



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

Chef de projet en charge de l'étude : Chloé BELLERY / Loïc FRANQUET

Pharmacien en charge de l'étude : Céline ALLOUX

7, rue du Fer à Moulin

75221 PARIS cedex 05

Tél : 01 46 69 14 52/92 47

Fax : 01 46 69 14 09

Email :

chloe.bellery@aphp.fr ;

loic.franquet@aphp.fr ;

celine.alloux@aphp.fr

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

Consultation N° : 110.26-03.DRCI

Marché à Procédure adaptée

APPEL D'OFFRES OUVERT

OBJET : Fourniture de médicaments expérimentaux pour l'essai clinique EFFICAZI en double insu promu par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) promoteur de l'étude.

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 l'essai clinique EFFICAZI en double insu promu par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) promoteur de l'étude.

Titre : *Étude randomisée comparant l'efficacité d'un traitement additionnel par azithromycine vs placebo chez les enfants d'âge préscolaire présentant des sifflements récurrents sévères (EFFICAZI).*

Prestations demandées (devant être estimées dans le cadre de réponse technique) pour le placebo d'azithromycine :

- Développement de formule avec la production d'un lot pilote et fabrication de placebo de poudre pour suspension buvable correspondant à la spécialité commerciale de ZITHROMAX 1200MG/30ML
- Etudes de stabilité prévues sur 36 mois
- Mise en flacons/bouchonnage identiques à l'actif

A. RESUME DE L'ESSAI

EFFICAZY est un essai :

- Multicentrique, national (Nombre de centres prévus) : 12
- Randomisé (1 : 1), en double insu contre placebo
- Nombre de patients : 244 enfants âgés de 1 à 3 ans
- Durée inclusion : 36 mois
- Durée de traitement : 12 mois
- Durée totale étude : 48 mois

Schéma thérapeutique

Bras 1 (122 patients) : La dose administrée d'azithromycine est de 10 mg/kg/jour les lundi, mercredi et vendredi à domicile pendant 12 mois. (Maximum 300 mg/j)

Bras 2 (122 patients) : Administration de Placebo les lundi, mercredi et vendredi à domicile pendant 12 mois.

La posologie, la fréquence et le mode d'administration sont identiques pour le placebo et le médicament actif.

B. CONTRAINTES PARTICULIERES

Une attention particulière sera donnée à :

- La **stabilité du placebo** proposée par le Titulaire. La stabilité et la formule du placebo proposées tiendra compte de la durée et des contraintes de la recherche. **Il est primordial pour le donneur d'ordre d'avoir des données de stabilité sur 36 mois a minima.**
- La **vraisemblance entre l'actif et le placebo**
- La **planification de 3 campagnes de fabrication**
- La **planification de 3 livraisons (1 envoi par campagne)**

C. BESOINS QUANTITATIFS DE L'ETUDE

	Produit	Nombre de boîtes de 1 flacon ZITHROMAX 1200MG/30ML (spécialité commerciale) livrées au candidat <i>à compléter par le candidat dans le CRT</i>	Nombre de flacons placebo <u>à fabriquer</u> <u>reconditionner</u> <i>à compléter par le candidat dans le CRT</i>	Nombre de <i>flacons</i> placebo <u>à livrer</u> au donneur d'ordre
Fabrication Lot pilote (+ lot technique si besoin)	Placebo	*	*	2 minimum pour validation
1 ^{ère} campagne	Placebo	*	*	3 000 (1)
2 ^{ème} campagne	Placebo	*	*	3 250 (1)
3 ^{ème} campagne	Placebo	*	*	3 250 (1)

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 ajuster dans le Cadre de Réponse Technique (CRT) et l'Annexe Financière (AF) 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 de flacons 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 placebos 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 comparable 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 L'ACTIF

Le donneur d'ordre enverra un échantillon de la spécialité commerciale ZITHROMAX 1200MG/30ML sur demande, lors de la consultation et lors de l'attribution du marché. Le(s) flacon(s) servira(ont) de modèle pour la fabrication des placebos.

Description de l'actif :

- AZITHROMYCINE PFIZER 40 mg/ml ENFANTS (ZITHROMAX 1200MG/30ML), poudre pour suspension buvable
- Origine : Acheté par le DEC AGEPS sur les lots commerciaux libérés pour la vente sur le territoire français.
- Nature et contenu de l'emballage extérieur : 29,3 g (1200 mg d'azithromycine dans 30 ml de suspension reconstituée) de poudre en flacon PolyÉthylène Haute Densité (PE-HD) avec fermeture de sécurité enfant
- Aspect de la poudre : blanche, uniforme
- Aspect de la solution : colorée, vire au jaune pâle/clair lors de la reconstitution (devra être validé par le **Titulaire** avant rédaction du cahier des charges)
- Goûts/odeurs : dominance vanille et banane (**arôme cerise, arôme crème de vanille, arôme banane.**)

Extrait des CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (ANSM) ZITHROMAX 40 mg/mL ENFANTS, poudre pour suspension buvable

- **Actif**
 - Azithromycine 40 mg/mL de solution reconstituée
- **Excipients**
 - Saccharose (774,2 mg/mL effet notoire)
 - (Glucose 5,6 mg/mL effet notoire)
 - Phosphate trisodique anhydre
 - Hydroxypropylcellulose
 - Gomme xanthane
 - Arôme cerise (contient des traces d'alcool benzylique)
 - Arôme crème de vanille (contient notamment du glucose)
 - Arôme banane (contient des traces d'alcool benzylique)

PHOTOS :



DIMENSIONS :



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

Fabrication et développement de placebo correspondant à la spécialité commerciale ZITHROMAX 1200MG/30ML.

La formule du placebo sera établie par le **Titulaire**. Il s'agira d'une formule placebo développée spécifiquement pour la recherche avec un lot pilote et une étude de stabilité de 36 mois

Les flacons de placebo sont à reproduire à l'identique par le **Titulaire** à partir de la spécialité commerciale ZITHROMAX 1200MG/30ML reçue.

Le **Titulaire** réalisera un lot pilote et le précisera dans son offre. Le lot pilote aura pour but de reproduire dans un conditionnement identique à l'actif :

- Une poudre (blanche) pour suspension buvable
- Solution qui change de couleur (jaunâtre, à confirmer par le **Titulaire** lors de la réception des échantillons) une fois reconstituée. L'odeur et le goût de l'actif seront également à développer par le **Titulaire**.

La formulation sera établie de façon à obtenir une similitude d'aspect de la poudre pour suspension buvable et de la suspension buvable après reconstitution.

Le placebo doit être équivalent à l'actif à la fois au niveau de l'aspect et au moins équivalent au niveau des modalités de conservation (conservation à température ambiante de la poudre pour suspension buvable, et après reconstitution la suspension se conserve 5 jours à une température ne dépassant pas + 25 °C).

Des échantillons seront transmis par le **Titulaire** au donneur d'ordre pour validation.

1. Achat et contrôle des matières premières

L'achat et le contrôle des matières premières utilisées pour la fabrication du placebo (*forme à adapter*) 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).

C. CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. Fourniture des articles de conditionnement

- Les matériaux de conditionnement seront identiques à l'actif.

Le conditionnement primaire sera sous forme de :

- **Flacon** en polyéthylène haute densité opaque (marquage/inscriptions présents sur les flacons de l'actif à respecter)
- Bouchon/fermeture de sécurité enfant (marquage/inscriptions présents sur le bouchon de l'actif à respecter)
- *Le volume et les dimensions seront à déterminer précisément dès réception de l'échantillon par le Titulaire*
 - *Dimensions approximatives : voir photo en page 7*
 - *Volume approximatif : 50mL*

2. Mise sous conditionnement primaire

Le conditionnement **devra être neutre sans aucun signe distinctif qui ne serait présent sur les flacons/bouchons d'actif**.

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

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

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

Les contrôles seront effectués par le Titulaire (et sous sa responsabilité même s'il fait appel à un sous-traitant autorisé de son choix mais agréé par le donneur d'ordre selon les spécificités définies dans le CCAP et le règlement de consultation).

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

1. Contrôles microbiologiques sur les produits livrés

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

Pour les contrôles effectués sur un échantillon aléatoire et représentatif de chaque lot flacons, le Titulaire devra se rapporter à la pharmacopée européenne pour les formes poudres sèches/suspension buvable. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles).

2. Analyses physico-chimiques et microbiologiques a minima des solutions/suspensions Placebo (réf. PE)

Analyses à réaliser à t0 pour confirmation pharmaceutique :

<i>Essais réalisés selon monographies PE (forme poudre pour suspension buvable + suspension buvable reconstituée)</i>
<u>Poudre pour suspension buvable :</u> <i>Aspect (coloration, forme), distribution granulométrique, écoulement, masse ou volume</i> <u>Suspension buvable reconstituée :</u> <i>Aspect (coloration, forme), temps de reconstitution, viscosité, écoulement, stabilité in use (à t0 et à t5jours), densité, osmolalité, pH, rhéologie</i> <u>Le Candidat fera apparaître dans le CRT les analyses mises en œuvre et expliquer leur pertinence</u>
Microbiologie
<u>Poudre pour suspension buvable :</u> <i>Recherche E. Coli et dénombrement germes aérobies totaux, moisissures et levures, à T0 et en échéance intermédiaire et/ou fin d'étude de stabilité</i> <u>Suspension buvable reconstituée :</u> <i>Recherche E. Coli et dénombrement germes aérobies totaux, moisissures et levures, en suivi stabilité in-use pour utilisation multidose sur la durée d'utilisation (stabilité-in-use : t0 et t5jours)</i> <u>Le Candidat fera apparaître dans le CRT les analyses mises en œuvre et expliquer leur pertinence</u>

<i>Essais nécessaires pour l'essai clinique</i>
<u>Poudre + suspension reconstituée :</u> <i>Aspect (coloration, forme) et odeur</i> en lien avec ressemblance au verum <u>à t0 et pour tous les temps de stabilité</u>

2. Test de ressemblance

La ressemblance sera contrôlée avant conditionnement et un nouveau test sera réalisé sur les produits conditionnés (pour la poudre ainsi que la solution reconstituée).

Des échantillons d'actifs seront fournis au **donneur d'ordre** afin qu'il puisse réaliser le jury de ressemblance.

E. Échantillonnage

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

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

- Echantillons de référence :

L'échantillothèque des matières premières entrant dans la composition du placebo, des articles de conditionnement primaire sera conservée chez le **Titulaire** 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 est mise à disposition du donneur d'ordre dans un délai raisonnable.

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

- Echantillons modèle :

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

F. ECARTS/GESTION DES CHANGEMENTS

Les écarts, quelle que soit leur criticité, seront décrits et/ou référencés dans les dossiers de lot. En ce qui concerne les écarts majeurs ou critiques, ils seront signalés par écrit **sous 2 jours ouvrés** à partir de la validation de la criticité initiale de l'écart par le service Assurance Qualité du Titulaire.

Tout changement majeur (change control) devra être mentionné **sur le premier lot impacté**.

G. CONFIRMATION PHARMACEUTIQUE DES PRODUITS LIVRES

Le Titulaire est responsable de toutes les prestations, y compris celles de son ou ses sous-traitant(s).

Le **Titulaire** devra certifier conforme les lots de vrac placebo livrés.

Une confirmation pharmaceutique des produits livrés précisant les numéros de lot de fabrication et les dates de péremption réelle sera transmise 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 rappellera les spécifications appliquées.

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

Sur la base 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**.

La stratégie proposée devra viser une période de validité d'au moins 36 mois.

Le Candidat détaillera sa stratégie dans le CRT.

Des études de stabilité réalisées à 25°C/60%HR et 40°C/75%HR par le **Titulaire** sur un échantillon prélevé du 1^{er} lot de placebo (poudre pour suspension buvable) pour une durée de 36 mois selon le planning ci-dessous.

Sur la poudre pour suspension buvable :

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

Le Titulaire réalisera également une étude d'un point de vue microbiologique pour vérifier l'efficacité du conservateur) de la suspension buvable placebo reconstituée à T = 5j (la suspension buvable de l'actif pouvant être conservée 5j à température ≤ 25°C) :

Conditions	Echéances	
Conditions normales : 25°C 60 % HR	T=0 jour	T= 5 jours

Un test de ressemblance entre les produits actif et placebo sera effectué à chaque temps de stabilité. Les analyses prévues par le **Titulaire** dans le cadre de sa responsabilité dans la définition de la péremption seront *a minima* :

- Aspect, odeur
- Contrôle de la qualité microbiologique (selon Ph. Européenne) sera réalisé à péremption (t = 36 mois)
- A proposer par le **Candidat dans le CRT**

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.

I. STOCKAGE

- Condition de stockage des spécialités ZITHROMAX 40mg/mL livrés jusqu'à leur traitement : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Durée de stockage : jusqu'à envoi des flacons de placebo produits au donneur d'ordre,

- Pas de stockage des lots produits : envoi au donneur d'ordre après confirmation,
- Nombre et dimension des palettes : S.O.

Aucun autre stockage ne pourra être imputé au donneur d'ordre sans accord préalable.

J. TRANSPORT/EXPEDITION

La livraison sera assurée par un transporteur choisi par le Titulaire, et sous sa responsabilité, dans le respect des conditions de conservation du produit soit à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Le cas échéant, le lot pilote fera l'objet d'une livraison vers :

AGEPS – Département Essais Cliniques– 2^{ème} étage
8-10 rue des FOSSES ST MARCEL
75005 Paris.

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

- Le nom de l'essai : EFFICAZY
- le produit (placebo)
- le numéro de scellé

Les placebos **accompagnés de leur dossier de lot** feront l'objet d'une **livraison dans des cartons scellés numérotés**, vers :

AGEPS – Département Essais Cliniques– 2^{ème} étage
8-10 rue des FOSSES ST MARCEL
75005 Paris.

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

- Le nom de l'essai : EFFICAZY
- le produit (placebo)
- le numéro de scellé
- le numéro de lot réel

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

- Le nom de l'essai : EFFICAZY
- le numéro de lot réel
- le produit (placebo)
- le numéro de scellé
- le numéro de carton X/Y

Il est entendu que la livraison au donneur d'ordre ne constitue pas une distribution de médicaments expérimentaux et pourra être faite même en l'absence de l'acceptation du dossier de lot par le donneur d'ordre et du feu vert réglementaire délivré par le promoteur.

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

- **Préparation des envois** selon le schéma suivant :

- Nombre d'expéditions pour la 1^{ère} campagne de fabrication : 1 vers DEC-AGEPS
- Nombre d'expéditions pour la 2^{ème} campagne de fabrication : 1 vers DEC-AGEPS
- Nombre d'expéditions pour la 3^{ème} campagne de fabrication : 1 vers DEC-AGEPS

Total : 3 expéditions à température contrôlée au donneur d'ordre

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

K. DESTRUCTION DES EXCEDENTS

Une comptabilité précise des flacons devra être tenue par le Titulaire.

Les excédents éventuels seront détruits **après accord préalable du donneur d'ordre**.

Ces opérations feront l'objet d'un procès-verbal transmis au donneur d'ordre, ce document précisera les modalités de destruction ainsi que la justification des pertes.

Le PV sera transmis au donneur d'ordre sous 2 mois suivant la réception du dossier de lot.

L. DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE

- Dossier du Médicament Expérimental (placebo)

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

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, le cas échéant. 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.

L'original du dossier de lot 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.

II. 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 :

- la formule,
- l'aspect des flacons placebo proposés
- et le plan de stabilité.

Le donneur d'ordre s'engage à fournir :

- 1 flacon ou plus (à la demande) de la spécialité commerciale ZITHROMAX 1200MG/30ML

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

IV. CONTRAINTES GLOBALES ET ENGAGEMENTS GÉNÉRAUX

- Statuts et autorisations du Titulaire

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

Le **Titulaire** doit être un établissement pharmaceutique, autorisé par l'ANSM à la fabrication de médicaments expérimentaux et à la réalisation de chacune des opérations pharmaceutiques concernées par l'offre.

- Engagements du Titulaire

Le **Titulaire** accepte le principe d'Audit du donneur d'ordre sur ses sites de fabrication et/ou de gestion logistique ainsi que les inspections éventuelles des autorités compétentes (ANSM).

Si le **Titulaire** sous-traite une ou plusieurs opération(s), il s'engage à en informer le donneur d'ordre, selon les conditions du CCAP au paragraphe Sous-traitance.

Le **Titulaire** a 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 en flacons 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	
Complétion et signature de l'annexe financière		X
Signature du cahier des charges pharmaceutique AGEPS	X	X
Fourniture des flacons de spécialité commerciale (présentation commerciale (DCI) : ZITHROMAX 1200MG/30ML, poudre pour suspension buvable)	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 des documents suivants pour prise de connaissance par le donneur d'ordre : - instructions de fabrication La validation de ces documents est sous la responsabilité du Titulaire		X
Transmission par le Titulaire des documents suivants pour accord par le donneur d'ordre : - 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		x
Validation de la formule et l'aspect des placebo proposés	X	
Fourniture des substances auxiliaires acceptées pour fabrication des comprimés placebo		X
Fabrication d'un lot pilote de placebo (+ lot technique si besoin)		X
Fabrication des lots de 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
Définition des spécifications et contrôles libératoires des flacons vrac placebo		X
Contrôles microbiologiques renforcés sur le placebo		X
Confirmation pharmaceutique des produits vrac livrés		X
Définition des spécifications et contrôles libératoires des produits dans leur conditionnement primaire, en flacons vrac (incluant une vérification de similitude d'aspect)		x
Prélèvement échantillonnage des matières premières et AC (+ échantillonnage flacons vrac)		X
Conservation échantillonnage de référence : Matières premières et AC		X
Conservation échantillonnage modèle : produits finis	X	
Test de stabilité premier lot placebo (accélérée et à température ambiante)		X
Rédaction du DME du placebo		X
Libération réglementaire par le promoteur	X	
Destruction des produits défectueux et résidus		X
Conservation de copies par le Titulaire pendant 5 ans minimum - Transmission des originaux des documents au promoteur à chaque campagne (durée minimale d'archivage : 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>
--------------------------	---