



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 : Florence EMPANA
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 90 84
Fax : 01 46 69 14 09
Email : florence.empana@aphp.fr

Chef de projet en charge de l'étude : Morgane JUMBOU
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 92 28
Email : morgane.jumbou@aphp.fr

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

Consultation N° : 110.26-06.DRCI

APPEL D'OFFRES OUVERT

OBJET : FOURNITURE DE MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX POUR L'ESSAI CLINIQUE EN DOUBLE INSU « MYCRA-ILD » PROMU PAR L'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 MARCHE ET PRESTATIONS DEMANDEES

Objet : Fourniture de médicaments expérimentaux pour un essai clinique en double insu « MYCRA-ILD » promu par l'AP-HP.

Titre : Mycophenolate mofetil compared to Placebo in Rheumatoid arthritis-associated Interstitial Lung Disease (ILD) : a multicenter double-blind controlled randomized trial

BESOINS DE L'ÉTUDE :

- **Condition de recevabilité**
 - Description des méthodes et pratiques de déconditionnement/reconditionnement des médicaments sensibles à l'humidité
 - Description des méthodes et pratiques d'étiquetage et de mise en coffret numéroté

Les conditions de recevabilité sont à définir dans le cadre de réponses techniques (CRT) et définissent la recevabilité de l'offre.

Prestations demandées (devant être estimées) : dans le CRT

Les prestations demandées concernant l'actif sont les suivantes :

- Réception des boîtes commerciales de mycophénolate mofétil 500 mg
- Dé-blistérisation puis re-blistérisation en blister thermoformé neutre PVC-Aluminium de 10 comprimés

Les prestations demandées concernant le placebo sont les suivantes :

- Fabrication du placebo de CellCept® (mycophénolate mofétil) 500 mg.
- Conditionnement primaire, sous blister thermoformé neutre PVC-Aluminium de 10 comprimés
- Fourniture de **la partie qualité pharmaceutique du dossier médicament expérimental placebo**

Les prestations demandées concernant le placebo et l'actif, Conditionnement secondaire :

- Etiquetage blisters selon liste d'UT
- Mise en coffret numérotés de 19 blisters CellCept® (mycophénolate mofétil) 500 mg ou placebo
- Etiquetage du coffret selon la liste d'UT
- Expéditions des coffrets vers le donneur d'ordre

VARIANTE 1 :

1.a. Formule placebo déjà développée pour le Cellcept 500 ou pour une autre spécialité de couleur de pelliculage acceptable en termes de ressemblance avec péremption définie a minima à 36 mois sur la base d'étude de stabilité déjà disponible

ou

1.b. Formule standard placebo blanc avec pelliculage de couleur lavande ressemblant à celui du comprimé Cellcept® avec étude de stabilité de cette formule standard de placebo sur 36 mois

Les produits finis à fournir au Donneur d'ordre (Département des Essais Cliniques de l'AGEPS de l'AP-HP), devront tous être sous la même présentation.

Prestations supplémentaires éventuelles obligatoires 1 (PSE 1) :

Fabrication d'une 4e campagne de blisters ACTIF/PLACEBO et conditionnement secondaire

- Déconditionnement, dé blistérisation et mise sous blister neutre de la spécialité CellCept®
- Fabrication de placebo de CellCept® et mise sous blisters neutres de 10 comprimés de placebo de CellCept® d'aspect identique aux blisters neutres d'actif.
- Etiquetage blisters selon liste d'UT
- Mise en coffret numérotés de 19 blisters CellCept® (mycophénolate mofétil) 500 mg ou placebo
- Etiquetage du coffret selon la liste d'UT

- Expéditions des coffrets vers le donneur d'ordre

A. RESUME DE L'ESSAI

L'AP-HP prend l'initiative de réaliser un essai clinique, dirigé par Pr Philippe DIEUDE et dont le titre est :« Mycophenolate mofetil compared to Placebo in Rheumatoid arthritis-associated Interstitial Lung Disease (ILD): a multicenter double-blind controlled randomized trial» - Acronyme : MYCRA-ILD

Les caractéristiques de cet essai sont définies ci-dessous :

- Multicentrique, national (26 centres)
- Randomisé, stratifié par centre, en double insu contre placebo,
- Nécessitant l'inclusion d'un total de 161 patients répartis en 2 bras de traitement,
 - o Bras 1 : mycophénolate mofétil 500 mg
 - o Bras 2 : placebo
- Durée du traitement : 52 semaines
- Durée de la période d'inclusion : 36 mois
- Durée totale de l'étude : 48 mois
- Nombre de campagne : 3 (ou 4 cf **PSE 1**)
- Nombre de livraison : 3 (ou 4 cf **PSE1**) ; 1 par campagne

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 et fournir une description détaillée des méthodes et pratiques d'étiquetage et de conditionnement en coffret numéroté.

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.

Cette description devra inclure les procédures de conservation de la liste de numéros d'UT, d'étiquetage et de mise en coffret.

C. BESOINS QUANTITATIFS DE L'ETUDE

	Produit	Nombre de boîtes de 50 comprimés (Cellcept® 500mg) livrées au candidat – à compléter par le candidat *	Nombre de comprimés actifs et placebo à fabriquer et/ou à reconditionner – à compléter par le candidat *	Nombre de blisters de 10 comprimés à fabriquer – à compléter par le candidat *	Nombre de coffrets de 19 blisters total à fabriquer et à livrer au donneur d'ordre

1 ^{ère} campagne	Actif	2540 + xxx		12 700 + xxx	664
	Placebo		127 000 + xxx	12 700 + xxx	664
2 ^{ème} campagne	Actif	3260 + xxx		16 300 + xxx	856
	Placebo		163 000 + xxx	16 300 + xxx	856
3 ^{ème} campagne	Actif	2140 + xxx		10 700 + xxx	562
	Placebo		107 000 + xxx	10 700 + xxx	562
4 ^{ème} campagne (PSE 1)	Actif	2780 + xxx		13 900 + xxx	730
	Placebo		139 000 + xxx	13 900 + xxx	730

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 échantillothèque de référence livrée au promoteur) (précisez 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 modifier dans le cadre de réponse technique et l'annexe financière par le candidat. Le candidat devra estimer et transmettre au donneur d'ordre les quantités totales nécessaires (intégrant pertes, contrôles, échantillothèques...).

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.

A. PRESTATIONS CONCERNANT EXCLUSIVEMENT L'ACTIF

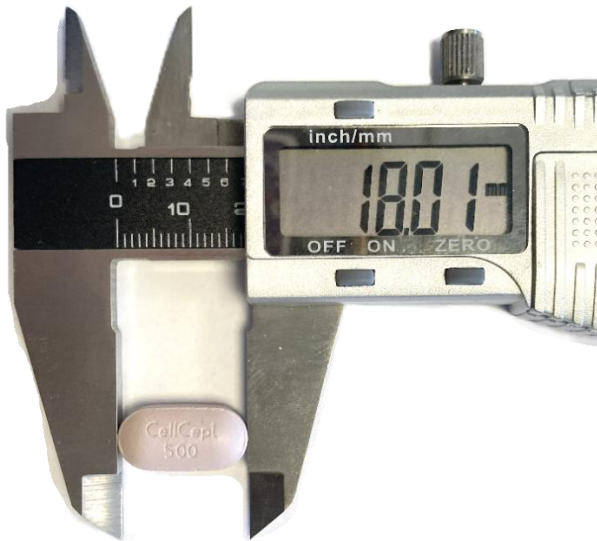
A.1. Fourniture de l'Actif

- **Description des produits à réceptionner**

Fourniture au Titulaire par le Donneur d'ordre (Département des Essais Cliniques de l'AGEPS) des boîtes commerciales de CellCept® 500 mg, contenant 5 blisters de 10 comprimés pelliculés (comprimés pelliculés, baguettes de couleur lavande, portant la gravure "CellCept 500" sur une face et « Roche » sur l'autre face).

- **Informations produit :**

- Comprimés pelliculés baguettes de couleur lavande, aux extrémités biseautées, portant la gravure "CellCept 500" sur une face et « Roche » sur l'autre face
- Code CIP : 3400935952707
- Masse : 835 mg environ
- Longueur/Largeur/épaisseur : 18,01/9,07/6,49mm
- Blisters de 10 comprimés : Plaquette PVC/Aluminium
- Boîtes de 50 comprimés : 5 blisters de 10 comprimés
- Conditions de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.



- **Réception des produits**

Nombre de réceptions : 3+1 (PSE1)

Des boîtes de la spécialité commerciale de *CellCept® 500 mg*, comprimés pelliculés 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.

Péremption estimée à réception : 24 mois.

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

A.2. Déconditionnement

Le **Titulaire** déblistera la spécialité **CellCept® 500 mg** boîtes de **50 comprimés pelliculés**.

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 **A.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 et fournir **une description détaillée des méthodes et pratiques d'étiquetage et de conditionnement en coffret numéroté**.

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

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

Fabrication du placebo correspondant aux comprimés de CellCept® 500 mg (mycophénolate mofétil), comprimés pelliculés de préférence fourniture d'une formule standard pelliculée par le Titulaire permettant d'obtenir des comprimés pouvant être acceptés comme formule placebo par le promoteur ou utilisation d'une formule placebo déjà développée pour cette spécialité.

La formule du placebo sera établie par le **Titulaire** ; il pourra s'agir d'une formule standard pelliculée ([variante 1.b](#)) ou d'une formule placebo déjà développée spécifiquement pour cette spécialité ou une autre de même couleur ([variante 1.a](#)).

Le **Titulaire** déterminera la nécessité de réaliser un lot de développement et le précisera dans son offre.

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

B.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).

B.2. Fabrication du placebo

a) Achat du poinçon

Sauf s'il dispose déjà d'un tel poinçon, le Titulaire fera fabriquer un poinçon, propriété du donneur d'ordre, qui lui permettra de réaliser des comprimés de placebo strictement identiques à la spécialité CellCept® 500 mg.

A l'issue de la recherche ces poinçons et matrice pourront à sa demande être adressés au donneur d'ordre qui en a la propriété.

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

Le Titulaire proposera une formule placebo déjà développée pour le Cellcept 500 ou pour une autre spécialité de couleur de pelliculage acceptable en termes de ressemblance avec péremption définie a minima à 36 mois sur la base d'étude de stabilité déjà disponible ([variante 1.a.](#)) ou proposera une formule standard placebo blanc avec pelliculage de couleur lavande ressemblant à celui du comprimé Cellcept® avec étude de stabilité de cette formule standard de placebo sur 36 mois ([variante 1.b.](#)).

Le cœur du comprimé placebo devra être blanc à l'intérieur avec un pelliculage lavande à l'extérieur comme le produit actif.

C. PRESTATIONS DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE CONCERNANT L'ACTIF ET LE PLACEBO

C.1. Moules blisters

Le Titulaire proposera ou achètera un moule adapté à la fabrication de blister de 10 comprimés de Cellcept® 500 ou placebo.

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

C.2. Fourniture des articles de conditionnement

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

Ces articles de conditionnement devront présenter les mêmes caractéristiques (nature des matériaux, épaisseur, protection, etc.) que celles de chacun des actifs :

Matériaux des blisters	PVC/Aluminium
Épaisseurs des blisters	À définir par le Titulaire
Nombre de réceptions	3 (ou 4 si PSE 3 retenue)

C.3. Mise sous conditionnement primaire

Le Titulaire procédera au conditionnement en blisters thermoformés neutre PVC-Aluminium de 10 comprimés, du placebo de mycophénolate mofétil 500 mg et de l'actif.

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

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

ATTENTION : Veuillez à laisser un espace suffisant sur les blisters afin qu'une étiquette puisse y être apposée ultérieurement sans difficultés.

D. PRESTATIONS DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE CONCERNANT L'ACTIF ET LE PLACEBO

Le conditionnement secondaire en coffrets numérotés devra se faire selon la liste des numéros de traitement fournie par le donneur d'ordre.

La référence de la liste de randomisation sera précisée dans le dossier de lot.

a. Achat des coffrets et des étiquettes

Achat de coffrets cartonnés blancs permettant de fabriquer des coffrets de 19 blisters du produit CellCept® (mycophénolate mofétil) 500 mg ou placebo fabriqués par le soumissionnaire.

Achat d'étiquettes blisters blanches

Achat d'étiquettes coffrets blanches avec 1 partie fixe et 1 étiquette drapeau détachable.

b. Réception de la liste d'UT fournie par le donneur d'ordre

Le Promoteur fournira une liste de numéro d'UT au Titulaire.

Le Titulaire sera garant de la conservation de cette liste en toute confidentialité.

Le Titulaire devra préciser au donneur d'ordre les conditions dans lesquelles il souhaite recevoir cette liste (version papier et/ou informatisée).

c. Modèles étiquettes et validation BAT

Le donneur d'ordre fournira un modèle d'étiquette blister et coffret (déclaré sur le CTIS).

Le Titulaire sera chargé de créer le BAT et de le faire valider au donneur d'ordre avant toute impression et étiquetage.

Le numéro de lot créé par le titulaire ne devra pas lever l'insu.

La péremption sera une péremption commune pour les actifs et placebo. **Cette péremption sera celle des actifs livrés.**

d. Conditionnement Secondaire De L'actif Et Du Placebo

○ Etiquetage des blisters

Le Titulaire procèdera à l'étiquetage de 19 blisters par numéro d'UT.

○ Mise sous coffret

Le Titulaire procèdera à la mise en coffret de 19 blisters étiquetés selon le même numéro d'UT par coffret.

○ Etiquetage du coffret

Le Titulaire procèdera à l'étiquetage du coffret selon la liste d'UT.

○ Scellage des coffrets

Les coffrets seront scellés de manière à garantir l'intégrité du conditionnement avant ouverture (étiquettes d'inviolabilité).

E. PSE 1 : FABRICATION D'UNE CAMPAGNE SUPPLEMENTAIRE DE BLISTERS ET COFFRETS

Quantités : Voir tableau I.B.

Même process que pour les campagnes précédentes.

F. 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.

1. 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>
Uniformité de masse (2.9.5) - sur placebo uniquement
Résistance à la rupture (2.9.8) - 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>

2. Test de ressemblance

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

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

G. 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 ou 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.

- Echantillons modèle :

L'échantillothèque du produit fini dans son conditionnement final sera conservée chez le **Titulaire** et sera sous sa responsabilité.

- Autre échantillon

Une **autre échantillothèque du produit fini** sera transmise au donneur d'ordre lors de la livraison des produits.

H. 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.

I. CERTIFICATION/CONFIRMATION PHARMACEUTIQUE DES PRODUITS LIVRES

Le **Titulaire** est responsable de toutes les prestations, y compris celles de ses sous-traitants.

Le **Titulaire** devra certifier les coffrets de traitements actifs et placebo livrés.

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.

Une confirmation pharmaceutique des produits finis précisant le numéro de lot et la péremption des coffrets, les numéros de lot de fabrication actifs et placebo et leurs dates de péremption respective sera transmis au donneur d'ordre avec chaque lot. Il sera présenté selon le modèle prévu par l'annexe 16 des BPF. Le certificat de conformité analytique (incluant le test de ressemblance) détaillera les résultats de chacun des contrôles réalisés et rappellera les spécifications appliquées.

J. ETUDES DE STABILITE / DETERMINATION DE LA PEREMPTION DES COFFRETS ACTIFS DU PLACEBO

Les études de stabilité seront réalisées sous la responsabilité du **Titulaire**.

La péremption des blisters de comprimés d'actifs sera définie par le Titulaire sur la base de la péremption du lot de la spécialité livrée.

Variante 1.a. : Formule placebo déjà développée pour le Cellcept 500 ou pour une autre spécialité de couleur de pelliculage acceptable en termes de ressemblance avec péremption définie a minima à 36 mois sur la base d'étude de stabilité déjà disponible.

Le Titulaire proposera une durée de validité pour les blisters placebo. Celle-ci ne devra pas être de moins de 36 mois.

Variante 1.b. : Formule standard placebo blanc avec pelliculage de couleur lavande ressemblant à celui du comprimé Cellcept® avec étude de stabilité de cette formule standard de placebo sur 36 mois.

Des études de stabilité à 25°C/60%HR et 40°C/75%HR seront réalisées par le **Titulaire**, sur un échantillon prélevé du **1^{er} lot de placebo** de comprimés conditionnés, sur une durée de 36 mois.

Conditions	Echéances				
	T=3 mois	T= 6 mois			
Conditions accélérées : 40°C 75 % HR					
Conditions normales : 25°C 60 % HR	T=3 mois	T= 6 mois	T= 12 mois	T=24 mois	T= 36 mois

Un test de « ressemblance » entre les produits du premier lot d'actif et du premier lot de 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 à *minima* :

- Aspect
- Dureté
- Masse moyenne
- Uniformité de masse
- Un contrôle de la qualité microbiologique (selon Ph. Européenne) sera réalisé à péremption (t = 36 mois).
- Désagrégation du comprimé

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

S'il dispose des données nécessaires, sur la base d'une formule placebo standard existante, et selon une analyse de risque, le Titulaire proposera une durée de validité des blisters placebo qui ne devra pas être de moins de 36 mois.

K. STOCKAGE

Les matières premières, les blisters vrac et le cas échéant les produits finis, devront être stockés par le Titulaire dans un local sécurisé à température contrôlée (<25°C), à l'abri de l'humidité et de la lumière.

L. TRANSPORT/EXPEDITION

Les coffrets seront regroupés par ordre croissant de numéros dans les cartons de regroupement.

La livraison sera assurée par un transporteur choisi par le Titulaire, et sous sa responsabilité, dans le respect des conditions de conservation des produits soit à une température dirigée entre 15°C et 25°C.

Les coffrets placebos et actifs **accompagnés de leur dossier de lot** feront l'objet d'une **livraison dans des conditionnements sous forme de cartons**, vers :

AGEPS – Département des Essais Cliniques– 2^{ème} étage
M. BAGHLI / Mme HALIMI
8-10 rue des FOSSES ST MARCEL
75 005 Paris.
Tel : 01 46 69 14 02

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

- Le nom de l'essai : **MYCRA-ILD**
- le numéro de lot
- les numéros des coffrets du carton
- le produit (DCI du produit ou « placebo »)
- 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.

M. DESTRUCTION DES EXCEDENTS

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.

N. DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE

- Dossier du Médicament Expérimental (placebo)

Le Titulaire fournira la partie qualité pharmaceutique du dossier médicament expérimental placebo.

- 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 procédera à une revue des produits et de la documentation afin de vérifier la conformité au cahier des charges et d'accepter le produit livré. 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 s'engage à fournir :

- *La liste de numéro de traitement*
- *Les boîtes de Cellcept® 500mg*
- *Proposition de textes pour étiquettes et validation des BAT*
- *L'autorisation de reproduction des poinçons (si demandée par le Titulaire)*
- *La fiche de données de sécurité +/- la DL50*

Le donneur d'ordre, validera la formule et l'aspect des comprimés placebos proposés.

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

- Plan de stabilité (*Variante 1.a.*)
- 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 intègrera 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.

V. **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
Transmission des BAT pour validation par le donneur d'ordre		X
Fourniture des Comprimés Actifs (présentation commerciale de Cellcept® 500mg, boîtes de 50 cps)	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 par le titulaire pour prise de connaissance par le donneur d'ordre : - des instructions de fabrication - 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 (variante 1.b.) La validation de ces documents est sous la responsabilité du Titulaire		X
Validation de la formule et l'aspect des placebos proposés	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
Etiquetage des blisters actifs et placebo mise sous étui étiquetés		X
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des produits finis (incluant une vérification de similitude d'aspect)		X
Certification pharmaceutique (Libération des lots de produits finis par le pharmacien responsable)		X
Prélèvement échantillonnage des matières premières et AC (+ échantillonnage blisters vrac et produits finis)		X
Conservation échantillonnage de référence : Matières premières et AC		X
Conservation échantillonnage de référence : blisters vrac (PSO) et échantillonnage modèle : produits finis		X
Test de stabilité premier lot placebo (accélérée et à température ambiante) variante 1 b		X
Transport et expéditions des produits finis à destination du donneur d'ordre		X
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

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