

**ACHATS CENTRAUX
HOTELIERS, ALIMENTAIRES
ET TECHNOLOGIQUES**

Hôpital Bicêtre
78, rue du Général Leclerc
94270 Le Kremlin Bicêtre
Tél. : 01 53 14 69 00
Fax : 01 53 14 69 99

**CAHIER DES CLAUSES
TECHNIQUES
PARTICULIERES**

n° 25 / 093

Procédure : Appel d'Offres Ouvert

Objet : Réalisation de prestations de monitoring et de coordination dans les centres situés en Espagne et en Allemagne dans le cadre de l'étude CITY du RHU SPRINT

Ce document comprend 10 pages et est associé au Cahier des Clauses Administratives Particulières (CCAP).

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	1 / 10

SOMMAIRE

ARTICLE 1 : GLOSSAIRE	3
ARTICLE 2 : CONTEXTE GENERAL DES PRESTATIONS	3
ARTICLE 3 : OBJET	4
ARTICLE 4 : DECOMPOSITION EN LOT	4
ARTICLE 5 : DESCRIPTPION DE L'ETUDE	4
ARTICLE 6: DESIGNATION D'UN INTERLOCUTEUR	5
ARTICLE 7 : DESCRIPTION DES PRESTATIONS	6
ARTICLE 8 : FRAIS DE DEPLACEMENT	9
ARTICLE 9 : RESPECT DE LA REGLEMENTATION ET SPECIFICATIONS GENERALES	9
ARTICLE 10 : RESPECT DES DELAIS	9

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	2 / 10

ARTICLE 1 : GLOSSAIRE

DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
EIG / SAE	Evènement indésirable grave Serious Adverse Event
SUSAR / EIGI	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction Evènement indésirable grave inattendu
QUERIES	Requêtes
MONITORING	Contrôle qualité d'un essai clinique
MS	Modification Substantielle

ARTICLE 2 : CONTEXTE GENERAL DES PRESTATIONS

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, est le Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Ile de France et le 1^{er} CHU d'Europe. L'AP-HP est le premier centre d'essais cliniques en France et en Europe. Elle occupe une place centrale dans le dispositif national de la recherche clinique.

L'AP-HP est un partenaire privilégié des universités, des organismes de recherche et des industriels de la santé.

L'AP-HP représente un potentiel exceptionnel en matière de recherche biomédicale et en santé aux niveaux national et international.

En effet, plus de 900 projets de recherche sont promus par l'AP-HP dont 500 essais cliniques : l'AP-HP est le 1^{er} Promoteur d'essais cliniques en France (devant les grands industriels) un des premiers Promoteurs institutionnels au monde et le premier centre de recherche clinique en Europe (plus de 2 500 projets de recherche actuellement en cours au sein de l'AP-HP, tout Promoteur confondu).

Ce potentiel, unique au monde, contribue de manière essentielle à l'attractivité du territoire et au développement économique de la région francilienne. Il démontre que l'AP-HP est une institution incontournable pour la recherche médicale française.

Pour améliorer sa réactivité et maintenir son leadership dans la gestion des recherches internationales, il est important étant donné la spécificité réglementaire en local de chaque pays de pouvoir ponctuellement recourir à des prestations d'aide à la promotion dans des sites autres que la France.

Le présent marché a pour objet la prise en charge de l'essai CITY du RHU SPRINT visant à identifier la dose maximale tolérée de l'agent unique DT-7012 administré en intraveineuse en termes de sécurité et de tolérabilité à court terme, chez les patients atteints de lymphomes cutanés à cellules T récidivants ou réfractaires traités avec le DT-7012.

Le Titulaire retenu pour ce marché devra permettre à l'AP-HP d'atteindre cet objectif grâce à :

- Une connaissance approfondie de la réglementation régissant les essais cliniques en Espagne et en Allemagne ;
- Une expertise sur le monitoring en Espagne et en Allemagne.

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	3 / 10

ARTICLE 3 : OBJET

L'appel d'offres a pour objet "la réalisation de prestations de monitoring et de coordination au nom du Promoteur pour les centres en Espagne et en Allemagne dans le cadre de l'étude CITY du RHU SPRINT", nécessaire aux besoins de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

ARTICLE 4 : DECOMPOSITION EN LOT

Les prestations sont réunies en un lot unique.

ARTICLE 5 : DESCRIPTION DE L'ETUDE

Les informations essentielles concernant l'étude sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Titre	Un essai clinique de phase 1, multicentrique, ouvert, prospectif, avec escalade de dose, première administration chez l'homme, portant sur l'anticorps monoclonal anti-CCR8 (DT-7012) de Domain Therapeutics chez des patients atteints de lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) en rechute ou réfractaires. »
Acronyme	CITY
Justification scientifique	<p>Les lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) sont un groupe hétérogène de lymphomes caractérisés par une atteinte primaire de la peau. Parmi eux, le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS) sont les sous-types les plus courants. Le SS est défini comme l'érythrodermie (érythème de toute la surface de la peau) et les cellules sanguines tumorales circulantes. Les lymphocytes T tumoraux circulants expriment CD4 et peuvent perdre l'expression de CD7 et CD26, tout en présentant dans la plupart des cas une expression aberrante de CD158k (KIR3DL2), qui est un marqueur de surface des cellules de Sézary. CCR8 est un marqueur de surface des cellules T régulatrices infiltrant les tumeurs. Nous avons récemment observé que CCR8 était exprimé par les cellules tumorales du CTCL et d'autres lymphomes périphériques à cellules T. CCR8 est exprimé par les cellules T cutanées à mémoire résidente qui seraient la cellule tumorale d'origine du mycosis fongoïde. Domain Therapeutics (DT) a montré l'efficacité in vitro de son mAb anti-CCR8 exclusif DT-7012 dans la déplétion des cellules CTCL. L'épuisement thérapeutique des cellules exprimant CCR8 par DT-7012 pourrait éliminer les cellules tumorales et activer l'immunité anti-tumorale dans le CTCL.</p> <p>Nous émettons l'hypothèse que le traitement par DT-7012 est efficace dans le traitement des CTCL en rechute ou réfractaires (R/R) comme MF et SS avancés.</p>
Objectif principal et Critère de Jugement Primaire	<p>Chez les patients atteints de CTCL R/R traités avec le DT-7012 en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none">• Objectif principal : Déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de DT-7012 administré par voie intraveineuse en termes de sécurité et de tolérance à court terme.• Critère de jugement principal : Toxicité dose-limitante (TDL), définie par toute toxicité de grade ≥ 3 (CTCAE v5.0) durant plus de 7 jours dans les 3 semaines suivant la première administration de DT-7012, à l'exception de :<ol style="list-style-type: none">1. chez les patients sans lymphopénie à l'inclusion : seules les lymphopénies ≥ 4 (CTCAE v5.0) sont considérées comme TDL.2. chez les patients avec lymphopénie à l'inclusion : seule une diminution de plus de 80% du nombre de lymphocyte (comparé à l'inclusion) est considéré comme TDL.

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	4 / 10

	3. Les effets indésirables cutanés et infectieux (fréquents chez les patients CTCL), considérés comme TDL uniquement à partir du grade 4 (potentiellement mortels).
Population de l'étude	Patients atteints de lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) en rechute ou réfractaires
Procédures ajoutées par la recherche	-DT-7012 administré par perfusion intraveineuse -Tomodensitométrie ou TEP-CT au départ, et à 3-6-9-12 mois uniquement chez les patients présentant un stade N3/M1 au départ -Scanner (CT scan) ou PET-CT à l'inclusion, puis aux mois 3, 6, 9 et 12, uniquement chez les patients au stade N3/M1 à l'inclusion. -Une biopsie cutanée FFPE à l'inclusion (+ une biopsie congelée optionnelle conservée sur site). -Une biopsie cutanée FFPE à 3 mois (+ une biopsie congelée optionnelle conservée sur site). -Tape stripping à baseline, M1 et M3 -Questionnaires sur la qualité de vie et évaluation du prurit par EVA. -Prélèvements sanguins avant et après chaque perfusion pour les analyses pharmacocinétiques (PK) et la recherche.
Chronologie de la recherche	Visite de screening Visite d'inclusion Visite 1x/mois pendant 12 mois Visite à M13 Schéma des injections : <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">5 admin. weekly</div> <div>→</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">10 admin. Q2W</div> <div>→</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">N admin. Q4W until progression or unacceptable toxicity</div> </div>
Nombre de patients prévus	30 en France, Allemagne et Espagne
Durée de l'étude	Durée de l'étude : 31 mois dont - Durée d'inclusion 18 mois - Durée de suivi : 13 mois Durée fin étude : 1 an
Financement de l'étude	ANR (RHU SPRINT)
DSMB	Oui

ARTICLE 6: DESIGNATION D'UN INTERLOCUTEUR

Dans leur offre, les candidats doivent désigner un chef de projet (interlocuteur unique) pour toute la durée du marché. Cet interlocuteur sera en contact avec les chefs de projets promotion, URC et vigilance de l'AP-HP en ce qui concerne tout élément, échanges, questions inhérentes aux prestations attendues pour le présent marché.

Les candidats doivent transmettre le CV du chef de projet choisi. Le chef de projet doit au moins disposer de trois ans d'expérience en chefferie sur une étude européenne.

Dans l'hypothèse d'une absence (de courte ou longue durée) ou d'un remplacement de la personne désignée précédemment, le Titulaire devra respecter les conditions imposées dans le CCAP.

Le chef de projet désigné est nécessairement une personne travaillant au sein de la structure du Titulaire ; cette mission ne peut être déléguée en cas de sous-traitance.

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	5 / 10

ARTICLE 7 : DESCRIPTION DES PRESTATIONS

Les pays participant à l'étude sont la France, l'Espagne et l'Allemagne qui incluront un total de 30 patients.

L'Espagne et l'Allemagne ouvriront respectivement un centre qui inclura chacun 3 patients.

Les prestations déléguées dans le cadre de ce marché sont réalisées en Espagne et en Allemagne.

Ces tâches à accomplir sont identiques dans les deux pays.

7.1 Suivi général de l'essai

Une première réunion de formation et d'information entre le Promoteur et le chef de projet CRO sera organisée. Cette réunion a pour objectif d'informer et de présenter le projet mais également d'opérer une présentation et une définition des fonctions de délégations / prestations pour chaque pays. La réunion aura lieu en distanciel.

Une réunion de formation à l'e-CRF du Promoteur se tiendra avec le Promoteur et le Titulaire (chef de projet et tous les ARC moniteurs impliqués) afin de présenter cet outil. La réunion aura lieu en distanciel.

En fonction de la complexité du e-CRF d'autres réunions pourront être organisées auquel le Titulaire devra participer (minimum avec la présence de l'ARC).

Le Promoteur demandera régulièrement des points d'étapes et / ou des réunions pour s'assurer de la réalisation des prestations. Lors de ces réunions les points suivants devront notamment être évoqués : nombre de monitoring, nombre de patient inclus, nombre de visite réalisées par patient, suspicion de serious breaches, présentation des non conformités critiques, statut de l'approvisionnement des traitements.

Avant la tenue de ces points, le Promoteur pourra préciser au Titulaire les éléments complémentaires à aborder. Le Promoteur en informera en ce sens le Titulaire au plus tard cinq jours avant la date dudit point. Ces réunions seront à distance, en présence au minimum du Promoteur et du chef de projet du Titulaire.

Le Titulaire doit communiquer sans délai au Promoteur tout fait important ou urgent qui impacterait la réalisation ou le bon déroulement de la recherche (dépassement budgétaire...) et il s'engage, tout au long de l'étude, à collaborer étroitement avec le chef de projet promotion de l'AP-HP pour la réalisation des tâches ci-après.

Le Titulaire est l'interlocuteur entre le Promoteur et les centres. En ce sens, il doit :

- Fournir au Promoteur les informations de l'essai, notamment celles nécessaires pour la préparation des newsletters, selon les demandes du Promoteur ;
- Fournir au Promoteur les contacts des centres pour les aspects contractuels ;
- Diffuser la newsletter par mail préparée par le Promoteur aux centres ainsi que toute information sur l'avancement du projet (interruption temporaire ou totale de l'essai...) ;
- Traduire les documents de l'essai si nécessaire (hors soumission réglementaire) ;
- Être l'interlocuteur principal des centres pour toutes questions, transmission au Promoteur si nécessaire ;
- Vérifier et valider les surcoûts financiers des sites participants étrangers afin que le Promoteur puisse les payer ;
- Maintenir la liste des centres participants et liste des Investigateurs Principaux et autres personnels à jour, transmettre au Promoteur les modifications ;
- Préparer et mettre à jour les classeurs investigateurs (incluant impression des documents) et les fournir aux centres, selon le sommaire fourni par le Promoteur ;
- Préparer et mettre à jour le TMF pays papier/électronique selon le sommaire fourni par le Promoteur et l'archiver à la fin de l'étude. Ce TMF sera sous la responsabilité du Titulaire tout au long de l'étude ;
- Donner le Feu vert pour les inclusions, par email, au centre après approbation du Promoteur ;
- Demander l'approvisionnement initial centre, suivi du stock de traitement au niveau des PUI et validation des demandes de destruction traitement.

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	6 / 10

7.2 Aspects réglementaires

Le Titulaire du marché doit :

- Préparer et soumettre le dossier en Espagne et en Allemagne pour obtenir les approbations nationales nécessaires (protection des données, biobanking, import/export échantillons) et fournir une copie de l'approbation au Promoteur AP-HP (France) (hors autorisation via le CTIS de l'autorité compétente et du comité d'éthique, qui elle sera réalisée par le Promoteur) ;
- Informer immédiatement le Promoteur par email du 1^{er} inclus dans le pays ;
- Informer immédiatement le Promoteur par email de la fin de l'étude à date de la dernière visite du dernier patient inclus ;
- Veiller à ce que les essais soient menés conformément au protocole, aux BPC et à la législation applicable aux étrangers ;
- Transmettre les autorisations et documents de l'essai en vigueur aux centres ;
- Enregistrement des résultats de l'étude dans les registres nationaux si besoin.

a. Mise en place des centres

Une visite de mise en place est effectuée par le Titulaire pour le centre espagnol et le centre allemand et ce selon le plan de monitoring.

Ces dernières sont réalisées en présence d'un ARC et du chef de projet du Titulaire.

Pour ces visites, doivent être présents les personnes impliquées dans la recherche du service investigateur, de la pharmacie, et ce en adéquation avec les spécificités liées à la recherche et à la réglementation locale.

L'ensemble de ce personnel sera identifié dans le « *formulaire de délégation des fonctions* » fourni par l'APHP, intervenant sous la responsabilité de l'investigateur principal du site. Ce document est initié lors de la mise en place et est à actualiser jusqu'à la clôture du site. Il sera tenu à jour par le Titulaire et l'URC. Ce document sera transmis au Promoteur lors de la mise en place et lors de tout changement.

Dès que la mise à en place d'un centre est effectuée, le Titulaire en informe le Promoteur en ce sens.

b. Monitoring

Le plan de monitoring fournit par le Promoteur doit être respecté par le Titulaire.

La sélection des sites investigateurs a été réalisée par le Promoteur en accord avec l'équipe coordonnatrice à l'initiative du projet. La localisation exacte des centres sera communiquée au Titulaire après notification du marché.

Dans le cadre de l'étude CITY, il est prévu 5 visites de monitoring par patient dans le centre et à la PUI. Pour rappel, l'Espagne et l'Allemagne ouvriront respectivement un centre qui inclura chacun 3 patients.

Au minimum un ARC et un back-up sont requis pour le monitoring de cette recherche.

Dans ce cadre, le Titulaire doit :

- Réaliser des visites de monitoring dans les services impliqués dans la recherche, selon le plan de monitoring établi par le Promoteur et dans le respect de la réglementation applicable dans le pays ;
- Signaler au Promoteur les violations graves potentielles ;
- Rédiger et valider des lettres de suivi monitoring et rapports de monitoring en anglais selon le modèle fourni par le Promoteur ;
- Valider les rapports de monitoring sous 10 jours ;
- Transmettre au Promoteur des rapports validés sous un délai de 5 jours ;
- Former les centres après les Modifications Substantielles ;
- Fournir au Promoteur les rapports d'inspection des autorités compétentes dans le pays.

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	7 / 10

c. Suivi des sites investigateurs

Ce suivi est réalisé par l'ARC ou les ARC qui se charge(nt) de :

- Traiter les non-conformités et proposer des actions correctives et préventives ;
- Constater toute déviation majeure ou critique et les transmettre au Promoteur sous forme d'un fichier Excel ou équivalent par email ;
- Informer immédiatement le Promoteur par email de toute suspicion de serious breaches ;
- S'assurer que les réglementations locales s'appliquant aux essais cliniques sont respectées et ce sur toute la durée de l'essai ;
- S'assurer que tous les événements indésirables graves ont été notifiés à la vigilance ;
- S'assurer de la qualité et de la véracité des données de la recherche, conformément au plan de monitoring ;
- Rédiger un courrier post visites, dont le modèle est fourni par l'APHP, avec les éventuelles questions à l'investigateur ;
- Gérer les non-conformités relevées au cours de la visite.

d. Visites de clôture

En fin d'étude, les sites espagnol et allemand doivent être clôturés et ce en considération du plan de monitoring. Cette clôture est réalisée par l'ARC après le gel de base de données en accord avec le Promoteur. Elle est effectuée sur site dans l'ensemble des services et pharmacies impliqués dans la recherche, selon les procédures AP-HP et ce en adéquation avec les spécificités liées à la recherche et à la réglementation locale.

Pour cette clôture de site, le Titulaire doit :

- Mettre à jour les classeurs « investigateur » pour les services impliqués dans la recherche ;
- Mettre sous enveloppe scellée les copies investigateurs lors de la visite de clôture ;
- Vérifier la comptabilité du traitement (que tous les traitements ont bien été administrés et comptabilité des traitements restants) ;
- Rédiger les rapports de clôture et les transmettre au Promoteur ;
- S'assurer de l'archivage par le centre en fonction de la réglementation et procédure du Promoteur.
- Soutien à l'investigateur pour l'archivage sur site de la copie investigateur des consentements

e. Déplacements sur les sites

Lors de ses déplacements sur les sites, le Titulaire doit effectuer sa visite dans les services cliniques, les pharmacies et autres services impliqués dans la recherche le même jour afin d'optimiser cette dernière.

Ces visites sont organisées par le Titulaire selon la disponibilité des services, centres.

7.3 Audit et transmission de documents

En cas d'audit ou d'inspection du Promoteur le Titulaire est dans l'obligation de fournir les éléments demandés par l'AP-HP et ce dans les délais impartis.

7.4 Vigilance

La vigilance de l'essai est assurée par le Promoteur.

Cependant, et dans un objectif de mener à bien cette vigilance, le Titulaire doit :

- Informer immédiatement par mail le Promoteur en cas de suspicion de brèches sérieuses de sécurité ;
- Informer immédiatement par mail le Promoteur en cas de Mesure Urgente de Sécurité (MUS) et Unexpected event identifiées au niveau des centres ;

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	8 / 10

- Informer les centres recruteurs des MUS, Unexpected event, liste annuelle des SAR et autres données de sécurité transmises par le Promoteur. Fournir une preuve de la notification ;
- Effectuer le suivi de notification EIG (échanger avec le centre dès qu'un EIG est connu afin d'en connaître la cause et le suivi) ;
- Transmettre et distribuer aux centres les questions relatives aux EIG et assurer les relances à la demande du Promoteur par email.
- Diffusion des données de vigilance émises par le Promoteur aux centres investigateurs

7.5 Management des données : e-CRF CLEANWEB

Dans le cadre de cet essai CITY, un e-CRF est mis en place. Cet e-CRF, nommé CLEANWEB, est sous la responsabilité du Promoteur et sous sa propriété.

Sur le fondement de cette e-CRF, le Titulaire doit :

- Récupérer les documents des centres (CV, BPC, FDF, etc...) pour l'accès au e-CRF et effectuer leur mise à jour et les transmettre au Promoteur ;
- Suivre les inclusion centres ;
- Soutenir le Promoteur pour la résolution des queries/DCF du eCRF, notamment en communiquant avec les centres ;
- Soutenir le Promoteur pour la résolution des demandes de la pharmacovigilance, notamment en communiquant avec les centres ;
- A chaque visite, il s'assure que le e-CRF a été correctement complété et relancer si nécessaire.

ARTICLE 8 : FRAIS DE DEPLACEMENT

Les frais de déplacement et les frais d'hébergement sont à la charge exclusive du prestataire. Aucun coût ne sera refacturé au réel.

Ils devront être évalués selon les prestations mentionnées dans le présent cahier des charges.

ARTICLE 9 : RESPECT DE LA REGLEMENTATION ET SPECIFICATIONS GENERALES

Le Titulaire s'engage à respecter strictement les textes de lois applicables à la recherche concernée dans chaque pays participant à l'essai clinique.

En cas de non-respect de la réglementation, des pénalités prévues au CCAP seront appliquées.

ARTICLE 10 : RESPECT DES DELAIS

Le Titulaire s'engage à respecter strictement :

- Les délais fixés par le Promoteur ;
- Les délais établis dans le plan de monitoring réalisé dans le cadre de sa réponse technique, le cas échéant ;
- Les délais réglementaires ;
- Les délais imposés dans le présent CCTP ;
- Les délais fixés / prévus par le prestataire dans son offre technique

Le non-respect de ces délais pourra engendrer l'application de pénalités prévus au CCAP.

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	9 / 10

Annexe 1 : Cadre de réponse technique

Nommé dans le DCE « 25.093_CCTP_Annexe 1_CRT »

A.P.-H.P.	Consultation n° 25/093	ACHAT
CCTP.2 15/09/2021	Dernière mise à jour du : 24/07/2025	10 / 10