



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 : Claire-Lise PASTRE
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 14 32
Fax : 01 46 69 14 09
Email : clairelise.pastre@aphp.fr

Chef de projet en charge de l'étude : Johanna CONHOC
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 14 05
Fax : 01 46 69 14 09
Email : johanna.conhoc@aphp.fr

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

Consultation N° : 110.26-04.DRCI

MAPA Marché à Procédure adaptée

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

OBJET : Fourniture de médicaments expérimentaux « PLACEBO » (blisters de 10 comprimés de placebo de la spécialité ERLLOTINIB 25 mg) pour l'essai clinique en double insu ERLO-PC promu par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)

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 MARCHÉ ET PRESTATIONS DEMANDÉES

La présente consultation porte sur la fourniture de médicaments expérimentaux « PLACEBO » (blisters de 10 comprimés de placebo de la spécialité ERLOTINIB 25 mg) pour l'essai clinique ERLO-PC en double insu promu par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP).

Titre : ERLO-PC : « *Étude randomisée en double aveugle de phase 2 multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité de l'erlotinib oral dans le traitement de la pachyonychie congénitale (PC)* ».

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

- **Proposition d'une formule standard de placebo** de péremption minimale 48 mois (idéalement 60 mois).
- **Fabrication du placebo** des comprimés blanc à jaunâtre d'ERLOTINIB biogaran 25 mg
- **Fourniture de matériaux de blisters** identiques à l'actif
- **Conditionnement des comprimés de placebo** d'Erlotinib Biogaran 25mg en blisters neutres (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC) prédécoupé de 10 comprimés, identiques à l'actif
- **Contrôles qualité physico-chimiques et microbiologiques** des matières premières et des produits vrac
- **Échantillonnage et gestion des échantillons**
- **Confirmation de la conformité** de ces opérations aux Bonnes Pratiques de Fabrication et au présent cahier des charges techniques
- **Transmission des données** pour la rédaction du DME
- **Envoi des blisters neutres de placebo** au Département des Essais Cliniques (DEC-AGEPS) de l'EHPH-AGEPS

A. **RESUME DE L'ESSAI**

- Monocentrique, national (4 centres)
- Randomisé, stratifié par centre, en double insu contre placebo
- Nécessitant l'inclusion d'un total de 24 patients répartis en 2 bras de traitement :
Bras 1 : expérimental
Bras 2 : comparateur
- Le design de l'essai comporte 4 phases séquentielles :
 - **Phase 1** : 1 semaine d'observation, d'établissement des données *baseline*.
 - **Phase 2, de traitement** : 12 semaines de traitement en double aveugle, opposant le bras expérimental au bras comparateur
 - **Phase 3, en ouvert** : 12 semaines durant lesquelles tous les patients reçoivent l'actif
 - **Phase 4, de suivi** : 12 semaines de suivi sans prise de traitement expérimental
- Posologie : ERLOTINIB comprimé de 25 mg, 1mg/kg 1 fois par jour (maximum 5 comprimés/jours)
- Durée du traitement : 24 semaines
- Durée de la période d'inclusion : 12 mois
- Durée totale de l'étude : 21 mois et 1 semaine

B. **CONTRAINTES PARTICULIÈRES**

Une attention particulière sera donnée à :

- La stabilité et la formule du placebo proposée par le **Candidat** : Sa stabilité et sa formule seront adaptées à la durée et aux exigences de la recherche. **Il est primordial pour le donneur d'ordre d'avoir des données de stabilité sur 48 mois a minima. L'obtention de données de stabilité on going sur une période de 60 mois serait un plus.**
- La vraisemblance entre les comprimés d'actif et de placebo.
- La vraisemblance entre les blisters de l'actif et les blisters du placebo.

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

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

Les comprimés de placebo devront présenter les caractéristiques suivantes :

- pelliculé ou non (si vraisemblance possible sans pelliculage),
- blanc, rond, biconvexe, pelliculé, avec gravure « 25 » sur une face, de diamètre 6,1 mm $\pm$ 5 %,

Les blisters neutres de placebo contenant 10 comprimés blancs de placebo, identique à l'actif - **essentiel pour le respect de l'insu**, devront présenter les caractéristiques suivantes :

- B blister :

- * de même couleur et aspect que le blister de l'actif (opaque aluminium),
- * de mêmes dimensions que ceux de l'actif (longueur : 112 mm) et (largeur : 42 mm),
- * sans impressions sur l'aluminium.
- * présentant une prédécoupe aussi proche que possible de celle des actifs

- Alvéoles du blister : taille, forme (diamètre et hauteur), positionnement et centrage de celles-ci sur le blister ;

- prenant en compte une stabilité de 48 mois minimum (idéalement 60 mois).

Les blisters actifs et placebo seront ensuite masqués avec des étiquettes de masquage, puis mis en conditionnements secondaires spécifiques à l'étude par le donneur d'ordre.

Une seule campagne d'un lot unique est souhaitée pour cette étude. L'ensemble du lot fabriqué sera fourni en une seule livraison au donneur d'ordre.

Pour plus de précisions, merci de vous référer au paragraphe II. B.2 *conditionnement primaire* de ce document.

C. BESOINS QUANTITATIFS DE L'ETUDE

	Produit	Nombre de comprimés placebo <u>à fabriquer et à reconditionner</u> – à compléter par le candidat	Nombre de <i>blisters</i> de 10 comprimés <u>à livrer</u> au donneur d'ordre (1)
1^{ère} campagne	Placebo	10 000 + à estimer par le candidat*	1000

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 %),***
- ***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 candidat devra compléter et transmettre au donneur d'ordre les quantités totales nécessaires (intégrant les pertes, contrôles, échantillothèques...) de blisters disponibles pour la recherche à compléter dans le tableau ci-dessus.

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

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.

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 LE PLACEBO : FABRICATION ET/OU DEVELOPPEMENT DU PLACEBO

Fabrication du placebo similaire à la référence (spécialité commerciale d'ERLOTINIB biogaran 25 mg).

La formule du placebo sera établie par le **Titulaire** ; il s'agira d'une formule standard prenant en compte une stabilité de 48 mois minimum (idéalement 60 mois). Le **Titulaire** en transmettra les données de stabilité au donneur d'ordre.

Pour les besoins de l'étude (maintien du double insu), le placebo fabriqué doit être équivalent au verum, en termes de forme, d'aspect et de couleur. Il doit également être conditionné sous forme de plaquettes thermoformées, elles-mêmes similaires aux blisters d'ERLOTINIB BIOGARAN 25mg.

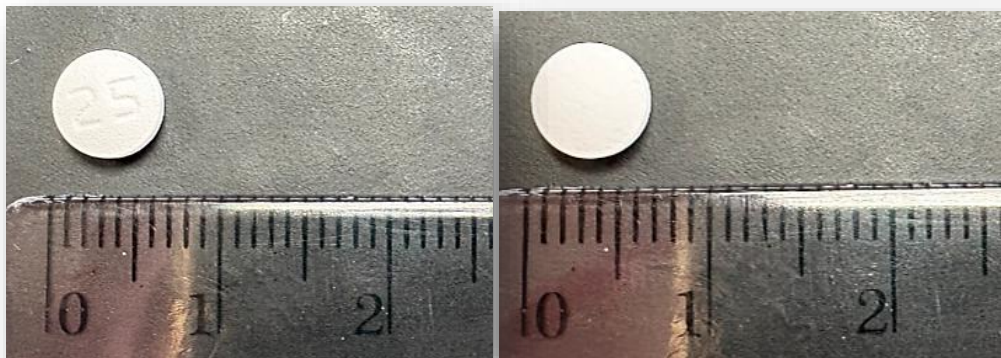
Il est à noter qu'au cours de l'ensemble des étapes de fabrication, l'objectif du **Titulaire** sera de maintenir un aspect visuel le plus identique possible entre le placebo et l'actif, tant au niveau de la forme galénique que du conditionnement (à l'exception des impressions sur l'aluminium).

Dans la mesure où la fabrication d'aucun lot pilote n'est prévue pour le placebo, le donneur d'ordre devra impérativement valider toute différence constatée.

PRESENTATION DE L'ACTIF ERLOTINIB 25mg, COMPRIME PELLICULE

L'ERLOTINIB 25mg se présente sous blisters de 10 comprimés pelliculés (cf. photo).

Ces comprimés pelliculés sont de couleur blanc à jaunâtre, rond, biconvexe, pelliculé, avec gravure « 25 » sur une face, de diamètre 6,1 mm $\pm$ 5 %.





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 ERLLOTINIB BIOGARAN 25mg.

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

Une formule déjà développée par le Titulaire permettant d'obtenir des comprimés pouvant être acceptés comme formule placebo par le promoteur ou l'utilisation d'une formule placebo déjà développée pour cette spécialité ou pour une autre de même couleur sera proposée.

B. CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. Fourniture des articles de conditionnement

- Le Titulaire est responsable de l'achat, de la réception, du contrôle qualité et du stockage de tous les articles de conditionnement.
- Ces articles de conditionnement devront être identiques ou présenter *a minima* les mêmes garanties de protection que celles utilisées pour la spécialité active.

PRESENTATION DE L'ACTIF ERLOTINIB 25mg, COMPRIME PELLICULE

Les blisters, en matériaux Aluminium-OPA/Aluminium/PVC, mesurent environ 112 mm de longueur et 42 mm de largeur et comportent une prédécoupe spécifique.



Remarque : Un blister contenant 10 comprimés d'actif d'erlotinib 25mg pourra être fourni au candidat sur demande.

2. Mise sous conditionnement primaire

Le conditionnement primaire souhaité sera sous la forme de blisters Aluminium-OPA/Aluminium/PVC prédécoupés de 10 comprimés (caractéristiques identiques à la spécialité Erlotinib Biogaran 25 mg).

Le conditionnement devra être neutre sans impression ni gravure.

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

La taille, la forme (diamètre et hauteur), le positionnement et le centrage des alvéoles par rapport aux lignes de prédécoupes, ainsi que les vraisemblances des lignes de prédécoupes des blisters de placebo par rapport aux blisters de l'actif devront être respectés et seront vérifiées par le donneur d'ordre.

L'ERLOTINIB appartient à la catégorie CMR (Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique). Au vu de la difficulté technique que présente une déblistérisation et reconditionnement de l'actif, il a été décidé de masquer les mentions commerciales présentes sous les blisters commerciaux d'ERLOTINIB via une étiquette de masquage réalisée sur mesure afin de garantir l'insu (opération de masquage de l'actif réalisée par le donneur d'ordre).

Il est donc primordial pour ce marché que le placebo ait une ressemblance avec l'actif autant au niveau du comprimé, qu'au niveau du conditionnement primaire.

C. MÉTHODES DE CONTRÔLE ET D'ANALYSE DU PLACEBO

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

3. 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).

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

Analyses à réaliser à t0 pour certification pharmaceutique :

<i>Essais réalisés selon monographies PE (forme comprimés et voie orale)</i>
Désagréation (2.9.1) - sur placebo uniquement
Masse moyenne et uniformité de masse (2.9.5) - sur placebo uniquement
Friabilité (2.9.7) - sur placebo uniquement
Résistance à la rupture (2.9.8) - sur placebo uniquement
Recherche E. Coli et dénombrement (5.1.4) - sur placebo

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

5. Test de ressemblance

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

Des échantillons seront fournis au **donneur d'ordre** afin qu'il puisse évaluer la ressemblance entre actifs et placebo.

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** 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.

- 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 PRODUITS LIVRES

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 de blisters neutres opaques de 10 comprimés de 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.

Le certificat de conformité (incluant le test de ressemblance) détaillera les résultats de chacun des contrôles réalisés et appellera 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

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**.

Le **Titulaire** transmettra au Donneur d'Ordre le plan de stabilité pour prise de connaissance mais sa validation est sous la responsabilité du Titulaire.

Le Candidat détaillera sa stratégie dans le Cadre de Réponse Technique (CRT). La stratégie proposée devra viser une **période de validité d'au moins 48 mois minimum (idéalement 60 mois)**.

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	T= 60 mois si disponible

Les analyses prévues par le **Titulaire** dans le cadre de sa responsabilité dans la définition de la péremption seront a *minima* : Aspect, Dureté, Désagréation, Masse moyenne et uniformité de masse, contrôle de la qualité microbiologique (selon Ph. Européenne) sera réalisé à péremption (t = 48 ou 60 mois).

Le rapport de stabilité sera transmis par le **Titulaire** à chaque temps de stabilité.

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

H. STOCKAGE

En équivalence avec l'actif, le placebo ne devra nécessiter aucune précaution particulière de conservation.

Les lots produits seront envoyés dans leur totalité au donneur d'ordre après certification.

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.

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

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
8-10 rue des FOSSES ST MARCEL
75005 Paris.

Horaires de livraison : de Livraisons du lundi au vendredi
Entre 9h30 et 12h et entre 14h et 15h30
Prévoir un camion de livraison avec hayon

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

- Le nom de l'essai : ERLO-PC
- Le numéro de lot réel
- Le produit (placebo d'ERLOTINIB BIOGARAN® 25 mg)

- Le numéro de scellé

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

- Le nom de l'essai : ERLO-PC
- Le numéro de lot réel
- Le produit (placebo d'ERLOTINIB BIOGARAN® 25 mg)
- 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 en temps réel 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.

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 des éléments permettant au Donneur d'Ordre de le constituer.

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.

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. L'acceptation des produits livrés 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 20 ans d'archivage supplémentaire.

III. RESPONSABILITÉS DU DONNEUR D'ORDRE

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

- L'aspect et la ressemblance des comprimés de placebo proposés, avant la blistérisation (via une photo et des échantillons);
- L'aspect et la ressemblance de blisters de placebo par rapports aux blisters d'actifs ; notamment la taille, la forme (diamètre et hauteur), le positionnement et le centrage des alvéoles par rapport aux lignes de prédécoupes, ainsi que les vraisemblances des lignes de prédécoupes des blisters de placebo par rapport aux blisters de l'actif ;
- Le projet de dossier de lot de fabrication pour le placebo
- Le récapitulatif des contrôles et spécifications proposées par le Titulaire pour les contrôles en cours et sur des produits vrac.

Le **donneur d'ordre** s'engage à fournir :

- Des échantillons de boîtes commerciales d'ERLOTINIB 25 mg, sur demande
- L'autorisation de reproduction des poinçons (le poinçon appartient au promoteur AP-HP).

Le **donneur d'ordre** prendra connaissance des documents suivants, mais leur validation reste sous la responsabilité du Titulaire :

- Plan de stabilité si prévu
- Instructions de fabrication

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 la responsabilité de toutes les opérations, objet du marché.

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.

Sous-traitances

Afin d'optimiser les délais, coûts et contraintes, les principales opérations, à savoir : la formule, la fabrication du placebo et sa mise sous blisters neutres devront idéalement être gérés en interne par le **Titulaire**. Ces opérations pourront, en cas de nécessité, faire l'objet d'une sous-traitance auprès d'un tiers selon les conditions définies au CCAP et sous la validation du donneur d'ordre. **Le Titulaire reste responsable de l'ensemble des prestations et des résultats de la (des) sous-traitance(s) mise(s) en place.**

- **Intégrité des données**

Le Titulaire est responsable de la maîtrise de l'intégrité des données qu'il génère tout au long du cycle de la vie du produit selon les exigences des BPF.

RESPONSABILITES PHARMACEUTIQUES – QP to QP AGREEMENT

Actions	Donneur d'ordre	Titulaire
Etablissement d'un cahier des charges pharmaceutique détaillé	X	
Remplissage et signature de l'annexe financière		X
Signature du cahier des charges pharmaceutique AGEPS	X	X
Fourniture des échantillons de Comprimés Actifs (présentation commerciale (DCI) ERLOTINIB Biogaran 25 mg boîte commerciale de 30 cps (à la demande)	X	
Fabrication du poinçon (propriété du donneur d'ordre)		X
Proposition de la formule placebo		X
Acceptabilité de la formule placebo	X	
Achat, réception, contrôle qualité et stockage de tous les articles de conditionnement		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 pour prise de connaissance par le donneur d'ordre : - des instructions de fabrication - du projet de dossier de lot de fabrication et/ou conditionnement pour le placebo - du récapitulatif des contrôles et spécifications proposées par le Titulaire pour les contrôles en cours, des produits vrac et des produits finis et du plan de stabilité La validation de ces documents est sous la responsabilité du Titulaire - du rapport de stabilité à chaque temps de stabilité - résultats (hors spécifications/hors tendance) à communiquer dans un délai de 48h suivant leur constatation		X
Fourniture des substances auxiliaires acceptées pour fabrication des comprimés placebo		X
Transmission d'un échantillon de comprimés placebo pour l'évaluation de la ressemblance entre actifs et placebo		X
Evaluation de la ressemblance entre actifs et 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
Acceptabilité de la vraisemblance du conditionnement primaire du placebo par rapport à l'actif (taille et espacement des alvéoles, lignes de prédécoupe...)	X	
Conditionnement primaire du placebo		X
Définition des spécifications et contrôles en cours de conditionnement		X
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des blisters placebo		X
Contrôles microbiologiques renforcés sur les blisters placebo livrés		X
Confirmation pharmaceutique des produits livrés avec transmission du certificat de conformité		X
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des produits finis (incluant une vérification de similitude d'aspect)		X
Prélèvements, contrôles et échantillothèques pour chaque lot livré, chaque lot d'articles de conditionnement primaire utilisé, et de produits fabriqués		X
Conservation échantillothèque de référence : Matières premières et AC		X
Conservation échantillothèque de référence : Produits vrac (PSO) et échantillothèque modèle : produits finis dans son conditionnement final	X	
Test de stabilité premier lot placebo (accélérée et à température ambiante)		X
Transmission des éléments pour la rédaction du DME (partie qualité)		X
Envoi de la totalité de la première campagne de fabrication		X
Enregistrement du « dossier de lot » et Transmission du « dossier de lot » complet (copie ou original)		X
Libération réglementaire par le promoteur	X	
Certification pharmaceutique (Libération des lots de produits finis par le pharmacien responsable)	X	
Comptabilité précise des comprimés et blister		X

Envoi ou destruction des excédents éventuels de fabrication après accord préalable du donneur d'ordre et Transmission du procès-verbal		X
Transmission des originaux des dossiers de lot à chaque campagne et conservation des copies pendant 5 ans Archivage de tout autre document relatif à ces opérations (5 ans) et Transmission des originaux au-delà des 5 ans <i>NB : Archivage minimum 25 ans après la fin de la recherche ou son arrêt anticipé</i>		X
Archivage supplémentaire (au-delà des 5 ans et pendant 20 ans)	X	

Timbre commercial	Nom Prénom du signataire pouvant engager la société : <i>Signature précédée de la mention « Lu et approuvé »</i>
-------------------	--