

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

\*\*\*\*\*

**MARCHE PUBLIC DE SERVICES**  
**PRESTATION PHARMACEUTIQUE**

\*\*\*\*\*

**Fabrication, déconditionnement, reconditionnement, étude  
de stabilité, étiquetage, échantillonnage, contrôle,  
stockage, logistique et transport des traitements dans le  
cadre de l'étude DAPA-PKD**

\*\*\*\*\*

**CAHIERS DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIERES**

**(CCTP)**

\*\*\*\*\*

# SOMMAIRE

<b>ARTICLE 1 : STRUCTURE GENERALE DU CHU DE ROUEN .....</b>	<b>3</b>
<b>ARTICLE 2 : SPECIFICITES TECHNIQUES .....</b>	<b>4</b>
I. OBJET DU MARCHE .....	4
II. PRESENTATION DU PROJET .....	4
III. PRESTATIONS DE FABRICATION - DEVELOPPEMENT ET DE DECONDITIONNEMENT - RECONDITIONNEMENT .....	5
IV. PRESTATION LOGISTIQUE .....	8
V. RESPONSABILITES DU PRESTATAIRE FACE AUX PRESTATIONS .....	8
VI. CONTROLE ET ANALYSE DE L'ACTIF ET DU PLACEBO .....	8
VII. ECHANTILLONAGE .....	9
VIII. LIBERATION PHARMACEUTIQUE DES UT .....	10
IX. ETUDES DE STABILITE / DETERMINATION DE LA PEREMPTION .....	10
X. STOCKAGE .....	11
XI. TRANSPORT/EXPEDITION .....	11
XII. DESTRUCTION DES EXCEDENTS .....	13
XIII. DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE .....	13
XIV. RESPONSABILITES DU DONNEUR D'ORDRE.....	13
XV. RECAPITULATIF ACTIVITES DE PRESTATION .....	15
XVI. RECAPITULATIF DES RESPONSABILITES .....	16
<b>ARTICLE 3 : CLAUSES GENERALES.....</b>	<b>17</b>

# ARTICLE 1 : STRUCTURE GENERALE DU CHU DE ROUEN

## 1. PRESENTATION DE L'ETABLISSEMENT

De vocation régionale, le CHU de Rouen assure les soins courants à la population la plus proche et des soins plus spécialisés aux habitants de Haute-Normandie. L'établissement assure un service public et accueille toutes les personnes dont l'état requiert ses services. Il garantit l'égal accès de tous aux soins.

Le CHU de Rouen est un établissement public de santé. Il est composé de différents établissements : 5 établissements de soins et d'hébergement, 3 centres de soins et de consultations, 3 établissements industriels ainsi que 12 écoles. Par convention avec l'Université de Rouen, il réalise des missions d'enseignement et de recherche médicale.

Les 5 établissements médicaux du CHU de Rouen représentent 2397 lits ou places d'hospitalisation (chiffre de 9). Environ 66 % (1640 lits et places – chiffre en 2019) sont dédiés aux courts séjours de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO). Le reste est consacré aux soins de suite et de réadaptation et aux longs séjours.

L'établissement le plus important en volume et en technicité est l'hôpital Charles Nicolle. Il fait l'objet d'un projet de développement sur dix ans visant à centraliser le plateau technique. Cet établissement représente aujourd'hui 50 % de l'activité du CHU de Rouen.

Le site de Bois-Guillaume représente 25 % de l'activité. Celui de Saint Julien à Petit-Quevilly couvre des besoins importants sur la rive gauche de la Seine, notamment pour les urgences. Il représente 15 % de l'activité globale du CHU de Rouen. Enfin, les 2 sites de « Oissel » et « Boucicaut » représentent environ 10 % de l'activité.

Bien que distants les uns des autres (entre 5 à 15 Km), les différents établissements sont raccordés au même réseau informatique, qui relie également 4 autres bâtiments, soit un ensemble de 12 sites :

- Charles Nicolle (1 rue de Germont à Rouen) comprenant des bâtiments de soins et d'hébergement et l'Espace Régional de Formation des Professions de Santé (ERFPS – Hôpital Charles Nicolle) regroupant 12 écoles et instituts paramédicaux ; il héberge aussi les deux salles informatiques de la DSI ;
- Bois-Guillaume (147 avenue du Maréchal Juin, à Bois-Guillaume) comprenant des bâtiments de soins et d'hébergement, l'Unité Centrale de Production Alimentaire (UCPA, important utilisateur informatique pour la production de 15000 repas quotidiens, pour des clients internes et externes au CHU) et les Magasins (gestion des produits) ;
- Saint-Julien (rue Guillaume Lecoite à Le Petit-Quevilly) comprenant des bâtiments de soins et d'hébergement ;
- Oissel (rue Pierre Curie à Oissel) comprenant des bâtiments de soins et d'hébergement ;
- Boucicaut (13 rue de Boucicaut à Mont-Saint-Aignan) comprenant l'EHPAD ;
- La Prison Bonne Nouvelle (169 Boulevard de l'Europe, à Rouen) avec une unité de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) ;
- Le Centre de Rétention Administrative (route des Essarts, à Oissel) ;
- Le Centre de Lutte Anti Tuberculose (13 rue Charrettes, à Rouen) ;
- La Blanchisserie et le Garage (route de Lyons la forêt, à Rouen), importants utilisateurs avec plus de 30 tonnes de linge traités quotidiennement pour des clients internes et externes au CHU.
- Le Musée Flaubert d'Histoire de la Médecine (51 Rue de Lecat, à Rouen)
- L'Espace Régional de Formation des Professions de Santé (ERFPS, 14 Rue du Professeur W-M Stewart, à Rouen)
- La Faculté d'Immunologie (22 Boulevard Gambetta, à Rouen).

## 2. ELEMENTS D'ACTIVITE GLOBALE

Voici, à titre indicatif, en quelques chiffres les principales caractéristiques des établissements constituant le CHU de Rouen :

- Nombre d'Hospitalisés MCO : 171 000
- Nombre de passages aux urgences : 163 000
- Nombre de naissances : 2 944
- Durée moyenne de séjour MCO : 6j
- Nombre de personnels médicaux : 2557 personnes (2 193 ETP)
- Nombre d'agents non médicaux : 7 774 (6 748 ETP)

Le CHU de Rouen s'est par ailleurs récemment organisé en 11 pôles d'activité, cliniques et médico-techniques, dont le pôle Thorax-Vaisseaux. Ces pôles peuvent voir leur activité répartie sur un ou plusieurs établissements du CHU de Rouen.

## ARTICLE 2 : SPECIFICITES TECHNIQUES

### I. OBJET DU MARCHE

La consultation a pour objet la réalisation d'une prestation pharmaceutique dans le cadre d'un essai clinique de médicament (REC) en double insu dénommé DAPA-PKD, sous la direction du CHU de Rouen, comprenant la fabrication et/ou le développement d'un placebo, le déconditionnement du verum, le reconditionnement unitaire, l'étude de stabilité, l'étiquetage, l'échantillonnage, le contrôle, le stockage, la logistique et le transport des traitements.

La description des prestations à réaliser est définie ci-dessous.

### II. PRESENTATION DU PROJET

<b>Promoteur</b>	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation CHU de Rouen 1 rue de Germont 76031 Rouen Cedex Tél. : 02 32 88 82 65 Fax : 02 32 88 82 87
<b>Acronyme de l'étude</b>	DAPA-PKD
<b>Type d'étude - Objectif</b>	Etude randomisée en double aveugle visant à évaluer l'efficacité de la dapagliflozine dans la Polykystose rénale autosomique dominante (PKD)
<b>Nombre total de patients</b>	400
<b>Nombre de centres participants en France</b>	30
<b>Traitement</b>	Bras expérimental : FORXIGA - dapagliflozine 10 mg comprimé pelliculé (1 comprimé par jour pendant 24 mois) Bras contrôle : Placebo (1 comprimé par jour pendant 24 mois)
<b>Calendrier prévisionnel</b>	Durée de la période d'inclusion : 18 mois Durée de participation de chaque patient : 24 mois Durée de prise du traitement : 24 mois (pour 3 mois à la première et deuxième dispensation et pour 6 mois à la troisième, quatrième et cinquième dispensation) Durée totale = durée entre la 1 <sup>ère</sup> inclusion et le dernier suivi du dernier patient inclus : 42 mois

### III. PRESTATIONS DE FABRICATION - DEVELOPPEMENT ET DE DECONDITIONNEMENT - RECONDITIONNEMENT

#### 1) DESCRIPTION DES PRODUITS UTILISES ET QUANTITES A CONDITIONNER

Produit	Quantité totale à conditionner	Laboratoire	Nombre de réceptions	Condition de stockage
<p>Nom : FORXIGA            Dosage : 10 mg            DCI : dapagliflozine            Forme pharmaceutique : comprimé de 10 mg</p> <p>Durée de conservation 3 ans</p> <p><u>Noyau du comprimé</u>            Cellulose microcristalline (E460i)            Lactose            Crospovidone (E1202)            Dioxyde de silicium (E551)            Stéarate de magnésium (E470b)</p> <p><u>Pelliculage</u>            Alcool polyvinylique (E1203)            Dioxyde de titane (E171)            Macrogol 3350 (E1521)            Talc (E553b)            Oxyde de fer jaune (E172)</p> <p>Forme galénique : Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face.</p>	<p>Nombre total maximum de cp de 10 mg :            200x365x2x1.2 (marge)            = 175 200</p> <p>Conditionnement en 17 520 blisters étiquetés de 10 comprimés de FORXIGA 10 mg en aveugle</p>	AstraZeneca AB	<p>4 + 1 étude de stabilité</p> <p>Produit acheté par la DRCI du CHU de Rouen</p>	Température ambiante

placebo	Quantité totale	Laboratoire	Nombre de réceptions	Condition de stockage
<p>Nom : Lactose            Dosage : NA            DCI :            Forme pharmaceutique :  <b>Forme galénique à développer :</b>            Comprimé de lactose à l'identique du produit FORXIGA</p>	<p>Nombre total maximum de cp de 10 mg :            200x365x2x1.2 (marge)            = 175 200</p> <p>Conditionnement en 17 520 blisters étiquetés de placebo en aveugle</p>	Prestataire	NA	Température ambiante

- **Productions**

Nombre de campagnes : 4  
Unités pour distribution : Blister contenant 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA  
Blister contenant 10 comprimés de placebo

<b>Etude de stabilité :</b> 10 Blisters contenant 10 comprimés de placebo 10 Blisters contenant 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA (si besoin)
<b>Production 1 :</b> 4380 Blisters contenant 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA 4380 Blisters contenant 10 comprimés de placebo
<b>Production 2 :</b> 4380 Blisters contenant 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA 4380 Blisters contenant 10 comprimés de placebo
<b>Production 3 :</b> 4380 Blisters contenant 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA 4380 Blisters contenant 10 comprimés de placebo
<b>Production 4 :</b> 4380 Blisters contenant 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA 4380 Blisters contenant 10 comprimés de placebo

Les libérations de lots (campagnes) sont prévues avant la première mise en place et en fonction de la date de péremption du placebo, du rythme et du nombre d'inclusions.

La 1ère campagne de production sera déclenchée à l'issue des 6 mois de l'étude de stabilité en conditions accélérées.

- **Echantillon**

Echantillon à chaque campagne de production : 4 échantillons / campagne

- **Prototype**

Prototype pour validation : 4 (Produit et Placebo)

- **Fourniture des articles de conditionnement**

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

- Les matériaux de conditionnement seront identiques à l'actif et présenter à minima les mêmes garanties de protection que ceux utilisés pour la spécialité de l'actif.
- Les spécifications appliquées seront détaillées dans le dossier de lot.

- **Mise sous conditionnement primaire**

Conditionnement des comprimés actifs déconditionnés et des comprimés de placebo en blisters de 10 comprimés.

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

Le Prestataire assure :

- la fourniture et l'impression des étiquettes et fournira un Bon A Tirer avant le lancement des impressions pour chaque campagne,
- la fourniture et l'impression des étiquettes pour contre étiquetage, y compris un guide, pour l'extension de péremption.

Le Prestataire fera la mise à jour des étiquettes pour chaque campagne (date de péremption et n° de lot).

Les étiquettes seront imprimées sous un format drapeau, de couleur noir, avec une partie détachable, suivant les modèles suivants :

Le Prestataire fera la mise à jour des étiquettes pour chaque campagne (date de péremption et n° de lot).

- **Etudes de stabilité / détermination de la péremption**

Des études de stabilité à 25°C/60%HR et 40°C/75%HR seront réalisées sous la responsabilité du et par le Prestataire, sur un lot pilote réalisé pour les comprimés placebo et pour les comprimés du traitement actif, sur une durée de 36 mois. Le Prestataire proposera les modalités de définition de la péremption des produits livrés. Voir chapitre IX.

## **2) PRESTATIONS CONCERNANT L'ACTIF - FORXIGA - DAPAGLIFLOZIN 10 MG**

- **Description des produits réceptionnés**

Fourniture des blisters de FORXIGA - dapagliflozin 10 mg commerciaux achetés par le CHU Rouen auprès du Laboratoire AstraZeneca AB. Le prestataire prendra une photographie et l'imprimera ou fera une photocopie de l'emballage commercial des actifs réceptionnés (pour la traçabilité des numéros de lot et de la péremption) puis l'intégrera au dossier du lot.

- **Réception des médicaments**

Nombre de réceptions : 4

- **Chaque livraison**

Ne comportera théoriquement qu'un seul lot.

- **Condition de conservation**

Température ambiante. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

- **Déconditionnement**

Le prestataire déblastérise les comprimés de dapagliflozine 10 mg d'AstraZeneca AB fournis par le CHU de ROUEN. La température et l'humidité seront enregistrées tout au long de l'étape de déconditionnement. Le déconditionnement devra être suivi du reconditionnement et devra être effectué au fur et à mesure dans la même journée de travail.

## **3) PRESTATIONS CONCERNANT LE PLACEBO : FABRICATION ET/OU DEVELOPPEMENT DU PLACEBO**

- **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 Prestataire selon le marché établi.

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

- **Fabrication et/ou développement du placebo**

La formule du placebo sera établie par le Prestataire, et sera communiquée pour accord au donneur d'ordre.

Le Prestataire devra procéder à la fabrication d'un lot pilote qui sera validé par le donneur d'ordre avant lancement de la production du lot de placebo.

Le mode opératoire devra être fournis par le Prestataire pour la constitution du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM.

Les échantillons seront transmis au donneur d'ordre pour la validation.

#### **IV. PRESTATION LOGISTIQUE**

ACTIVITES	DETAILS
<input checked="" type="checkbox"/> Gestion de l'approvisionnement (produit princeps + placebo + articles de conditionnement)	Produit (FORXIGA) fourni par la pharmacie du CHU de Rouen Production du placebo par le prestataire Achat des articles de conditionnement par le prestataire
<input checked="" type="checkbox"/> Stockage et gestion des stocks	Stockage et gestion des stocks par le prestataire à chaque campagne à température ambiante
<input checked="" type="checkbox"/> Gestion des expéditions vers la pharmacie du CHU de Brest	Expédition gérée par le prestataire à chaque campagne de fabrication libérée
<input checked="" type="checkbox"/> Condition de transport	A température ambiante avec traçabilité de la température
<input checked="" type="checkbox"/> Nombre estimé de transports	1 transport par campagne – 4 au total
<input checked="" type="checkbox"/> Développement et étude de stabilité	

#### **V. RESPONSABILITES DU PRESTATAIRE FACE AUX PRESTATIONS**

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

Il est à noter qu'au cours de l'ensemble des étapes de fabrication, l'objectif du Prestataire sera de maintenir un aspect visuel identique entre le placebo et l'actif, tant au niveau de la forme galénique que du conditionnement. Toute différence observée devra être validée par le donneur d'ordre.

Par ailleurs, les numéros de lots seront attribués par le Prestataire. Ils devront être clairement identifiés et différenciés dans tous les documents (dossier de lot, bulletin d'analyses...), sur le bordereau de livraison et sur les conditionnements livrés.

#### **VI. METHODES DE CONTROLE ET D'ANALYSE DE L'ACTIF ET DU PLACEBO**

Les contrôles seront effectués par le Prestataire (ou sous sa responsabilité par un sous-traitant autorisé de son choix mais défini au donneur d'ordre).



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

**Les contrôles réalisés et spécifications appliquées tant en cours de fabrication que sur les produits intermédiaires, vrac, finis...etc. correspondront au minimum aux exigences de la Pharmacopée Européenne en vigueur ou à celles de monographies interne : ces données seront soumises au donneur d'ordre pour approbation avant la première campagne de fabrication.**

- **Contrôle microbiologiques sur les produits livrés**

La propreté microbiologique devra être garantie soit sur la base de données de validation préalable, soit par un contrôle de la contamination microbienne réalisée sur chaque lot de blister.

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

- **Analyses physico-chimiques et microbiologiques libératoires des blisters placebo :**

<b><i>Essais réalisés selon monographies PE (forme comprimé et voie orale)</i></b>	
Uniformité de masse (Ph.Eur.2.9.5)	
Désagréation (Ph.Eur.2.9.1)	
Resistance à la rupture (Ph. Eur. 2.9.8)	
Friabilité (Ph. Eur. 2.9.7)	
Contrôle qualité microbiologique forme non stérile (voie orale) Recherche E. Coli et Dénombrement (Ph.Eur.5.1.4)	

<b><i>Essais nécessaires pour l'étude clinique</i></b>	
Identification différentielle Actif et placebo : absence ou présence de principe actif	
Aspect (couleur, forme, dimension, ...) en lien avec ressemblance au traitement actif	

- **Analyses physico-chimiques et microbiologiques libératoires des blisters actifs**

<b><i>Essais réalisés selon monographies PE (forme comprimé et voie orale)</i></b>	
Contrôle qualité microbiologique forme non stérile (voie orale) Recherche E. Coli et Dénombrement (Ph.Eur.5.1.4)	

<b><i>Essais nécessaires pour l'étude clinique</i></b>	
Identification différentielle Actif et placebo : absence ou présence de principe actif	
Aspect (couleur, forme, dimension, ...) en lien avec ressemblance au traitement actif	

- **Test de ressemblance**

La ressemblance sera contrôlée avant conditionnement et un nouveau test sera réalisé sur les produits conditionnés. Ces tests seront tracés dans le dossier de lot.

## **VII. ECHANTILLONAGE**

Tous les prélèvements, contrôles et échantillothèques sont définis et réalisés par le Prestataire 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.

- Echantillons de référence :

L'échantillothèque des matières premières entrant dans la composition du placebo et des articles de conditionnement primaire sera conservée chez le Prestataire sous sa responsabilité et conservée dans des locaux avec contrôle de température et humidité, pendant au moins deux années suivant l'arrêt de la recherche utilisant ces produits.

L'échantillothèque des produits vrac, sera conservée chez le Prestataire dans ses locaux avec contrôle de température et d'humidité, pendant au moins deux années suivant l'arrêt de la recherche utilisant ces produits.

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

- Echantillons modèle :

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

L'échantillothèque du produit fini par campagne (placebo + traitement actif) dans son conditionnement final sera également conservée chez le donneur d'ordre.

Aucune destruction ne pourra être réalisée sans l'accord préalable écrit du donneur d'ordre.

## **VIII. LIBERATION PHARMACEUTIQUE DES UT**

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

**Un certificat de libération pharmaceutique des produits précisant les numéros de lot de fabrication et les dates de péremption** sera transmis au donneur d'ordre avec chaque lot.

La péremption des blisters de comprimés placebo et traitement actif livrés au donneur d'ordre sera définie par le Pharmacien Responsable du Prestataire au regard de la péremption dont il disposera à livraison au donneur d'ordre suite au lancement des études de stabilités des deux produits.

La péremption des lots actifs reconditionnés et placebo sera définie à l'identique afin de garantir la mise en insu et une parfaite ressemblance entre traitement actif et placebo.

## **IX. ETUDES DE STABILITE / DETERMINATION DE LA PEREMPTION**

Des études de stabilité à 25°C/60%HR et 40°C/75%HR seront réalisées sous la responsabilité du et par le Prestataire, sur un lot pilote réalisé pour les comprimés placebo et pour les comprimés du traitement actif, sur une durée maximum de 36 mois. Le Prestataire proposera les modalités de définition de la péremption des produits livrés.

Conditions	Echéances					
Conditions accélérées : 40°C / 75 % HR	T= 3 mois	T= 6 mois	T= 12 mois Si nécessaire	T= 18 mois si nécessaire		
Conditions normales : 25°C / 60 % HR	T= 3 mois	T= 6 mois	T= 12 mois	T= 18 mois	T= 24 mois	T= 36 Mois (si nécessaire)

Les analyses prévues par le Prestataire dans le cadre de sa responsabilité dans la définition de la péremption seront à minima :

Comprimé placebo :

- Aspect
- Dureté
- Désagrégation
- Friabilité
- Masse moyenne
- Contrôle de la qualité microbiologique

Comprimé actif :

- Aspect
- Dureté
- Dissolution
- Friabilité
- Dosage du principe actif et des impuretés
- Masse moyenne
- Contrôle de la qualité microbiologique

L'étude de stabilité du traitement devra être réalisée dans le respect des référentiels en vigueur (BPP, pharmacopée européenne 8.0, ...) avec fourniture des données IMPS du placebo.

Les libérations de lots sont prévues à M0, M6-10, M12-16 et M18-22.

Les résultats (hors spécifications/hors tendance) seront à communiquer au donneur d'ordre.

La 1ère campagne de production sera déclenchée dès que l'étude de stabilité permettra de réaliser la production.

Un compte rendu de l'étude de stabilité devra être fourni au CHU de Rouen.

## **X. STOCKAGE**

Les comprimés de FORXIGA - dapagliflozin 10 mg et placebos seront à conserver à une température entre 15°C-25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. La température de stockage devra être tracée.

## **XI. TRANSPORT/EXPEDITION**

La livraison sera assurée par un transporteur choisi par le Prestataire, et sous sa responsabilité jusqu'au lieu de livraison, dans le respect des conditions de conservation du produit.

Le transport sera effectué conformément au chapitre 9 des BPD (Transport) des bonnes pratiques de Distribution, en température contrôlée et enregistrée de 15-25°C.

Quatre envois par le Prestataire vers CHU de BREST selon le schéma suivant :

- Nombre d'expéditions pour la 1ère campagne de fabrication : 1 vers CHU : PUI
- Nombre d'expéditions pour la 2ème campagne de fabrication : 1 vers CHU : PUI
- Nombre d'expéditions pour la 3ème campagne de fabrication : 1 vers CHU : PUI
- Nombre d'expéditions pour la 3ème campagne de fabrication : 1 vers CHU : PUI

Les lots de production feront l'objet d'une livraison vers CHU de BREST à l'adresse suivante :

CHU Brest- Hôpital Morvan  
Pharmacie- Secteur Essais Cliniques  
A l'attention de GREVIN FIEDLER Amélie  
2 avenue Foch  
29200 BREST

Un étiquetage clair sera apposé sur les cartons de regroupement.

- Nom de l'étude : DAPA-PKD
- Numéro de lot
- Le produit ou groupe : PLACEBO ou FORXIGA - dapagliflozine 10 mg (A définir)
- Le numéro de scellé
- Le nombre d'unités dans le carton

Les deux groupes de produits, actif et placebo, seront livrés dans des cartons distincts. A l'intérieur des cartons, les étuis seront rangés dans l'ordre chronologique.

Le titulaire s'engage à respecter les délais de réalisation suivant :

J : programmation de l'envoi, confirmation au CHU de Brest

J+1 : préparation du colis et remise au transporteur

Délai de livraison par campagne : 4 à 6 semaines à réception du bon de commande.

Toute demande d'expédition recevra, par email, une confirmation de la prise en compte de la demande ainsi que de la date prévisionnelle d'expédition.

Sauf indication contraire, toute demande d'expédition reçue de la part du CHU ou de son représentant légal sera honorée.

Le contenu du colis est contrôlé à 100%.

Envoi à température ambiante contrôlée (15-25 °C) et enregistrée.

Il y a un transport par campagne, comportant l'ensemble de la production

La remise au transporteur est effectuée du lundi au jeudi.

Pour les expéditions en France en transport standard, la livraison est effectuée à J+1 avant 13h.

Le Prestataire s'engage à prévenir le CHU de tout retard de livraison observé.

Le Prestataire est déclaré responsable des marchandises jusqu'à leur réception ; les avaries, incidents, accidents ou vols durant le transport sont déclarés être sous la responsabilité exclusive du Prestataire. Il en est de même pour les opérations de conditionnement, d'emballage, de chargement et d'arrimage. Le Prestataire sera responsable du respect des conditions de transport jusqu'à la livraison des produits à la PUI du CHU de Brest. En cas de non-respect des conditions de transport entraînant la mise en quarantaine des produits livrés, la responsabilité du Prestataire sera engagée et une nouvelle campagne de production devra être réalisée à ses frais.

Documents joints à l'expédition :

- Deux Accusés de Réception (AR) du Prestataire
- Un bon de transport

Le Prestataire assure le suivi des expéditions via les outils de tracking de ses transporteurs. Toute anomalie ou non-conformité fait l'objet d'un suivi par le Prestataire et d'une analyse régulière.

Les accusés de réception retournés signés par la pharmacie du CHU de Rouen sont enregistrés et classés avec les documents de l'expédition.

## **XII. DESTRUCTION DES EXCEDENTS**

Une comptabilité précise des blisters devra être tenue par le Prestataire.

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.

## **XIII. DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE**

- Dossier du Médicament Expérimental

Le Prestataire rédigera la partie qualité pharmaceutique du/des dossier médicament expérimental et les transmettra au donneur d'ordre.

- Dossier de lot

Le Prestataire 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 primaire, secondaires, 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.

Une copie du dossier de lot sera transmise au donneur d'ordre à chaque campagne.

L'original du dossier de lot sera transmis au donneur d'ordre après 5 ans d'archivage chez le Prestataire. 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 du produit vrac (blisters d'actifs et placebo), précisant les résultats analytiques et microbiologiques, les spécifications appliquées (incluant le test de ressemblance). Il comportera aussi les certificats d'alimentarité pour les articles de conditionnement primaire.

***Après réception des produits et de la documentation, le donneur d'ordre procédera à une revue des produits finis 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 ou une copie 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 20 ans d'archivage supplémentaire.

## **XIV. RESPONSABILITES DU DONNEUR D'ORDRE**

Le donneur d'ordre s'engage à fournir le traitement actif et à distribuer les unités thérapeutiques aux différents centres d'inclusion.

**Le donneur d'ordre, devra valider :**

- l'aspect macroscopique des comprimés placebos proposés**
- le récapitulatif des contrôles et spécifications proposées par le Prestataire pour les produits finis**

Il validera ces éléments avant les opérations de fabrication et de conditionnement du premier lot clinique.

## XV. RECAPITULATIF ACTIVITES DE PRESTATION

ACTIVITES	DETAILS						
<input checked="" type="checkbox"/> Déconditionnement des boîtes commerciales	FORXIGA 10 mg, Boite avec 1 blister de 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA						
<input checked="" type="checkbox"/> Déconditionnement des blisters	Déconditionnement de 17 520 blisters de 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA						
<input checked="" type="checkbox"/> Création d'un placebo en comprimé	Développement et fabrication de 17 520 comprimés de placebo complètement identiques au produit princeps						
<input checked="" type="checkbox"/> Reconditionnement en blister	Conditionnement en 17 520 blisters de 10 comprimés de 10 mg de FORXIGA Conditionnement en 17 520 blisters de 10 comprimés de placebo						
<input checked="" type="checkbox"/> Etiquetage	Fourniture et impression des étiquettes blisters par le prestataire						
<input checked="" type="checkbox"/> Echantillonnage	Conformément aux BPF et aux pharmacopées en vigueur pour chaque lot livré						
<input checked="" type="checkbox"/> Contrôles à réaliser	Les contrôles réalisés et spécifications appliquées tant en cours de fabrication que sur les produits intermédiaires, vrac, finis...etc. correspondront au minimum aux exigences de la Pharmacopée Européenne en vigueur ou à celles de monographies interne : ces données seront soumises au donneur d'ordre pour approbation avant la première campagne de fabrication						
<input checked="" type="checkbox"/> Etude de stabilité à prévoir	Des études de stabilité à 25°C/60%HR et à 40°C/75%HR seront réalisées par le Prestataire, sur un lot pilote réalisé pour les comprimés de placebo sur une durée de 36 mois/an. Des données de stabilité seront également à fournir pour le Forxiga ainsi reconditionné.						
	Conditions	Echéances					
	Conditions accélérées : 40°C / 75 % HR	T= 3 mois	T= 6 mois	T= 12 mois Si nécessaire	T= 18 mois si nécessaire		
	Conditions normales : 25°C / 60 % HR	T= 3 mois	T= 6 mois	T= 12 mois	T= 18 mois	T= 24 mois	T= 36 Mois (si nécessaire)
<input checked="" type="checkbox"/> Gestion de l'approvisionnement (produit princeps + placebo + articles de conditionnement)	Produit (FORXIGA) fourni par la pharmacie du CHU de Rouen Production du placebo par le prestataire Achat des articles de conditionnement par le prestataire						
<input checked="" type="checkbox"/> Stockage et gestion des stocks	Stockage et gestion des stocks par le prestataire à chaque campagne à température ambiante						
<input checked="" type="checkbox"/> Gestion des expéditions vers la pharmacie du CHU de Brest	Expédition gérée par le prestataire à chaque campagne de fabrication libérée						
<input checked="" type="checkbox"/> Condition de transport	A température ambiante avec traçabilité de la température						
<input checked="" type="checkbox"/> Nombre estimé de transports	1 transport par campagne – 4 au total						

## XVI. RECAPITULATIF DES RESPONSABILITES

Actions	Donneur d'ordre	Prestataire
Etablissement d'un cahier des charges détaillé et Signature	X	X
Fourniture des Comprimés Actifs	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 récapitulatif des contrôles et spécifications proposées par le Prestataire pour les contrôles en cours, des produits vrac et des produits finis	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		
Fourniture des articles de conditionnement primaires acceptés		X
Conditionnement primaire du placebo		X
Définition des spécifications et contrôles en cours de conditionnement		
Déblistérisation des comprimés actifs		X
Conditionnement primaire des actifs		X
Contrôles en cours de conditionnement		
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des blisters actifs et placebo		X
Contrôles microbiologiques renforcés sur blisters actifs et placebo		X
Etablissement du modèle d'étiquetage	X	
Etablissement des BAT pour les étiquettes		X
Validation des BAT pour les étiquettes	X	
Impression définitive des étiquettes de conditionnement		X
Fourniture pour contre étiquetage, y compris un guide, pour l'extension de péremption.		
Définition des spécifications		
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, AC, blisters.. vrac		X
Conservation échantillonnage de référence : Matières premières et AC		X
Conservation échantillonnage de référence : <i>blisters.. vracs</i> (PSO) et échantillonnage modèle : produits finis	X	X
Test de stabilité placebo (accélérée et à t°C ambiante) et Produit, si besoin		X
Rédaction des DME allégés		X
Libération réglementaire par le promoteur	X	
Relecture et approbation du dossier de lot avant conditionnement	X	X
Fourniture d'une copie du dossier de lot à chaque campagne		X
Stockage à température ambiante (+15/+25°C) et gestion des stocks à chaque campagne		X
Gestion de l'expédition à chaque campagne de fabrication vers la PUI du CHU de BREST et suivi logistique		X
Transport des produits à température contrôlée (+15/+25°C) et enregistrée à chaque campagne de fabrication (1 transport par campagne)		X
Destruction des produits défectueux et résidus		X
Archivage des documents durant 5 ans puis transfert au promoteur pour archivage supplémentaire	X	X
Rappel de lot		X



## ARTICLE 3 : CLAUSES GENERALES

### DEFINITIONS

Au sens du présent cahier des charges on entend:

- Par "Produit intermédiaire" le produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.
- Par "Produit vrac" le produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.
- Par "Produit fini" le produit qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.
- Par "Production" toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement jusqu'à l'obtention du produit fini.
- Par "Fabrication" toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots ainsi que les contrôles correspondants.
- Par "Dossier technique" toutes les spécifications, instructions, directives et documentations fournies par le donneur d'ordre, nécessaires à la production et au contrôle de la conformité des produits vrac et des produits finis.
- Par "Donneur d'ordre", l'interlocuteur privilégié, responsable pharmaceutique, pour l'Etablissement Pharmaceutique du CHU Rouen Normandie
- Par "Prestataire", l'interlocuteur privilégié, responsable pharmaceutique, pour le(s) établissement(s) pharmaceutique(s) réalisant la prestation.

Les définitions citées ci-dessus issues du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication devront évoluer avec les nouvelles éditions du guide.

### DEFINITION DES RESPONSABILITES

Le Prestataire est responsable de la bonne réalisation des opérations telles que définies dans le présent cahier des charges.

Sur l'ensemble de ces points, le Prestataire s'engage à informer le donneur d'ordre de toutes les modifications postérieures à la date de signature de ce document. Toute modification ayant un impact sur la Qualité du produit dans le processus de fabrication, de conditionnement et de contrôles doit faire l'objet d'une notification préalable et d'une réponse écrite de la part des deux parties avec un préavis défini ensemble lorsque le changement nécessite une validation et une modification du dossier du produit.

Le Prestataire est tenu de faire connaître au donneur d'ordre toute difficulté ou impossibilité à appliquer les textes légaux et réglementaires, ainsi que tout problème, incident ou litige pouvant apparaître au cours de l'exécution des tâches confiées et avoir des répercussions sur la qualité du produit. Aucune décision relative à la qualité ne pourra être prise sans l'accord du donneur d'ordre.

Le Prestataire sera responsable de tout dommage pouvant être causé à lui-même, au donneur d'ordre ou à des tiers, faute de s'être conformé strictement aux dossiers techniques du donneur d'ordre ou à la réglementation en vigueur. En revanche, le sous-traitant s'exonère totalement de la qualité des produits confiés par le donneur d'ordre à l'égard des tiers.

Le Prestataire s'engage à justifier sur simple demande du donneur d'ordre avoir souscrit une assurance responsabilité civile d'un montant suffisant pour couvrir le risque encouru.

Le Prestataire s'engage à assurer les matières premières et les produits contre tout risque pouvant survenir lors de la détention dans ses locaux avant, pendant et après les opérations de fabrication et

lors du transport au donneur d'ordre. Ces risques peuvent être liés directement à la fabrication ou résulter de toute autre cause. Le donneur d'ordre est tenu de fournir la valeur des produits confiés au sous-traitant, à défaut ces derniers ne pourront être assurés.

En matière d'assurance transport, l'activité étant sous traitée, les limites de responsabilité opposables au sous-traitant sont opposables au donneur d'ordre.

Le donneur d'ordre est responsable de déclarer le Prestataire aux autorités compétentes.

## **SECRET, PROTECTION DU SAVOIR-FAIRE, CONFIDENTIALITE**

Le Prestataire s'engage à garder strictement secret, à ne pas divulguer à des tiers et à ne pas utiliser pour sa propre production, les informations qui lui seront transmises par le donneur d'ordre pendant la durée du contrat et à ne les utiliser que pour l'exécution correcte du présent contrat.

De même, le Prestataire s'engage à ne les confier qu'au personnel de la production et du contrôle et seulement dans la mesure où il en a la charge de l'exécution.

Le Prestataire garantit que le personnel est tenu par le même engagement de secret. Il mettra tout en œuvre pour que cet engagement de secret soit effectivement respecté.

De même le donneur d'ordre considérera comme confidentielles toutes les informations et connaissances techniques du Prestataire qu'il pourra acquérir au cours de cette collaboration, et sera tenu aux mêmes obligations de secret envers des tiers que celles énoncées aux paragraphes ci-dessus.

En qualité de prestataire de services pour le donneur d'ordre, le Prestataire ne pourra utiliser ni les produits fournis ou générés à l'occasion des prestations ni les documents produits au cours de la réalisation des prestations en dehors de l'établissement d'un contrat spécifique distinct qui sera établi par le donneur d'ordre. Les informations transmises par le donneur d'ordre concernant les produits faisant l'objet de ce cahier des charges sont la propriété du donneur d'ordre et ne pourront être utilisées par le Prestataire en dehors des besoins de la prestation.

Les données et résultats issus de la Recherche appartiennent au donneur d'ordre et ne pourront être rendus publics ni utilisés par le Prestataire.

Tout résultat brevetable ou découverte thérapeutique ou invention découlant des prestations sont la propriété du donneur d'ordre.

Le donneur d'ordre détiendra tous droits, titres et intérêts sur les produits issus de ces résultats, y compris notamment tous les droits de propriété intellectuelle y afférents.

Ne seront pas considérées comme confidentielles aux termes du présent contrat, les informations qui :

- se trouveraient déjà de manière probante, à la date de signature du présent contrat, en possession de la partie les recevant de l'autre partie,

- se trouveraient dans le domaine public à la date de signature du présent contrat,

seraient, postérieurement à la signature du présent contrat, publiées ou communiquées à une partie par un tiers ne les détenant pas directement ou indirectement de l'autre partie et non lié à une obligation de secret de même nature.

Les présentes obligations survivront à la fin du présent contrat sans limitation de durée.

## **RESPECT DE LA REGLEMENTATION NOTAMMENT PHARMACEUTIQUE**

Le Prestataire est obligatoirement autorisé à fabriquer des médicaments expérimentaux par l'autorité compétente dont il relève. Son autorisation d'ouverture précise qu'il est autorisé à réaliser l'ensemble des opérations pharmaceutiques décrites au présent cahier des charges.

Le Prestataire devra fournir au donneur d'ordre, avant le démarrage des opérations, les copies des autorisations en cours de validité l'autorisant à fabriquer, conditionner et distribuer des médicaments,

y compris des médicaments expérimentaux. Ces documents devront être renouvelés et transmis au donneur d'ordre dès leur mise à jour.

Le Prestataire s'engage à la plus exacte conformité :

- aux données techniques fournies par le donneur d'ordre pour chaque campagne sous-traitée,
- aux dispositions du Code de la Santé Publique et en particulier aux exigences des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication, des Bonnes Pratiques de Distribution et à toutes exigences légales.
- aux directives du cahier des charges pharmaceutiques.

Le donneur d'ordre pourra consulter tous les documents de production et le Prestataire s'engage à les fournir à la demande des autorités compétentes.

Le donneur d'ordre pourra consulter toutes les procédures d'Assurance Qualité du Prestataire.

Le Prestataire s'engage à demander l'accord exprès, écrit et préalable du donneur d'ordre pour toutes modifications du procédé de fabrication ou des directives mentionnées dans ce contrat.

Le Prestataire, s'il est autorisé à manipuler des principes actifs particuliers (lactamines, hormones, anti-mitotiques, produits d'origine extractive animale ou humaine...), devra s'engager à valider le procédé de nettoyage des locaux et matériels concernés par les opérations sous-traitées.

Le Prestataire s'engage à maintenir la validité de toutes autorisations administratives nécessaires pour l'exécution de ses obligations au titre du présent contrat.

#### **ASSURANCE QUALITE – CONTROLE QUALITE**

Le donneur d'ordre pourra procéder ou faire procéder, par un organisme désigné par celui-ci, préalablement et périodiquement à des audits des moyens de production au sens large et du respect des normes de Bonnes Pratiques de Fabrication, des dossiers techniques et autres exigences légales. Toutefois, le donneur d'ordre devra prévenir le Prestataire de sa visite avec un délai de 15 jours ouvrables, ou sans délai, s'il y a un risque pour la santé publique.

Les informations recueillies lors de ces visites devront être traitées confidentiellement par le donneur d'ordre.

Le Prestataire s'engage à mettre en place, selon l'échéancier défini, les mesures correctives demandées après l'audit et validées par les deux parties.

Les contrôles réalisés par le Prestataire sur les matières premières, produits intermédiaires et/ou produits vrac, articles de conditionnement doivent être effectués conformément aux spécifications techniques remises par le donneur d'ordre.

Toute modification de techniques de contrôle de la part du Prestataire doit faire l'objet d'une demande auprès du donneur d'ordre.

#### **ANOMALIE – RECLAMATION - RAPPEL DE LOT**

Le Prestataire s'engage à prévenir dès que possible le donneur d'ordre de toute **anomalie (déviation, résultat hors spécification/hors tendance, non-respect des BPF, des BPD, investigations, réclamation, etc)** dont il aurait connaissance et qui serait susceptible de remettre en cause la qualité du produit fini; il s'engage à établir et à transmettre au donneur d'ordre un rapport d'anomalie correspondant.

Le Prestataire s'engage à traiter toute réclamation du donneur d'ordre concernant les médicaments expédiés.

Toute décision de rappel de lot sera prise par le promoteur conjointement avec les différentes parties impliquées. Le Prestataire sera informé de la décision par le promoteur.

Les destinataires concernés seront directement prévenus par le promoteur ou la CRO en charge de l'étude.

Le retour et/ou la destruction des produits sera effectuée en lien avec les différents acteurs (promoteur, investigateurs, ARC...). Aucune destruction ne pourra être faite sans l'accord préalable du promoteur.

#### **LOTS DEFECTUEUX – MODALITES DE REFUS – RETRAITEMENT – GESTION DES DECHETS**

Le Prestataire s'interdit d'effectuer toute récupération, recyclage, retraitement sur un lot sans l'accord préalable et écrit du donneur d'ordre.

Toute récupération, recyclage et retraitement sur un lot devra faire l'objet d'un rapport détaillé sur la procédure suivie. Ce rapport devra être joint au dossier de lot correspondant.

Le donneur d'ordre se réserve le droit de refuser tout lot qu'il jugera non conforme. En cas de lot ne répondant pas aux spécifications des dossiers techniques et/ou aux exigences légales, le Prestataire s'engage à en informer, par écrit, le donneur d'ordre.

En cas de contestation sur l'acceptation d'un lot, les deux parties s'engagent à analyser ensemble le problème avec pour objectif de trouver la meilleure solution amiable. Dans la mesure où le désaccord subsisterait, ledit problème serait porté devant un expert, désigné d'un commun accord entre les parties. Les deux parties s'engagent d'ores et déjà à accepter, quelles qu'elles soient, les conclusions de l'expert.

La notification du refus d'acceptation par le donneur d'ordre suspend le délai de paiement.

Si un lot de produit vrac se révèle non conforme au standard défini, le Prestataire s'engage à reprendre le produit défectueux et à le remplacer à ses frais, soit par retraitement, soit par une nouvelle fabrication, après accord préalable du donneur d'ordre.

Tout déchet ou rebus (matières premières, produits vrac et intermédiaires...) devra être géré par le Prestataire. Dans le cas de la destruction de ces déchets, un procès-verbal de destruction sera établi et conservé par les deux parties.

#### **ASSISTANCE TECHNIQUE**

Le donneur d'ordre s'engage à mettre les informations utiles à la réalisation de la prestation à la disposition du Prestataire pendant toute la durée du contrat. Le donneur d'ordre peut modifier les données techniques à tous moments et demander au Prestataire de les mettre en œuvre après avoir transmis lesdites modifications.

Toutes ces modifications avant d'être applicables devront recevoir l'accord mutuel des deux parties sur les conditions d'application.

En cas de problème technique survenant au cours des opérations sous-traitées et/ou en cas de nécessité de remplacement d'un matériel, le Prestataire en assumera les conséquences financières, devra informer le donneur d'ordre si le dit problème devait modifier le délai établi de livraison du produit.

## **POSSIBILITE DE SOUS-TRAITANCE**

Le Prestataire aura la possibilité de confier certaines parties de la production ou du contrôle à des tiers considérés comme façonniers sous-traitants autorisés et agréés pour la production ou le contrôle si cela s'avérait nécessaire pour des raisons d'équipement, de saturation, de grève, d'incendie, d'explosion, d'inondation ou en cas de force majeure.

Ce tiers sera soumis à des audits de qualité réguliers par le Prestataire avec information du donneur d'ordre. Toutefois même dans ce cas, la qualité des produits sera sous la responsabilité du Prestataire. Le Prestataire devra en informer le donneur d'ordre.

De plus, en cas de certification des produits finis par le donneur d'ordre, le Prestataire s'engage à transmettre à ce dernier et à sa demande le rapport d'audit du dernier audit réalisé chez son ou ses prestataire(s).

En ce qui concerne les sociétés de transport, autorisées et agréées, affrétées par le Prestataire pour la livraison des matières (matières premières, articles de conditionnement et produits vrac ou intermédiaires), ceux-ci devront aussi être audités régulièrement par le Prestataire avec information du donneur d'ordre.

## **CONDITIONS DE LIVRAISON**

Le Prestataire devra tenir informé, au plus tôt, le donneur d'ordre de tout retard de livraison par rapport à la date prévue.

La livraison des produits devra s'effectuer sur décision écrite du pharmacien responsable du Prestataire, après vérification de la conformité de toutes les opérations réalisées au présent cahier des charges et au cahier des charges définis pour chaque prestation.

Sauf demande exceptionnelle écrite du donneur d'ordre, le Prestataire s'engage à ne pas effectuer de livraison partielle d'un lot.

Le Prestataire s'engage à livrer sous sa responsabilité dans les locaux du :

CHU DE BREST  
Pharmacie à Usage Intérieur  
Secteur Essais Cliniques

Toutes les quantités de produit fabriqué en application du présent contrat. La livraison sera faite dans des conditionnements scellés, clairement identifiés. L'étiquetage de transport devra être réalisé dans le respect de la réglementation en vigueur.

L'étiquetage extérieur de l'unité de regroupement devra mentionner :

- . le Nom du Laboratoire
- . la Désignation en français du produit
- . le(s) Numéro(s) de lot figurant sur le bordereau de livraison
- . la(les) Date(s) de péremption
- . le Nombre d'unités par carton : N (où N = Nombre d'étuis)
- . les numéros traitement des étuis par carton

L'étiquette doit être apposée sur au moins une des quatre faces latérales du colis. Le choix d'une face doit être respecté pour tous les colis. A tout moment, elle doit rester visible et lisible.

Chaque carton doit être scellé de façon à prévenir tout risque de confusion entre les produits.

L'emballage et le colisage doivent permettre de prévenir tout risque lié à la dangerosité des produits lors de leur manipulation.

Les dispositions d'assurance qualité du transporteur doivent assurer le lien et être en cohérence avec le système assurance qualité du Prestataire et le système assurance qualité du donneur d'ordre.

Les véhicules de livraison ne doivent pas représenter un environnement hygiénique défavorable (propreté + odeur + compatibilité des produits à livrer avec d'autres types de fret) avant le chargement. Ils doivent :

- Permettre la protection du chargement contre les intempéries et contre le vol.
- Permettre un déchargement par l'arrière.
- Avoir un plateau en bon état pour permettre la circulation d'un chariot élévateur (poids = 3 tonnes) avec des roues en caoutchouc pleines.

Toute livraison doit être accompagnée d'un bordereau de livraison.

Le bordereau de livraison doit porter les indications suivantes :

- le Nom du fournisseur (Raison Sociale)
- Et pour chaque référence livrée :
  - ◆ le Libellé
  - ◆ la Quantité
  - ◆ le Numéro du lot
  - ◆ la péremption (si définie)

Le bordereau de livraison doit être facilement IDENTIFIABLE et ACCESSIBLE à la mise à quai du véhicule (soit remis sous enveloppe par le chauffeur au responsable de la réception, soit disposé sous enveloppe autocollante, sur un colis accessible immédiatement lors du déchargement).

NB : Il est FORMELLEMENT INTERDIT de placer le bordereau de livraison à l'intérieur d'un colis, exception faite d'un envoi par la poste.

Un certificat de transport devra être établi (date/heure de départ, date/heure d'arrivée théorique).

En cas de dommage à réception, le donneur d'ordre se réserve le recours envers le Prestataire responsable du transporteur affrété par lui-même, en application des dispositions de l'article 105 du code de Commerce.