



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 : Robin CHARRETEUR
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 92 66
Fax : 01 46 69 14 09
Email : robin.charreteur@aphp.fr

Chef de projet en charge de l'étude : Sabrina ALESSI
7, rue du Fer à Moulin
75221 PARIS cedex 05
Tél : 01 46 69 90 72
Email : sabrina.alessi@aphp.fr

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

Consultation N° : 110.26-08.DRCI

APPEL D'OFFRES OUVERT

Objet : Fourniture de médicaments expérimentaux pour l'essai clinique en double insu « NACRE » promu par l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris)

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

I. OBJET DU MARCHE ET PRESTATIONS DEMANDEES

La présente consultation porte sur la fourniture de médicaments expérimentaux (blisters de 3 comprimés de placebo de la spécialité AZITHROMYCINE 500mg pour l'essai clinique NACRE en double insu promu par l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).

Titre : Efficacité de la nitazoxanide plus azithromycine versus nitazoxanide seul dans le traitement de la cryptosporidiose de l'immunodéprimé, une étude contrôlée randomisée en double aveugle

BESOINS DE L'ETUDE :

Condition de recevabilité : capacité à manipuler l'azithromycine

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

- **Réception et Déconditionnement** des comprimés d'azithromycine 500mg
- **Conditionnement** des comprimés d'azithromycine en blisters neutres
- **Utilisation d'une formule standard du placebo avec stabilité de 48 mois minimum (variante 1a)**
- **OU développement d'une formule placebo avec stabilité de 48 mois minimum (variante 1b)**
- **Fabrication du placebo d'azithromycine 500mg sécable**
- **Conditionnement** des comprimés de placebo de type « azithromycine 500 mg » en blisters neutres identiques à ceux de l'actif reconditionné
- **Confirmation de la conformité** de ces opérations aux Bonnes Pratiques de Fabrication et au présent cahier des charges techniques
- **Envoi des blisters** neutres d'actifs et de placebo en 2 conditionnements scellés distincts au Département des Essais Cliniques (DEC-AGEPS)

Variante 1 : pour la formule placebo

- a. Formule placebo standard avec données de stabilités disponibles sur 48 mois minimum
OU
- b. Développement d'une formule placebo sur laquelle une étude de stabilité sera menée par le Titulaire à 48 mois minimum, avec la fabrication d'un lot pilote

A. RESUME DE L'ESSAI

L'AP-HP prend l'initiative de réaliser un essai clinique, dirigé par Dr Cléa MELENOTTE et dont le titre est : « Efficacité de la nitazoxanide plus azithromycine versus nitazoxanide seul dans le traitement de la cryptosporidiose de l'immunodéprimé, une étude contrôlée randomisée en double aveugle » - Acronyme : NACRE

Les caractéristiques de cet essai sont définies ci-dessous :

- Multicentrique, national (33 centres)
- Randomisé, stratifié, en double insu contre placebo
- Nécessitant l'inclusion d'un total de 170 patients répartis en 2 bras de traitement,
- Bras 1 : nitazoxanide + azithromycine
- Bras 2 : nitazoxanide + placebo d'azithromycine
- Durée du traitement : 28 jours minimum de traitement
- Durée de la période d'inclusion : 36 mois
- Durée totale de l'étude : 39 mois
- Nombre de campagne : 3
- Nombre de livraisons : 3 (1 par campagne)

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 48 mois a minima.**
- La **vraisemblance entre les comprimés d'actif et de placebo**
- La **sécabilité des comprimés de placebo fabriqués**
- La **planification de 3 campagnes de fabrication**
- La **planification de 3 livraisons (1 envoi par campagne)**

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

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

Les comprimés de placebo devront présenter les caractéristiques suivantes :

- Comprimé sécable, blanc à blanc-cassé, biconvexe, de forme ovale, gravé « 6 » et « 7 » de part et d'autre d'une barre de sécabilité et « D » sur l'autre face
- Mise sous blister neutre d'apparence identique, sans signes distinctifs, pour l'actif et le placebo

Le délai de mise en œuvre sera pris en compte pour le choix du Titulaire (se référer au cadre de réponse technique).

C. BESOINS QUANTITATIFS DE L'ETUDE

	Produit	Nombre de boîtes de comprimés Azithromycine 500mg livrées au candidat – à compléter par le candidat	Nombre de comprimés actifs et placebo <u>à fabriquer et/ou à reconditionner</u> – à compléter par le candidat	Nombre de blisters de 10 comprimés <u>à livrer</u> au donneur d'ordre (1)
Fabrication Lots pilotes	Placebo	A évaluer par le candidat au regard de la spécialité Azithromycine 500 mg		
1^{ère} campagne	Actif	1 334 +*	4 000 +*	400
	Placebo		4 000 +*	400
2^{ème} campagne	Actif	2 000 +*	6 000 +*	600
	Placebo		6 000 +*	600
3^{ème} campagne	Actif	1 667 +*	5 000 +*	500
	Placebo		5 000 +*	500

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

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

*ATTENTION : Ces quantités sont à 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, échantillonnages...).

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 L'ACTIF

1. Fourniture de l'Actif

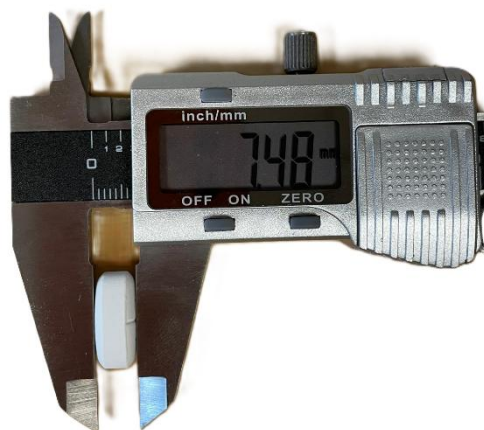
- **Description des produits à réceptionner**

Fourniture au Titulaire par le Donneur d'ordre (Département des Essais Cliniques de l'AGEPS) des boîtes commerciale d'Azithromycine 500mg, contenant 3 comprimés pelliculés, blanc à blanc-cassé, biconvexes, de forme ovale, gravés « 6 » et « 7 » de part et d'autre d'une barre de sécabilité et « D » sur l'autre face.

- **Informations produit :**

- Comprimé pelliculé, blanc à blanc-cassé, biconvexe, de forme ovale, gravé « 6 » et « 7 » de part et d'autre d'une barre de sécabilité et « D » sur l'autre face.
- Masse : 0,913 g environ
- Boîtes de 1 blister de 3 comprimés
- Conditions de conservation : pas de conditions particulières de conservation.





NB : les données de masse et taille sont approximatives et n'ont aucune valeur contractuelle, le Titulaire devra les vérifier lors de l'attribution du marché.

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

- **Réception des produits**

Nombre de réceptions : 3

Des boîtes de la spécialité commerciale d'Azithromycine 500mg 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.

2. Déconditionnement

Le **Titulaire** déblistera la spécialité **Azithromcyine 500 mg** boîtes de **3 comprimés**.

La température et l'humidité seront enregistrées tout au long de l'étape de déconditionnement. La température devra rester inférieure à 25°C.

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

B. PRESTATIONS CONCERNANT LE PLACEBO : FABRICATION DU PLACEBO

Fabrication de placebo correspondant à la spécialité commerciale **Azithromycine 500 mg**, comprimés pelliculés sécables, selon une formule standard pelliculée, par le Titulaire permettant d'obtenir des comprimés pouvant être acceptés comme formule placebo par le promoteur.

La formule du placebo sera établie par le **Titulaire** ; il pourra s'agir d'une formule standard ou d'un développement de formule pour la fabrication de comprimés de placebo avec 48 mois de péremption minimum.

Le **Titulaire** déterminera la nécessité de réaliser un lot pilote et le précisera dans son offre.
Le cas échéant, les échantillons seront transmis 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 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 Azithromycine 500mg.

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.

D. PRESTATIONS DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE CONCERNANT L'ACTIF ET/OU LE PLACEBO

1. 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 être identiques ou présenter *a minima* les mêmes garanties de protection que ceux utilisés pour la spécialité active.

2. Mise sous conditionnement primaire

Le conditionnement primaire sera sous forme de blisters PVC-Aluminium de 10 comprimés (caractéristiques identiques à la spécialité azithromycine 500mg afin de s'affranchir d'une étude de stabilité sur l'actif re conditionné).

Le candidat fera des propositions en fonction des moules disponibles.

Le conditionnement devra être **neutre sans aucun signe distinctif** (ni impression, ni gravure, ni pré découpe) et devra **disposer d'un espace suffisant de 18*65 mm afin qu'une étiquette puisse y être apposée ultérieurement**.

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

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

E. 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).

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 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).

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

Analyses à réaliser à t0 pour certification pharmaceutique :

<i>Essais réalisés selon monographie PE (forme comprimé et voie orale)</i>
Uniformité de masse 2.9.5 (sur placebo uniquement)
Désagrégation 2.9.1 (sur placebo uniquement)
Masse moyenne (sur placebo uniquement)
Test de sécabilité monographie comprimés en vigueur (sur placebo uniquement)
Perte à la dessiccation (sur placebo uniquement)

Contrôle qualité microbiologique forme non stérile (voie orale) Recherche E. Coli et Dénombrement (5.1.4)
<i>Essais nécessaires pour l'étude clinique</i>
Aspect (couleur, forme, dimension, gravure...) en lien avec ressemblance au verum
Identification différentielle Actif et Placebo : absence ou présence de principe actif

3. Test de ressemblance

La ressemblance 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.

F. 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 sera conservée chez le **Titulaire** sous sa responsabilité 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.

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'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (AGEPS).

G. 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.

H. CONFIRMATION PHARMACEUTIQUE DES UNITÉS DE PRODUITS LIVRES

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

Le **Titulaire** devra certifier conforme les lots vrac de blisters actifs, et, le cas échéant, de blisters placebo livrés.

Une confirmation pharmaceutique des produits livrés/finis précisant les numéros de lot de fabrication et les dates de péremption réelle sera transmis au donneur d'ordre avec chaque lot.

La confirmation réalisée par le Titulaire inclura l'ensemble des étapes prévues par le présent CCTP. Les étapes réalisées par un potentiel sous-traitant du Titulaire y seront également intégrées.

Le certificat de conformité (incluant le test de ressemblance) détaillera les résultats de chacun des contrôles réalisés et rappellera les spécifications appliquées.

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.

I. 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.

La stratégie proposée devra viser une période de validité d'au moins 48 mois.

Variante 1b :

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 48 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	T = 48 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 *a minima* :

- Aspect
- Dureté
- Masse moyenne
- Uniformité de masse

- Un contrôle de la qualité microbiologique (selon Ph. Européenne) sera réalisé à péremption (t = 48 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.

Variante 1a : 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 48 mois.

J. 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.

K. 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 Fossés Saint 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 : NACRE
- Le numéro de lot réel
- Le produit (Azithromycine 500mg ou placebo)
- Le numéro de scellé

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

- Le nom de l'essai : NACRE
- Le numéro de lot réel
- Le produit (Azithromycine 500mg ou 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**.

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

L. 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.

M. 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.

Le Titulaire devra intégrer au dossier de lot actif un échantillon, une photographie ou une photocopie de l'emballage commercial des actifs (pour la traçabilité des n° de lot et péremption).

Après réception, le donneur d'ordre procèdera à une revue des produits et de la documentation afin de vérifier la conformité au cahier des charges et d'accepter le produit livré. 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 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 Azithromycine 500 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 Comprimés Actifs (présentation commerciale (DCI) Azithromycine, boîtes de 3 comprimés)	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
Validation de la formule et l'aspect des placebos proposés	X	
Fabrication du poinçon (propriété du donneur d'ordre)		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 La validation de ces documents est sous la responsabilité du Titulaire		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
Conditionnement primaire du placebo		X
Définition des spécifications et contrôles en cours de conditionnement		X
Déblistérisation des comprimés actifs		X
Conditionnement primaire des actifs		X
Contrôles en cours de conditionnement		X
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des blisters actifs et placebo		X
Contrôles microbiologiques renforcés sur blisters actifs et placebo		X
Confirmation pharmaceutique des produits vrac livrés		X
Etiquetage des blisters actifs mise sous étui étiquetés	X	
Etiquetage des blisters placebo mise sous étui étiquetés	X	
Définition des spécifications et Contrôles libératoires des produits finis (incluant une vérification de similitude d'aspect)	X	
Prélèvement échantillonnage des matières premières et AC (+ échantillonnage blisters vrac)		X
Conservation échantillonnage de référence : Matières premières et AC		X
Conservation échantillonnage de référence : blisters vrac (PSO) et échantillonnage modèle : produits finis	X	
Transmission des éléments pour la rédaction du DME (partie qualité)		X
Test de stabilité premier lot placebo (accélérée et à température ambiante) variante 1b		X
Rédaction du DME du placebo	X	
Transport et expéditions des produits finis à destination du donneur d'ordre		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	
Destruction des produits défectueux et résidus avec accord préalable du donneur d'ordre		X
Transmission des originaux des dossiers de lot à chaque campagne et conservation des copies pendant 5 ans		X

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>		
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>
--------------------------	--