



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 : Céline ALLOUX
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 17 79
Fax : 01 46 69 14 09
Email : celine.alloux@aphp.fr

Chef de projet en charge de l'étude : Sabrina SALI
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 15 22
Email : sabrina.sali@aphp.fr

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

Consultation N° : 110.25-07.DRCI

Appel d'Offres Ouvert (AOO)

OBJET : Fourniture de médicaments expérimentaux pour l'essai clinique en double insu RUBY STUDY promu par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

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

I. OBJET DU MARCHE ET PRESTATIONS DEMANDEES

Objet : la présente consultation porte sur la fourniture de médicaments expérimentaux pour un essai clinique en double insu, intitulé **RUBY STUDY**, promu par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).

Titre : « *Randomized controlled trial testing the efficacy of corticosteroid therapy versus placebo in fibrotic hypersensitivity pneumonitis - **RUBY STUDY** (Randomised trial, glUcocorticoids versus placeBo in fibrotic hYpersensitivity pneumonitis)* »

BESOINS DE L'ÉTUDE :

- Condition de recevabilité
 - Description des méthodes et pratiques de déconditionnement/reconditionnement des médicaments sensibles à l'humidité, notamment orodispersible

- **Prestations demandées (devant être estimées) :**

- Fabrication de placebo de **Solupred® 5mg, comprimé dispersible** et mise sous blisters neutres **ALU /ALU** de 10 comprimés.
- Réception, puis déconditionnement et reconditionnement de **Solupred® 5mg, comprimé orodispersible**, dans des blisters neutres **ALU /ALU** de 10 comprimés.

- **VARIANTE 1** - Pour la formule de placebo dispersible, une variante est prévue :
 - **1a.** Proposition d'une formule de placebo déjà développée avec une étude de stabilité réalisée par le candidat (en cours ou terminée) et prévue sur 48 mois minimum**OU**
 - **1b.** Développement d'une formule de placebo avec fabrication d'un lot pilote avec une étude de stabilité sur 48 mois

- **VARIANTE 2** - données DME
 - **2a.** Transmission de données pour la rédaction du DME
 - **2b.** Rédaction du DME placebo par le Titulaire

- **Prestation Supplémentaire Éventuelle Obligatoire 1 (PSE 1) :**
 - 3ème campagne de fabrication de placebo de Solupred® 5 mg sous forme de comprimés dispersibles, avec conditionnement en blisters neutres de 10 comprimés, ainsi que déconditionnement et reconditionnement de Solupred® 5 mg orodispersible dans des blisters neutres de 10 comprimés

A. RESUME DE L'ESSAI

RUBY STUDY est un essai :

- Multicentrique, national : 28 centres
- Randomisé, en double insu contre placebo,
- Durée du traitement : 6 mois
- Durée de la période d'inclusion : 24 mois
- Durée totale de l'étude : 36 mois
- Nombre de campagne : 2 (ou 3 cf PSE 1)
- Nombre de livraison 2 (ou 3 cf PSE1) ; 1 par campagne
- Nécessitant l'inclusion d'un total de 120 patients répartis en 2 bras de traitement :
 - o **Bras 1** : Solupred® 5 mg cp, avec une décroissance de dose :
 - 0,5 mg/kg/jour pendant 4 semaines (plafonné à 40 mg/j)
 - 0,25 mg/kg/jour pendant 4 semaines (plafonné à 20 mg/j)
 - 15 mg/j pendant 4 semaines
 - 5 mg/j pendant 10 semaines
 - o **Bras 2** : Placebo de Solupred® cp, avec une décroissance de dose :
 - 0,5 mg/kg/jour pendant 4 semaines (plafonné à 40 mg/j)
 - 0,25 mg/kg/jour pendant 4 semaines (plafonné à 20 mg/j)
 - 15 mg/j pendant 4 semaines
 - 5 mg/j pendant 10 semaines

B. CONDITION DE RECEVABILITE

Nonobstant les conditions de recevabilité énoncées à l'article 2.11 du RC, les points techniques suivants constituent également des critères de recevabilité de l'offre :

Le **candidat** devra fournir **une description détaillée des méthodes et pratiques de déconditionnement/reconditionnement applicables aux médicaments sensibles à l'humidité**, notamment les comprimés orodispersibles.

Cette description devra inclure les procédures de manipulation, les conditions de stockage, ainsi que les mesures de maîtrise et de contrôle de l'humidité durant les phases où les comprimés sont hors de leur conditionnement primaire. L'objectif est de garantir l'intégrité des produits tout au long du processus de déconditionnement/reconditionnement des principes actifs. Il conviendra également de présenter les mesures mises en place pour prévenir toute dégradation liée à l'humidité, ainsi que les méthodes de suivi et de vérification de la qualité, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux normes réglementaires en vigueur.

Cette description détaillée devra obligatoirement figurer dans le Cahier des Réponses Techniques (CRT) et constitue un critère de recevabilité pour ce marché.

C. BESOINS QUANTITATIFS DE L'ETUDE

	Produit	Nombre de boîtes commerciales de Solupred® 5mg (Boîtes de 50 comprimés) livrées au candidat	Nombre de comprimés actifs à conditionner en blisters neutres et placebo à fabriquer et à conditionner en blisters neutres	Nombre de blisters de 10 comprimés à <u>livrer</u> au donneur d'ordre (1)
Fabrication Lots pilotes (Variante 1b)	Placebo		* A évaluer par le candidat	Non applicable
1^{ère} campagne	Actif	750 + *A évaluer par le candidat	*A évaluer par le candidat	3 750
	Placebo		*A évaluer par le candidat	3 750
2^{ème} campagne	Actif	1 000 +*A évaluer par le candidat	*A évaluer par le candidat	5 000
	Placebo		*A évaluer par le candidat	5 000
3^{ème} campagne (PSE 1)	Actif	500 +*A évaluer par le candidat	*A évaluer par le candidat	2 500
	Placebo		*A évaluer par le candidat	2 500

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

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

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

Le candidat cherchera à maximiser le nombre de blisters utilisables pour les besoins cliniques de la recherche.

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

II. RESPONSABILITÉS DU TITULAIRE FACE AUX PRESTATIONS

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

A. PRESTATIONS CONCERNANT L'ACTIF

A.1. FOURNITURE DE L'ACTIF

- **Description des produits réceptionnés**

Solupred® 5 mg, comprimés orodispersibles, laboratoire CHEPLAFARM ARZNEIMITTEL GMBH.

- **Réception des produits**

Nombre de réceptions : 1 par campagne de fabrication

- Des boîtes de la spécialité commerciale de **Solupred® 5mg, comprimé orodispersible laboratoire CHEPLAFARM ARZNEIMITTEL GMBH** seront livrées par le Département Essais Cliniques de l'AGEPS au **Titulaire**.
- Chaque livraison ne comportera théoriquement qu'un seul lot.
- Origine : Achetés par l'AGEPS sur des lots commerciaux libérés pour la vente sur le territoire national.
- Péréemption estimée à réception : 18 mois

- **Informations produit :**

- Boîtes de 50 comprimés orodispersibles,
- Comprimé orodispersible, de couleur blanche, rond, pesant 121,50 mg et ayant un diamètre de 7,12 mm.
- Composition :
 - Pour un comprimé orodispersible :
 - Métsulfobenzoate sodique de prednisolone : 7,860 mg
Quantité correspondant à prednisolone : 5,000 mg
 - Excipient(s) à effet notoire : aspartam (E 951) 5 mg
 - Excipients : Dispersion de polyacrylate à 30 % (EUDRAGIT NE 30 D), silice colloïdale hydrophobe (AEROSIL R972), mannitol (granulé), mannitol (poudre), crospovidone, aspartam (E 951), stéarate de magnésium.
- Blister Alu/Alu

NB : les caractéristiques des comprimés et des blisters sont données à titre indicatif et devront être vérifiées par le Titulaire lors de l'attribution du marché.

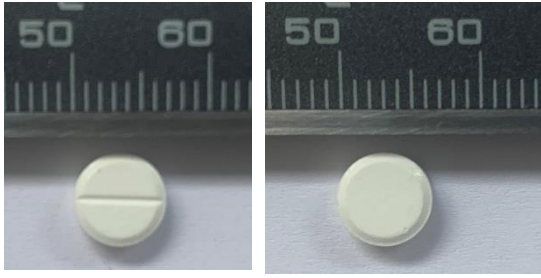


Photo 1 - Comprimé Solupred®5mg



Photo 2 - Mesure comprimé Solupred®5mg



Photo 3 – Blisters Solupred® 5mg

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

A.2. DECONDITIONNEMENT

Le **Titulaire** déblistera la spécialité **Solupred® 5 mg**, boîtes de **50** comprimés orodispersibles. La température et l'humidité seront enregistrées tout au long de l'étape de déconditionnement. La température devra rester inférieure à 25°C.

Conformément aux exigences mentionnées dans la section **I.B - condition de recevabilité** en page 3 de ce présent CCTP, le **candidat** devra fournir une description opérationnelle des modalités de déconditionnement/reconditionnement des médicaments sensibles à l'humidité, notamment les comprimés orodispersibles. Cette description devra porter notamment sur les conditions de manipulation, les précautions prises pour limiter l'exposition à l'humidité, ainsi que les modalités de stockage temporaire. L'ensemble des mesures présentées devra permettre de garantir l'intégrité des produits à chaque étape du processus.

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

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.

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

Fabrication et/ou développement de placebo correspondant à la spécialité commerciale Solupred®, comprimé de 5mg.

NB : bien que la spécialité Solupred® 5 mg soit ORODISPERSIBLE, le donneur d'ordre demande au Titulaire une formule de placebo seulement DISPERSIBLE.

La formule du placebo sera établie par le **Titulaire** ; il pourra s'agir d'une formule standard prenant en compte une stabilité de 48 mois (**VARIANTE 1A**) ou d'une formule placebo développée spécifiquement avec un lot pilote et une étude de stabilité de 48 mois (**VARIANTE 1B**).

Le **Titulaire** décidera de la nécessité de réaliser un lot pilote en fonction de la variante choisie. Si la **variante 1b** est sélectionnée, un lot pilote sera réalisé et les échantillons seront soumis au donneur d'ordre pour validation. En revanche, si la **variante 1A** est retenue, aucun lot pilote ne sera requis.

C. CONDITIONNEMENT

1. FOURNITURE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

- Les matériaux de conditionnement seront identiques à l'actif.
- Le conditionnement primaire sera sous forme de blisters **ALU/ALU** de 10 comprimés dispersibles.

2. MISE SOUS CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Conditionnement des comprimés actifs déconditionnés et des comprimés de placebo en blisters nus (nu = sans aucune mention apparente : ni n° de lot, ni date de péremption ...) de 10 comprimés.

→ Le candidat fera des propositions en fonction des moules disponibles.

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

Le candidat devra laisser un espace suffisant sur les blisters afin qu'une **étiquette de dimensions minimales de 16 par 65 mm**, puisse y être apposée ultérieurement sans trop de difficultés.

Les comprimés devront être reconditionnés dans le cadre des mesures décrites dans la section II.A.2 - *Déconditionnement* de ce présent CCTP (page 6).

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

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

D.1. ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES A MINIMA DES COMPRIMES PLACEBO (REF. PE)

Analyses à réaliser à t0 pour certification pharmaceutique :

<i>Essais réalisés selon monographies PE (forme comprimés et voie orale)</i>
Uniformité de masse (2.9.5) - sur placebo uniquement
Désagréation (2.9.1) - sur placebo uniquement
Recherche E. Coli et dénombrement (5.1.4) - sur actifs et placebo

<i>Essais nécessaires pour l'essai clinique</i>
Aspect (couleur, forme, dimensions, gravure, etc.) en lien avec ressemblance au <i>verum</i>

D.2. TEST DE RESSEMBLANCE

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

E. ÉCHANTILLONNAGE

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

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

E.1. ÉCHANTILLONS DE REFERENCE :

L'échantillothèque des matières premières entrant dans la composition du placebo, des articles de conditionnement primaire et des produits vrac le cas échéant 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.

E.2. ÉCHANTILLONS MODELE :

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

F. 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.

G. CONFIRMATION PHARMACEUTIQUE DES UNITÉS DE TRAITEMENT

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

Une confirmation pharmaceutique des produits livrés 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** devra inclure 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.

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

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.

Si Variante 1A : La durée de stabilité de la formule standard existante devra être précisée au Donneur d'ordre. Dans le cadre de l'essai, le donneur d'ordre aura besoin d'une péremption à 48 mois du placebo.

Le candidat détaillera sa stratégie sur le CRT.

Conditions	Échéances							
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

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, Sécabilité, Désagrégation, Masse moyenne et uniformité de masse, contrôle de la qualité microbiologique (selon Ph. Européenne) sera réalisé à péremption (t = 48 mois).

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

I. STOCKAGE

Il n'y a pas de précautions particulières à respecter pour le stockage des comprimés orodispersibles de Solupred® 5 mg, tant que le conditionnement commercial est intact.

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

J. TRANSPORT/EXPEDITION

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 cartons de regroupements et a minima il précisera :

- Le nom de l'essai : RUBY STUDY
- le produit (SOLUPRED® 5 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 scellés numérotés placés 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 cartons de regroupement et a minima il précisera :*

- Le nom de l'essai : RUBY STUDY
- le numéro de lot réel
- le produit (SOLUPRED® 5 mg ou PLACEBO)
- le numéro de scellé
- le numéro de carton X/Y

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

Il n'y a pas de précautions particulières à prendre, en termes de température de transport.

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.

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

K. DESTRUCTION DES EXCEDENTS

Une comptabilité précise des comprimés et des blisters devra être tenue par le Titulaire.

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

L. DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE

- Dossier du Médicament Expérimental (placebo)

Variante 2a : Le Titulaire fournira les données nécessaires à la rédaction du dossier médicament expérimental (DME) placebo par le Donneur d'Ordre.

Si la variante 2b (rédaction du DME) est retenue par le Donneur d'ordre, le Titulaire transmettra la partie qualité pharmaceutique du 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.

Le donneur d'ordre demande au candidat de préciser dans sa réponse technique les deux variantes proposées et d'indiquer le prix de chacune d'elles dans l'annexe financière.

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 (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 de l'emballage commercial des actifs, 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 procèdera 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 s'engage à fournir :

- Les boîtes commerciales de 50 comprimés orodispersibles de Solupred® 5 mg, selon les quantités définies par le Titulaire comprenant le besoin pour la recherche ainsi que la marge liée aux pertes en cours de fabrication et la constitution des échantillothèques
- L'autorisation de reproduction des poinçons

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 de la recevabilité de l'offre 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 s'engage également à relire le dossier de lot ; la relecture intégrera l'analyse de chaque opération sous-traitée.

Le Titulaire a la responsabilité de toutes les opérations, objet du marché.

- **Référentiels opposables**

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

V. RESPONSABILITES PHARMACEUTIQUES – QP TO QP AGREEMENT

Actions	Donneur d'ordre	Titulaire
Établissement d'un cahier des charges détaillé	X	
Établissement d'un devis détaillé		X
Signature du cahier des charges AGEPS + chacun des devis	X	X
Fourniture des Comprimés Actifs Solupred® 5 mg, comprimé orodispersible, boîte de 50 comprimés	X	
Formulation du placebo DISPERSIBLE 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, et des produits vracs	X	
Fourniture des substances auxiliaires acceptées pour fabrication des comprimés placebo		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 vracs livrés		X
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des blisters vracs actifs et placebos (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)		X
Conservation échantillonnage de référence : Matières premières et AC		X
Conservation échantillonnage de référence : blisters vracs et échantillonnage modèle : produits finis	X	
Test de stabilité premier lot placebo (accélérée et à température ambiante)		X
Variante 2a : Transmission des éléments pour la rédaction du DME (partie qualité)		X
Variante 2b : Rédaction du DME allégé du placebo		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	X

Timbre commercial

Nom Prénom du signataire pouvant
engager la société :

Signature précédée de la mention « Lu et approuvé »