLCHICINE OPOCALCIUM® 1mg (Mayoly Spindler, Code CIP13 3400936275096 Code CIP7 3627509) achetés par le Département Essais Cliniques de l'AGEPS de l'AP-HP sur des lots commerciaux libérés pour la vente sur le territoire national, seront livrées par le Département Essais Cliniques de l'AGEPS de l'AP-HP au Titulaire, en 2 livraisons (prévision de 2 campagnes de fabrication espacées d'environ 18 mois).



Chaque livraison ne comportera théoriquement qu'un seul lot. La péremption à réception est estimée entre 30 et 42 mois.

Le donneur d'ordre pourra envoyer un échantillon sur demande, lors de la consultation ou lors de l'attribution du marché.

2. Déconditionnement de l'actif

Le **Titulaire** déblistera la spécialité COLCHICINE OPOCALCIUM® 1mg comprimés.

La température et l'humidité seront enregistrées tout au long de l'étape de déconditionnement. Les comprimés déblistérés devront être placés en double emballage opaque et hermétique avec lien et dessiccants.

Ils seront conservés à **température inférieure à 25°C** jusqu'au reconditionnement.

Le déconditionnement devra être suivi du reconditionnement dans les meilleurs délais sans dépasser 48h. L'organisation adoptée et les délais envisagés seront à préciser par le candidat et à accepter par le donneur d'ordre avant signature du cahier des charges pharmaceutiques.

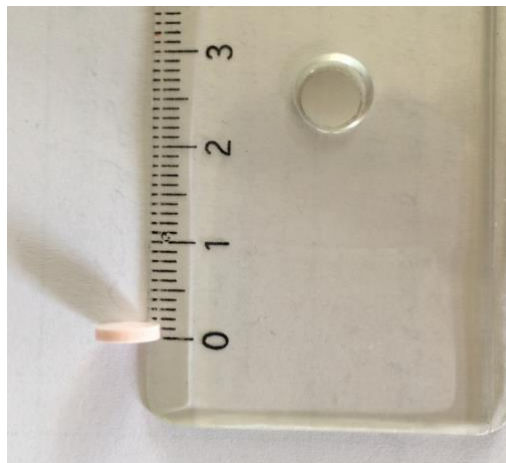
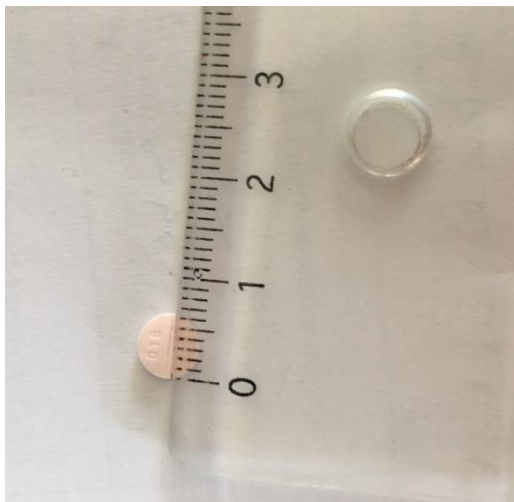
B. PRESTATIONS CONCERNANT LE PLACEBO : FABRICATION ET/OU DEVELOPPEMENT DU PLACEBO

Développement et fabrication de placebo similaire à la référence (spécialité commerciale COLCHICINE OPOCALCIUM® 1mg).

Livraison au Titulaire par le DEC-AGEPS de la spécialité ci-après :

Caractéristiques du comprimé de COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg :

- Comprimé sécable, rose (teinté du même rose dans la masse), cylindrique, légèrement biconvexe, comportant la gravure "018" sur une des faces et sur chacune des faces une barre de sécabilité (peut être divisé en doses égales).
- Taille du comprimé à titre indicatif : diamètre de 5,6 mm et épaisseur de 1 mm
- Masse d'un comprimé à titre indicatif : 75,2 mg (masse moyenne réalisée d'après la pesée de 3 comprimés).



NB : les données de masse et taille sont approximatives et n'ont aucune valeur contractuelle, le Titulaire devra les vérifier lors de l'attribution du marché

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

- o 1a. il pourra s'agir d'une formule standard ou
- o 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 48 mois.

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

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 ...)

Le cas échéant, les échantillons seront transmis au donneur d'ordre pour validation.

1. Achat et contrôle des matières premières

L'achat et le contrôle des matières premières utilisées pour la fabrication des comprimés de placebo 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

a) Achat du poinçon

Le Titulaire fera fabriquer un poinçon, sauf s'il dispose déjà d'un tel poinçon, propriété du donneur d'ordre, lui permettant de réaliser des comprimés de placebo strictement identiques à la spécialité COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg.

A l'issue de la recherche ces poinçons et matrice seront adressés au donneur d'ordre qui en a la propriété, ou détruits à la demande du donneur d'ordre.

b) Proposition d'une formule placebo standard ou Développement de formule

Le développement d'une formule placebo de la COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg ou, de préférence, proposition d'une formule déjà développée par le Titulaire permettant d'obtenir des comprimés pouvant être acceptés comme formule placebo par le promoteur ou utilisation d'une formule placebo déjà développée pour cette spécialité ou pour une autre de même couleur.

Le placebo devra être teinté dans la masse (rose à l'extérieur et à l'intérieur) comme le produit de référence.

NB : Il est rappelé qu'un simple pelliculage d'un comprimé blanc standard ne peut convenir pour ces comprimés sécables administrés par demi-comprimés.

Le Titulaire devra procéder à la fabrication d'un lot pilote le cas échéant.

B. CONDITIONNEMENT

1. Fourniture des articles de conditionnement

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

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

2. Mise sous conditionnement primaire

Le conditionnement primaire sera sous forme de blisters PVC-Aluminium de 10 comprimés (caractéristiques identiques à la spécialité de COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg afin de s'affranchir d'une étude de stabilité sur l'actif re conditionné).

Le conditionnement devra être **neutre sans aucun signe distinctif** (ni impression, ni gravure, ni pré découpe) et devra **disposer d'un espace suffisant** afin qu'une étiquette puisse y être apposée ultérieurement.

Les blisters neutres ne comporteront donc aucune mention apparente (n° de lot, péremption, etc.).

La taille des alvéoles sera compatible avec les dimensions du comprimé afin de permettre la bonne étanchéité du blister.

Les blisters devront comporter un espace minimal de 18*65 mm permettant l'étiquetage aux mentions réglementaires.

C. MÉTHODES DE CONTRÔLE ET D'ANALYSE DE L'ACTIF ET 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 (et sous sa responsabilité même 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. Contrôles microbiologiques sur les produits livrés

La propreté microbiologique devra être argumentée, en particulier si un contrôle de la contamination microbienne n'est pas réalisé sur chaque lot de blister pour la certification pharmaceutique.

Pour les contrôles effectués sur un échantillon aléatoire et représentatif de chaque lot de blisters, le Titulaire devra se rapporter à la pharmacopée européenne pour les formes comprimés et forme orales solides (5.1.4 Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles).

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

Analyses à réaliser à t0 pour certification pharmaceutique :

<i>Essais réalisés selon monographie PE (forme comprimé et voie orale)</i>
Uniformité de masse 2.9.5 (sur placebo uniquement)
Désaggrégation 2.9.1 (sur placebo uniquement)
Masse moyenne (sur placebo uniquement)
Test de séabilité monographie comprimés en vigueur (sur placebo uniquement)
Perte à la dessiccation (sur placebo uniquement)
Contrôle qualité microbiologique forme non stérile (voie orale) Recherche E. Coli et Dénombrement (5.1.4)
<i>Essais nécessaires pour l'étude clinique</i>
Aspect (couleur, forme, dimension, gravure...) en lien avec ressemblance des 2 produits
Identification différentielle Actif et Placebo : absence ou présence de principe actif

3. Test de ressemblance

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

D. 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'échantillothèque 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'échantillothèque des produits vrac, 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'échantillothèque du produit fini dans son conditionnement final sera conservée par l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS).

E. ECARTS/GESTION DES CHANGEMENTS

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.

F. CONFIRMATION PHARMACEUTIQUE DES UNITÉS DE TRAITEMENT

Le **Titulaire** est responsable de toutes les prestations, y compris celles d'un sous-traitant, le cas échéant.

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

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

La confirmation réalisée par le Titulaire inclura l'ensemble des étapes prévues par le présent CCTP. Les étapes réalisées par un potentiel sous-traitant du Titulaire y seront également intégrées.

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

En cas de remise en cause de la qualité ultérieure à la livraison, le Titulaire s'engage à en avertir sans délai le donneur d'ordre.

G. ETUDES DE STABILITE / DETERMINATION DE LA PEREMPTION DU PLACEBO

En cas de recours à une formule standard validée par le donneur d'ordre, le Titulaire transmettra les données de stabilité déjà établies sur cette formule a minima de 48 mois.

Sur la base de données acquises préalablement ou d'études de stabilité spécifiques, 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.

La stratégie proposée devra viser une période de durée de validité d'au moins 48 mois.

Le candidat détaillera sa stratégie sur le CRT.

Les études de stabilité seront réalisées à 25°C/60%HR et 40°C/75%HR sur un échantillon pour une durée de 48 mois 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	T= 48 mois

Pour toute formule retenue, le Titulaire devra réaliser un test de ressemblance entre les produits actif et placebo (sera effectué) à chaque temps de stabilité.

Les analyses prévues par le **Titulaire** dans le cadre de sa responsabilité dans la définition de la péremption seront *a minima* :

Aspect, Dureté, Séabilité, Désagréation, Masse moyenne et uniformité de masse, contrôle de la qualité microbiologique (selon Ph. Européenne) seront réalisés à péremption (t = 48mois).

Les résultats (hors spécifications/hors tendance) seront à communiquer au donneur d'ordre dans un délai de 48h suivant leur constatation.

H. STOCKAGE

- Condition de stockage des spécialités COLCHICINE OPOCALCIUM® 1mg livrés jusqu'à leur traitement : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Durée de stockage : jusqu'à fabrication des blisters produits au donneur d'ordre,
- 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.

I. 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 ne dépassant pas 25°C.

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

Le cas échéant, le lot pilote fera l'objet d'une livraison 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/ les cartons et a minima il précisera :

- Le nom de l'essai : ARGO

- le produit (COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg ou placebo)
- le numéro de scellé

Les actifs et les placebos **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 : COLT
- le numéro de lot réel
- le produit (COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg ou placebo)
- le numéro de scellé

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

- Le nom de l'essai : COLT
- le numéro de lot réel
- le produit (COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg ou placebo)
- 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.

Il sera prévu 1 envoi par campagne avec un délai de livraison maximal de 72h jours ouvrés.

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

J. DESTRUCTION DES EXCEDENTS

Une comptabilité précise des comprimés et des blisters 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.

K. DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE

- **Dossier du Médicament Expérimental (placebo)**

Le Titulaire transmettra tous les éléments permettant au donneur d'ordre de rédiger le DME.

Le Titulaire fournira une documentation réglementaire complète et mise en forme (common technical document) permettant au donneur d'ordre de compléter son Dossier Médicament Expérimental. Il s'engage

à apporter son aide à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris en cas de demandes d'informations complémentaires de la part de l'autorité compétente.

- **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.

Le dossier de lot (copie ou original) 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 de placebo), précisant les résultats analytiques et microbiologiques, les spécifications. Il comportera aussi les certificats d'alimentarité pour les articles de conditionnement primaire.

Le Titulaire devra intégrer au dossier de lot actif un échantillon, une photographie ou une photocopie de l'emballage commercial des actifs (pour la traçabilité des n° de lot et péremption).

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. RESPONSABILITÉS DU DONNEUR D'ORDRE

Le donneur d'ordre, devra valider :

- **l'aspect des placebos proposés sur le lot pilote, le cas échéant, avant la blistérisation (via une photo et des échantillons)**
- **le projet de dossier de lot de fabrication pour les actifs et les placebos**
- **le récapitulatif des contrôles et spécifications proposées par le Titulaire pour les contrôles en cours des produits vrac**

Le donneur d'ordre s'engage à fournir :

- Les produits nécessaires à la prestation (boîtes commerciales de COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg)
- L'autorisation de reproduction de poinçons (le poinçon appartient au promoteur AP-HP)

Le donneur d'ordre, devra valider, avant la production, la matrice de dossier de lot de fabrication des placebos intégrant le récapitulatif des contrôles et spécifications proposées par le Titulaire pour les contrôles en cours et sur les produits vrac.

IV. CONTRAINTES GLOBALES ET ENGAGEMENTS GÉNÉRAUX

- **Statuts et autorisations du Titulaire**

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

Le **Titulaire** 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 Titulaire**

Le **Titulaire** 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.

Le Titulaire a obligation de relire le dossier de lot. La relecture intégrera l'analyse de chaque opération sous-traitée.

- **Référentiels opposables**

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

RESPONSABILITES PHARMACEUTIQUES – QP to QP AGREEMENT

Actions	Donneur d'ordre	Titulaire
Etablissement d'un cahier des charges pharmaceutique détaillé	X	
Etablissement de l'annexe financière	X	
Signature du cahier des charges AGEPS	X	X
Fourniture des Comprimés Actifs (présentation commerciale (DCI) COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 mg	X	
Formulation du placebo et acceptabilité de la formule		X
Constitution d'un dossier de lot pour chacune des opérations de fabrication et de conditionnement (soumis au donneur d'ordre pour approbation)		X
Transmission d'un accord sur : - la formule et l'aspect des placebos proposés, - le projet de dossier de lot de fabrication et/ou conditionnement pour les actifs et les placebos, - le récapitulatif des contrôles et spécifications proposées par le Titulaire pour les contrôles en cours, des produits vrac et des produits finis	X	
Fabrication d'un lot de comprimés placebo		X
Définition des spécifications et contrôles en cours de fabrication		X
Fourniture des articles de conditionnement primaires acceptés		X
Conditionnement primaire du placebo		X
Définition des spécifications et contrôles en cours de conditionnement		X
Déblistérisation des comprimés actifs		X
Conditionnement primaire des actifs		X
Contrôles en cours de conditionnement		X
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des blisters actifs et placebo		X
Contrôles microbiologiques renforcés sur blisters actifs et placebo		X
Confirmation pharmaceutique des produits vrac livrés		X
Etiquetage des blisters actifs & placebo mise sous coffrets étiquetés	X	
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des produits finis (incluant une vérification de similitude d'aspect)	X	
Certification pharmaceutique (Libération des lots de produits finis par le pharmacien responsable)	X	
Prélèvement échantillonnage des matières premières et AC (+ échantillonnage blisters vrac et/ou produits finis)		X
Conservation échantillonnage de référence : Matières premières et AC		X
Conservation échantillonnage de référence : blisters vrac (PSO) et échantillonnage modèle : produits finis	X	
Etude de stabilité premier lot placebo (accélérée et à température ambiante)		X
Transmission des éléments pour la rédaction du DME (partie qualité)		X
Libération réglementaire par le promoteur	X	
Destruction des produits défectueux et résidus		X
Archivage des documents (5 ans) puis transfert promoteur pour archivage supplémentaire (minimum 25 ans après la fin de la recherche ou son arrêt anticipé)	X	

Timbre commercial

Nom Prénom du signataire pouvant
engager la société :

Signature précédée de la mention « Lu et approuvé »