CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIÈRES

ACCORD-CADRE DE FOURNITURES COURANTES ET DE SERVICES

Fourniture de peptides Matière Première à Usage Pharmaceutique grade GMP et fabrication de vaccins peptidiques pour essais cliniques de phase II et III

SOMMAIRE

1 - Objet du marché 4
2 – Descriptif des prestations 5
2.1 - Fourniture d'un lot clinique de peptides Matières Premières de grade GMP 6
2.2 - Stérilisation du lot clinique de peptides GMP et mise en solution prête à l'emploi avec libération de lot – « FILL AND FINISH » 9
3 – Documentation et archivage....12
4 - Exigences réglementaires et qualité....13
5 - Vigilances 14
6 - Responsabilités pharmaceutiques – QP to QP AGREEMENT....14

L'ESSENTIEL DU CONTRAT		
	Objet	Fourniture de peptides Matière Première à Usage Pharmaceutique grade GMP et fabrication de vaccins peptidiques pour essais cliniques de phase II et III
	Type de contrat	Accord-cadre
	Nombre de lots	2
	Tranches optionnelles	Sans tranches optionnelles
	Clauses sociales	Avec
	Clauses environnementales	Avec
	Durée / Délai	Défini par lot
	Reconduction	Sans
	Prix	Prix unitaires
	Variation des prix	Sans
	Avance	Avec

1 - Objet du marché

Le présent cahier des clauses techniques particulières (C.C.T.P.) concerne **la fourniture de peptides Matière première à usage pharmaceutique de grade GMP et fabrication de vaccins peptidiques pour essais cliniques de phase II et III.**

Ce marché comprend la fabrication de peptides de grade GMP, le conditionnement en solution stérile prête à l'emploi, l'étiquetage, l'étude de stabilité, l'échantillonnage, le contrôle, la mise en boîte, le stockage et le transport des peptides médicaments.

Définitions applicables aux contrôles

Pour l'application du présent CCTP, les termes suivants sont entendus comme suit.

Contrôle en cours de fabrication : contrôle réalisé sur un produit intermédiaire ou sur le vrac au cours du procédé, destiné à piloter la fabrication. Il ne se substitue pas aux contrôles libératoires.

Contrôle libératoire : ensemble des essais réalisés sur le lot terminé, selon les spécifications de libération, préalablement et nécessairement à sa libération ou à sa certification. Chaque lot fait l'objet de ses propres contrôles libératoires, réalisés par le Titulaire qui le fabrique, indépendamment des résultats obtenus sur les lots ou les matières mis en œuvre en amont.

Étude de stabilité : programme prospectif conduit sur des échantillons placés dans des conditions définies et analysés à des échéances fixées, destiné à établir et à justifier la durée de conservation revendiquée.

Retest, ou recontrôle : contrôle ponctuel réalisé sur un lot de matière première à usage pharmaceutique effectivement détenu en stock, à l'échéance de sa date de retest, aux fins de confirmer sa conformité aux spécifications et de fixer une nouvelle date de retest. Le retest donne lieu à réémission du certificat d'analyse. Il ne concerne que la MPUP du lot n° 1 et relève exclusivement de son Titulaire.

Contre-analyse : analyse réalisée sur un échantillon de l'échantillothèque, à la demande du promoteur, en cas de résultat hors spécification, de suspicion de non-conformité ou de désaccord entre les parties.

Ces opérations sont distinctes, ne sont pas substituables entre elles et sont rémunérées séparément lorsqu'elles figurent au bordereau des prix unitaires.

Articulation entre les deux lots

Les prestations du lot n° 2 s'exécutent à partir de la matière première fournie au titre du lot n° 1. Lorsque les deux lots sont attribués à des Titulaires différents, chaque Titulaire demeure intégralement responsable des opérations qu'il réalise et des contrôles libératoires du lot qu'il fabrique ; aucun Titulaire ne peut se prévaloir des contrôles réalisés par l'autre pour s'en dispenser. Le promoteur est l'unique point de passage des échanges entre Titulaires : toute transmission d'information, tout signalement et toute demande d'arbitrage lui sont adressés, à charge pour lui de les répercuter. Les stipulations d'interface figurent dans chacun des chapitres ci-après, au titre de la prestation concernée. En cas d'attributaire unique sur les deux lots, ces stipulations demeurent applicables pour ce qui concerne la traçabilité et la transmission documentaire au promoteur.

Dans le mois suivant la notification du second des deux lots, les Titulaires établissent une convention qualité, soumise à l'approbation écrite du promoteur, reprenant les spécifications opposables, les documents échangés et leurs délais, les modalités de réception et d'acceptation de la MPUP, la conduite à tenir en cas de déviation ou de non-conformité, les modalités de contre-analyse et d'arbitrage, les interlocuteurs qualité désignés et les modalités d'audit. Cette convention ne peut ni modifier ni restreindre les obligations résultant du présent CCTP, qui prévaut en cas de contradiction.

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

Projet de recherche clinique

Promoteur	CHU BESANCON FRANCHE-COMTE 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 Besançon Cedex
Type d'étude - Objectif	Essais cliniques de phase II et III randomisés évaluant un vaccin peptidique dans les cancers. Vaccin composé de 2 peptides injectés en sous-cutanée après émulsion avec l'adjuvant Montanide ISA51. Médicament en essai : 5 essais de phase II déjà réalisés depuis 2016
Nombre total de patients	Effectif prévisionnel phase II : 150 patients phase III : 250 patients
Nombre de centres participants en France	phase II : 5 à 10 centres phase III : > 10 centres ; à confirmer par le promoteur
Investigateur	Pr ADOTEVI Olivier olivier.adotevi@univ-fcomte.fr 03 70 63 22 12
Chef de projet	Sophie DEPIERRE sdepierre@chu-besancon.fr 03 81 21 87 45 Marion JACQUIN m1jacquin@chu-besancon.fr 03 81 66 93 75
Pharmaciens	Dr CLAIRET Anne-Laure alclairet@chu-besancon.fr 03 70 63 22 84 Dr FAGNONI LEGAT Christine cfagnonilegat@chu-besancon.fr 03 70 63 22 88
Cellule des marchés	M MEDJOUB Mehdi Responsable des achats pharmaceutiques m1medjoub@chu-besancon.fr 03 81 66 84 87

2 – Descriptif des prestations

La prestation demandée est composée de **2 lots pour le compte du Promoteur** :

1. **Fourniture d'un lot clinique de peptides Matières Premières de grade GMP**
   a. Lot technique soumis à validation par le promoteur
   b. Production du lot clinique après GO du CHU de Besançon
   c. Contrôle qualité du lot clinique
   d. Certification finale du lot (dont conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication)
   e. Libération pharmaceutique
   f. Stockage
   g. Distribution

2. **Mise en solution, Filtration stérilisante et répartition aseptique du lot clinique de peptides GMP et prête à l'emploi - « FILL AND FINISH » jusqu'à la libération de lot**
    a. Mise en solution prête à l'emploi de 1mg/ml
    b. Double filtration stérilisante
    c. Répartition aseptique, étiquetage
    d. Contrôle qualité
    e. Libération pharmaceutique
    f. Stockage
    g. Distribution
    h. Destruction des peptides médicaments

Le Promoteur organise une réunion de lancement avec l'ensemble des parties prenantes.

Le(s) Titulaire(s) s'engage(nt) à exécuter l'ensemble des prestations objet du présent marché et à respecter l'ensemble de la réglementation afférente, notamment celle relative aux Essais Cliniques et aux Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Distribution en vigueur.

Le(s) Titulaire(s) doivent disposer d'un système d'assurance qualité permettant de garantir le reproductibilité et l'homogénéité de la qualité et de la traçabilité des lots de peptides.

Le(s) Titulaire(s) participeront aux démarches réglementaires, rédigeront et transmettront notamment au Promoteur la partie du dossier du médicament expérimental (DME) en lien avec les prestations réalisées dans le cadre du présent marché.

Les quantités appelées correspondent aux besoins identifiés pour les essais de phase II.
Les quantités sont **estimatives** ; elles pourront **évoluer selon les besoins du protocole**, le passage en phase III, les résultats du lot technique et les besoins de refabrication.

2.1 - Fourniture d'un lot technique et d'un lot clinique de peptides Matières Premières de grade GMP

a. Lot technique soumis à validation par le promoteur

Un lot technique de 350 mg de peptides UCP2 et 350mg de peptides UCP4 est demandé. Le lot peut être réparti en plusieurs flacons de 25, 50 ou 100mg.

Les séquences peptidiques attendues sont confidentielles.
La communication des séquences, spécifications détaillées et informations brevetées interviendra après engagement formel de confidentialité signé par le Titulaire et, le cas échéant, ses sous-traitants critiques.
Chaque peptide est composé de 15 acides aminés : UCP2 (K-15-H) et UCP4 (S-15-S).

Le Titulaire est responsable de l'achat et des contrôles réglementaires et pharmaceutiques de qualité des matières premières dont la conformité aux exigences de la pharmacopée européenne.
Le Titulaire assure la traçabilité complète des matières premières de départ, réactifs critiques, solvants, résines, articles de conditionnement et consommables utilisés au cours de la synthèse.

Les conditions de stockage, le protocole de stabilité, les critères d'acceptation et la stratégie de détermination ou d'extension de la péremption devront être proposés par le Titulaire et validés par le promoteur.
Il est demandé des études de stabilité sous la responsabilité du et par le Titulaire sur le lot technique et clinique avec des points de contrôle à T0, T6, T12, T24 et T36.

Le lot technique est livré à la pharmacie du CHU de Besançon pour validation ou le cas échéant au titulaire du lot N°2.

Une décision GO / NO GO sera prise par le CHU de Besançon sur la base des résultats obtenus avec le lot technique.
Les critères pour la décision GO / NO GO devront être explicités dans l'offre : conformité analytique, faisabilité industrielle, stabilité initiale, rendement et adéquation du conditionnement.

b. Production du lot clinique après GO du CHU de Besançon Contrôle qualité

Un lot clinique de **1g de peptides GMP UCP2 et 1g GMP UCP4 est demandé. La quantité contractuelle s'entend en quantité de MPUP certifiée disponible pour la répartition aseptique, après prélèvement de la totalité des échantillons nécessaires aux contrôles libératoires et à l'échantillothèque. Le titulaire dimensionne sa campagne en conséquence.**
Ce lot se présente sous forme de lyophilisat réparti en plusieurs flacons.
Le Titulaire détaillera dans son offre la répartition proposée par flacons, avec justification pharmaceutique au regard de la stabilité, du risque de reprise de matière première et des besoins cliniques.

Les peptides sont à conditionner dans des flacons en verre contenus dans une boite.

La production du lot clinique s'inspirera des protocoles de fabrication établis lors de la production du lot technique.
Le lot clinique devra être qualifié en tant que substance pharmaceutique "propre" pour les besoins des essais cliniques.

Le lot clinique est fourni avec :
- **le certificat de libération de lot**
- **la fiche de données de sécurité (MSDS) pour UCP2 et UCP4**
- **le certificat d'analyse**

Le Titulaire transmet au Promoteur les certificats d'analyse de chaque lot de matière première réceptionnée.
Le Titulaire fournit également l'origine, le statut qualité, les spécifications et, si applicable, les justificatifs pharmacopée / allergènes / solvants résiduels des composants critiques.

Le Titulaire est responsable de l'achat des articles de conditionnement et en assure la réception. Celle-ci comprend les contrôles réglementaires et pharmaceutiques de qualité. Les articles de conditionnement (flacons verre et bouchons) devront être compatibles avec les peptides.

Le Titulaire transmet au Promoteur les éléments de preuve attestant de la conformité des articles de conditionnement aux réglementations européennes en vigueur.

Les données de stabilité des peptides dans les flacons seront fournies par le Titulaire.
Il est demandé des études de stabilité sous la responsabilité du et par le Titulaire sur le lot clinique avec des points de contrôle à T0, T6, T12, T24 et T36.

La taille du lot clinique devra tenir compte des besoins pour les contrôles qualité (identification, pureté, amino acid analysis) et l'échantillothèque, conformément aux BPF.

Note importante : Les demandes de productions de lot clinique peuvent être éventuellement être modifiées comme prestation supplémentaire éventuelle en fonction de l'évolution de la phase II vers la phase III de l'essai clinique (campagne 2 l'annexe 2 du CCAP détail quantitatif estimatif) : les délais entre chaque campagne de production peuvent ne pas être identiques.

c. Contrôle qualité du lot clinique

La conformité du lot clinique de grade GMP à la réglementation en vigueur, dont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sera certifiée par une personne qualifiée.

Les candidats préciseront dans leur offre l'identification nominative ou fonctionnelle de la personne qualifiée compétente pour la certification/libération.

d. Certification finale du lot (dont conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication)

Le Titulaire précise dans son offre les spécifications de libération de la MPUP et les méthodes analytiques associées, en distinguant les contrôles en cours de fabrication et les contrôles libératoires.

Le cas échéant, le Titulaire transmet au promoteur et, sur instruction de celui-ci, au Titulaire du lot n° 2 : le certificat d'analyse de chaque lot de MPUP, les spécifications et les méthodes analytiques nécessaires à la mise en œuvre, la fiche de données de sécurité, les données de stabilité disponibles, les conditions de conservation et de manipulation, la date de retest applicable et toute modification ultérieure de celle-ci, ainsi que les informations qualité utiles à la fabrication du médicament expérimental.
Il met également à disposition, sur instruction du promoteur, les méthodes d'identification, de pureté et de dosage du peptide, leurs dossiers de validation et une quantité de substance de référence caractérisée suffisante pour permettre le transfert de méthode et les contrôles libératoires du produit fini. La fourniture de la substance de référence et la documentation du transfert de méthode sont rémunérées aux prix unitaires du bordereau.

Lorsque les échantillons du programme de stabilité sont issus du lot clinique concerné, conservés dans le même conditionnement et les mêmes conditions que le stock, et que le panel analytique du point considéré couvre l'ensemble des spécifications de la date de retest, le Titulaire réémet le certificat d'analyse assorti d'une date de retest prolongée sans facturation d'une prestation de retest.

Le Titulaire devra réaliser un document technique pour soumission du dossier aux autorités compétentes.

Le Titulaire transmettra au promoteur tous les documents nécessaires à la libération et à la distribution du lot clinique dans le cadre du protocole autorisé par les autorités compétentes (dont certificats d'analyse et certification finale des lots produits).
Les études de stabilité permettent de définir, en fonction des conditions de stockage la durée d'utilisation possible des peptides en toute sécurité et efficacité.

Le Titulaire notifiera sans délai toute déviation majeure/critique impactant le blocage de lot, changement critique ou signal qualité susceptible d'affecter l'essai.
Il devra également communiquer ces rapports d'audit ou accepter d'être audité par le promoteur afin que ce dernier puisse s'assurer que le Titulaire respecte les BPF.

e. Libération pharmaceutique

Le titulaire assurera la libération pharmaceutique du lot. Un certificat de libération pharmaceutique du lot clinique précisant les numéros de lot de fabrication et les dates de péremption sera transmis au donneur d'ordre.

f. Stockage

Le Titulaire assurera la conservation à -20°C des peptides de grade GMP produits avec un enregistrement continu de température exigé.
Le Titulaire précisera les conditions de stockage qualifiées.
La gestion des excursions de température devra être documentée.

La prestation inclue un stockage de la MPUP jusqu'à épuisement du lot, dans la limite de la date de retest en vigueur.

g. Distribution

Le Titulaire devra fournir au CHU de Besançon Franche-Comté le lot clinique libéré sous température dirigée. La livraison est réalisée durant les heures ouvrables de la pharmacie de l'établissement. En cas d'attributaire différent entre les lots n°1 et n°2, le promoteur pourra désigner comme lieu de livraison le site du Titulaire du lot n° 2, la livraison demeure réalisée sous la responsabilité et aux frais du Titulaire du lot n° 1, dans les mêmes conditions de transport qualifié et d'enregistrement continu de température. Le transfert des risques s'opère à la réception de la MPUP par le site destinataire.

Le transport s'effectue sous la responsabilité du Titulaire jusqu'au lieu de livraison. Il assure le contrôle de la température à -20°C. La traçabilité des températures est systématiquement mise à disposition du Promoteur, par mail ou via un accès dématérialisé (portail en ligne, etc.) le cas échéant.

Lorsque le promoteur désigne comme lieu de livraison le site du Titulaire du lot n° 2, la livraison demeure réalisée sous la responsabilité et aux frais du Titulaire du lot n° 1, dans les mêmes conditions de transport qualifié et d'enregistrement continu de température. Le transfert des risques s'opère à la réception de la MPUP par le site destinataire.

Le site destinataire procède, dans un délai de dix jours ouvrés à compter de la réception, aux contrôles prévus au présent CCTP et notifie au promoteur son acceptation ou ses réserves. L'absence de notification dans ce délai vaut acceptation, sous réserve des vices cachés.

En cas de réserve ou de refus, le promoteur en informe sans délai le Titulaire du lot n° 1, qui dispose de cinq jours ouvrés pour présenter ses observations. Une contre-analyse est réalisée sur un échantillon de l'échantillothèque du Titulaire du lot n° 1. En cas de désaccord persistant, le promoteur fait réaliser une analyse d'arbitrage par un laboratoire tiers qu'il désigne ; ses conclusions s'imposent aux parties et ses frais sont supportés par celle dont la responsabilité est établie.

Lorsqu'une non-conformité de la MPUP est établie après réalisation des opérations de fill and finish, le Titulaire du lot n° 1 procède au remplacement de la quantité affectée dans les conditions prévues au CCAP. La prise en charge du coût de la nouvelle campagne de fill and finish est régie par les stipulations du CCAP relatives à la garantie et à ses limites.

2.2 - Stérilisation du lot clinique de peptides GMP et mise en solution prête à l'emploi avec libération de lot – « FILL AND FINISH »

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 ci-dessous.

À réception de la MPUP, le Titulaire du lot n° 2 procède au minimum à un contrôle d'identité et à la vérification de l'intégrité des conditionnements, des enregistrements de température de transport, du certificat d'analyse et de la date de retest.
Le Titulaire ne peut mettre en œuvre une MPUP dont la date de retest est dépassée ; il en informe sans délai le promoteur et sollicite le retest auprès de celui-ci. Le retest et la prolongation de la date de retest relèvent du Titulaire du lot n° 1.
Le Titulaire réalise sous sa seule responsabilité la vérification ou le transfert, sur la matrice du produit fini, des méthodes analytiques transmises par le Titulaire du lot n° 1, et en chiffre le coût dans son offre. Les contrôles libératoires du produit fini sont réalisés par le Titulaire du lot n° 2, dans son propre laboratoire de contrôle ou chez un sous-traitant analytique qu'il qualifie et qui reste sous sa responsabilité. Le produit fini n'est en aucun cas adressé au Titulaire du lot n° 1 aux fins de contrôle.
Les conditions de stockage, le protocole de stabilité, les critères d'acceptation et la stratégie de détermination ou d'extension de la péremption devront être proposés par le Titulaire du lot n°2 et validés par le CHU de Besançon.

Il est demandé des études de stabilité sous la responsabilité du et par le Titulaire du lot n°2 sur le produit Fill and finish avec des points de contrôle à T0, T6, T12, T24 et T36.

a. Double filtration stérilisante

Les peptides UCP2 et UCP4 devront être stérilisés par double filtration stérilisante avec des filtres de 0,2 µm.

Le Titulaire devra fournir les documents attestant de la stérilité des peptides

b. Mise en solution prête à l'emploi de 1mg/ml, étiquetage

Une solution stérile à base d'EPPI avec une concentration à 1mg/ml est demandée.
La solution sera conditionnée en flacon unitaire de 1mg pour un usage prêt à l'emploi.
La libération de lot est sous la responsabilité du Titulaire.

Le Titulaire assurera les conditionnements primaires et secondaires des solutions stériles prêtes à l'emploi de peptides conformément à la réglementation en vigueur des essais cliniques.
Le Titulaire assurera la fourniture et l'impression des étiquettes et fournira au promoteur un Bon A Tirer avant le lancement des impressions.
Les conditionnements doivent être identiques et reproductibles. Les lots fournis pour chaque patient doivent être clairement identifiés et différenciés dans tous les documents (dossier de lot, bulletin d'analyses, etc).

Le Titulaire transmet au Promoteur les éléments de preuve attestant de la conformité des solutions aux réglementations européennes en vigueur.
Note importante : Les demandes de productions peuvent être modifiées en fonction de l'évolution de la phase II vers la phase III de l'essai clinique : les délais entre chaque campagne de production peuvent ne pas être identiques.

c. Contrôle qualité

La conformité des lots de solution finaux à la réglementation en vigueur, dont les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sera certifiée par une personne qualifiée du Titulaire du marché.
Les candidats préciseront dans leur offre les qualifications de la personne désignée pour réaliser ce contrôle et indiqueront également les étapes de contrôles qui seront réalisées.

A l'issue de la mise en solution stérile, le promoteur procède à la revue documentaire du lot et autorise son utilisation dans l'essai, la certification demeurant de la seule responsabilité de la personne qualifiée du Titulaire du lot n°2.

d. Libération pharmaceutique

Les contrôles réalisés en amont sur la MPUP par le Titulaire du lot n° 1 ne dispensent en aucun cas des contrôles libératoires du produit fini. Le Titulaire réalise, sur chaque lot de solution prête à l'emploi, un panel libératoire complet préalablement à la certification par la personne qualifiée.
Le Titulaire du lot n° 2 propose dans son offre l'intervalle d'acceptation de la teneur et de l'uniformité entre flacons.
Le Titulaire du lot n° 2 assurera la libération pharmaceutique des lots. Un certificat de libération pharmaceutique de la solution prête à l'emploi précisant les numéros de lot de fabrication et les dates de péremption sera transmis au donneur d'ordre avec chaque lot.

e. Stockage

La température doit être contrôlée tout au long du stockage à une température à -20°C, la traçabilité est tenue à disposition du Promoteur.

Il s’assurera que les installations de stockage respectent les bonnes pratiques de distribution et garantissent l’intégrité, la qualité et la traçabilité des lots tout au long de cette période.

Une échantillothèque sera mise en place selon les Bonnes Pratiques de Fabrication. Les échantillons du produit fini dans le conditionnement final seront conservés chez le Titulaire sous sa responsabilité, dans des locaux avec contrôle de température et humidité.
Le Titulaire conserve, sur son site de fabrication, l'échantillon de référence de chaque lot de MPUP mis en œuvre pendant au moins deux ans après la libération du produit fini correspondant, conformément à l'annexe 19 des BPF. Les échantillons de référence et les échantillons modèles du produit fini sont conservés pendant au moins deux ans après la fin ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé, conformément à l'annexe 13 des BPF, et au minimum jusqu'à la rédaction du rapport final de l'essai.
Le promoteur notifie par écrit à chaque Titulaire la date de fin ou d'arrêt anticipé de l'essai, point de départ de ces délais. Chaque Titulaire transmet annuellement au promoteur un inventaire de l'échantillothèque constituée au titre du présent marché et met un échantillon à disposition, sur demande du promoteur, aux fins de contre-analyse. À l'expiration du marché, le Titulaire maintient la conservation jusqu'au terme des durées ci-dessus, ou transfère les échantillons, sur instruction du promoteur et dans le respect des conditions de conservation, au site que celui-ci désigne.

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

f. Distribution

La livraison sera assurée par un transporteur choisi par le Titulaire, et sous sa responsabilité jusqu’au lieu de livraison, dans le respect des conditions de conservation du produit après chaque campagne de l’ensemble des peptides médicaments.
Le transport sera effectué vers le CHU de Besançon. Cette livraison est réalisée durant les heures ouvrables de la pharmacie de l’établissement. Le Titulaire s’engage à prévenir le CHU de tout retard de livraison observé.

Le CHU de Besançon se chargera de la distribution aux centres investigateurs.

Le Titulaire assure le contrôle de la température à -20°C. La traçabilité des températures est systématiquement mise à disposition du Promoteur, par mail ou via un accès dématérialisé (portail en ligne, etc.) le cas échéant.
Le Titulaire s’assure des conditions et contraintes logistique auprès du Promoteur.

Un étiquetage clair sera apposé sur les cartons de regroupement.

- **Nom de l’étude**
- **Numéro de lot**
- **Le produit : UCP 2 ou UCP 4**
- **Le numéro de scellé**
- **Le nombre d’unités dans le carton**
- **Les conditions de conservations**
- **N° CTIS – promoteur : CHU Besançon**

g. Destruction des peptides médicaments

Dans l'hypothèse où une destruction de médicaments s'avère nécessaire, le Titulaire demande l'accord au promoteur avant la réalisation de la destruction et lui envoie les certificats de destruction.

3 – Documentation et archivage

a. Dossier du Médicament Expérimental

Les droits d'utilisation des documents et données transmis sont régis par l'article 20 du CCAP. Le Titulaire rédigera la partie qualité pharmaceutique du/des dossier médicament expérimental et la transmettra au donneur d'ordre.

b. Dossier de lot

Le Prestataire s'engage à enregistrer, conformément à la réglementation des BPF, dans un document appelé "dossier de lot", toutes les informations techniques et en particulier la vérification du nettoyage du matériel et du vide de ligne, les conditionnements primaire, secondaires, et les contrôles, au fur et à mesure du déroulement du travail pour permettre a posteriori de :

- **Confirmer le respect du procédé établi**
- **Garantir la sécurité pharmaceutique**
- **Autoriser une enquête approfondie d'Assurance Qualité ou d'Inspection Pharmaceutique.**

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

L'original du dossier de lot sera transmis au donneur d'ordre après 5 ans d'archivage chez le Titulaire après la fin ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé. 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 et du produit fini, précisant les résultats analytiques et microbiologiques, les spécifications appliquées.

Après réception des produits et de la documentation, le donneur d'ordre procèdera à une revue des produits finis et de la documentation afin de vérifier la conformité au cahier des charges et d'accepter le produit livré. Cette acceptation n'interviendra qu'après réponses aux éventuelles questions soulevées.

c. Archivage de la documentation

L'original ou une copie des dossiers de lot et tout autre document relatif à ces opérations resteront dans les archives de la société pendant 5 ans après la fin ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé, 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.

4 - Exigences réglementaires et qualité

a. Autorisations et certifications requises

- Autorisation d'établissement pharmaceutique pour la fabrication/conditionnement de peptides médicaments autorisation ANSM
- Autorisation de distribution en gros de médicaments
- Certification GMP (good manufacturing practice) / BPF
- Certification GDP (good distribution practice) / BPD
- Respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et règles applicables aux PUI avec autorisation spécifique selon le code de la santé publique
- Personne qualifiée disponible et habilitée

Le Titulaire s'engage au respect des principes et des lignes directrices énoncées par les BPF en vigueur en France. Il 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.

b. Conformité réglementaire

- Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, notamment ses articles 58, 61 et 62
- Bonnes pratiques de fabrication (BPF) - volume 4 du guide EU-GMP, annexe 13 spécifique aux médicaments expérimentaux
- Bonnes pratiques de distribution (BPD) - GDP guidelines
- ICH-GCP (International Conference on Harmonisation - Good Clinical Pratice) E6-R3
- Directive 2001/83/CE
- Code de la santé publique, notamment ses articles L.5121-5, L.5124-1, L.5126-1 et L.5138-1 et leurs dispositions réglementaires d'application

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). Il devra fournir l'accès à l'ensemble de la documentation pertinente.
Chaque Titulaire informe le promoteur, dans un délai de vingt-quatre heures ouvrées, de toute déviation majeure ou critique, de tout résultat hors spécification ou hors tendance et de tout signal qualité susceptible d'affecter l'essai ou les prestations de l'autre lot. Le promoteur répercute l'information au Titulaire concerné. Chaque Titulaire participe, dans la limite de ses attributions, à l'investigation et donne accès aux données nécessaires ; il met en œuvre les actions correctives et préventives et en rend compte au promoteur.

Si le Titulaire sous-traite une ou plusieurs opération(s), il s'engage à en informer le donneur d'ordre.

Le Titulaire a la responsabilité de toutes les opérations, objet du marché.

Il devra fournir la preuve d'une assurance responsabilité civile professionnelle couvrant les activités liées aux médicaments expérimentaux.

c. Sous-traitance

Afin d'optimiser les délais, coûts et contraintes, les principales opérations, à savoir : la formule, la fabrication des peptides et le conditionnement en solution stérile prête à l'emploi devront idéalement être gérés en interne par le Titulaire.

Des 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.

5 - Vigilances

Le Titulaire décidant d'un retrait volontaire enverra un courrier en recommandé avec accusé de réception ou tout autre moyen permettant de sécuriser l'envoi au CHU de Besançon et au correspondant local de la vigilance des essais cliniques.

Toute opération de rappel ou de retrait de lot est pilotée par le promoteur. Chaque Titulaire désigne un interlocuteur joignable, apporte son concours sans délai et fournit les éléments de traçabilité relevant de son périmètre, y compris lorsque la cause du rappel se situe dans le périmètre de l'autre lot. Aucune destruction de MPUP ou de produit fini ne peut être réalisée sans l'accord préalable écrit du promoteur ; le certificat de destruction lui est transmis.

Le Titulaire est tenu de préciser les noms, qualités et coordonnées du correspondant pharmacovigilance de sa société.

6 - Responsabilités pharmaceutiques – QP to QP AGREEMENT

La présente grille a pour objet de clarifier la **répartition des responsabilités pharmaceutiques entre le donneur d'ordre / promoteur et le(s) Titulaire(s) du marché.**

Lorsque le Titulaire du lot 1 et celui du lot 2 sont différents, les responsabilités ci-dessous s'appliquent séparément à chacun, sans préjudice de la responsabilité globale du promoteur sur la recherche et de la responsabilité propre de chaque Titulaire sur les opérations qu'il réalise ou sous-traite.

En cas d'attributaire unique sur les deux lots, les responsabilités des deux grilles se cumulent. En cas d'attributaires distincts, une articulation documentaire et qualité devra être formalisée entre les Titulaires, sous supervision du promoteur.

Actions – Lot 1 : Fourniture de peptides MPUP grade GMP	**Donneur d'ordre / Promoteur**	**Titulaire lot 1**
Établissement du cahier des charges pharmaceutique détaillé et validation des spécifications cliniquement nécessaires	X	
Communication sécurisée des séquences peptidiques, spécifications confidentielles et données brevetées après engagement de confidentialité	X	
Proposition de stratégie de synthèse, de purification, de conditionnement et de contrôles analytiques		X
Achat et qualification des matières premières, réactifs, solvants, résines et articles de conditionnement utilisés pour les peptides		X
Traçabilité des composants critiques et justification de leur statut qualité		X
Réalisation du lot technique UCP2 / UCP4		X
Transmission au promoteur des résultats du lot technique pour décision GO / NO GO		X
Validation scientifique et pharmaceutique du lot technique / décision GO – NO GO	X	
Réalisation du lot clinique GMP de peptides UCP2 et UCP4		X
Définition et exécution des contrôles qualité de libération MPUP		X
Certification / confirmation pharmaceutique du lot MPUP livré avec certificat d'analyse, fiche de données de sécurité (MSDS) et documentation associée		X
Transmission au promoteur du dossier de lot, des déviations majeures/ critiques, OOS/OOT et changements critiques		X
Revue documentaire du lot MPUP livré et acceptation pour la suite du projet	X	
Constitution et conservation des échantillothèques MPUP et des composants critiques selon le marché		X
Études de stabilité des peptides et proposition de péremption pour le lot technique et le lot clinique		X
Validation de l'adéquation aux besoins du projet UCPVAX au regard des données transmises	X	
Stockage, expédition et transport qualifié du lot MPUP jusqu'au site désigné		X
Mise à disposition au Titulaire du lot 2 des informations qualité utiles au fill and finish, si attributaires distincts		X

Timbre commercial	**Nom Prénom du signataire** **pouvant engager la société :** ***Signature précédée de la mention « Lu et approuvé »***

Actions – Lot 2 : Fill and finish / produit prêt à l'emploi	**Donneur d'ordre / Promoteur**	**Titulaire lot 2**
Définition des caractéristiques attendues du produit final prêt à l'emploi pour administration chez l'homme	X	
Validation des documents pharmaceutiques à soumettre pour le médicament expérimental dans le cadre de l'essai clinique	X	
Réception, vérification documentaire et acceptation qualité de la MPUP peptide avant transformation pharmaceutique		X
Évaluation de compatibilité de la MPUP reçue avec les opérations de filtration, formulation, remplissage et libération		X
Études de stabilité des peptides et proposition de péremption pour le produit Fill and finish		X
Définition de la formulation finale, des paramètres critiques de procédé et des contrôles en cours		X
Double filtration stérilisante / opérations aseptiques / remplissage / conditionnement primaire et secondaire		X
Fourniture et validation interne des articles de conditionnement et des étiquettes		X
Transmission au promoteur du BAT ou des maquettes d'étiquetage pour accord		X
Validation des éléments d'étiquetage propres au protocole et au circuit clinique	X	
Contrôles physico-chimiques, microbiologiques et contrôles libératoires du produit fini		X
Certification / libération pharmaceutique des lots prêts à l'emploi par la personne qualifiée compétente		X
Transmission du certificat de libération, du dossier de lot, des déviations et des résultats de contrôle au promoteur		X
Revue documentaire du produit fini livré et validation de son utilisation dans l'essai selon les procédures du promoteur	X	
Rédaction / fourniture de la partie qualité pharmaceutique du dossier médicament expérimental liée aux opérations du lot 2		X
Constitution et conservation de l'échantillothèque du produit fini selon les modalités du marché		X
Stockage, transport qualifié et livraison des unités prêtes à l'emploi au site désigné		X
Organisation de la distribution aux centres investigateurs, si non confiée au Titulaire	X	
Gestion des rappels, retraits, déviations critiques, destructions et information sans délai du promoteur		X

Timbre commercial	**Nom Prénom du signataire** **pouvant engager la société :** ***Signature précédée de la mention « Lu et approuvé »***