



## **Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours**

### **DIRECTION DES ACHATS ET DES APPROVISIONNEMENTS**

37044 Tours Cedex 9

<http://www.chu-tours.fr>

## **CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIERES**

(Ordonnance n° 2018-1074 du 26 novembre 2018 – Décret n° 2018-1075 du 3 décembre 2018)

### **Marché de fournitures courantes et de services**

Le présent document comprend 9 pages

## Sommaire

|                                                                                                                 |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>CHAPITRE I - DEFINITIONS ET OBLIGATIONS GENERALES</b>                                                        | <b>3</b> |
| <b>ARTICLE 1 - OBJET DU MARCHE</b>                                                                              | <b>3</b> |
| <b>ARTICLE 2 - CONFORMITE A LA LEGISLATION, REGLEMENTATION ET NORMES EN VIGUEUR</b>                             | <b>3</b> |
| <b>3.1. Réglementation normes générales</b>                                                                     | <b>3</b> |
| <b>3.2. Réglementation et normes spécifiques</b>                                                                | <b>4</b> |
| <b>CHAPITRE II - SPECIFICATION DU BESOIN</b>                                                                    | <b>5</b> |
| <b>ARTICLE 1. DEFINITION DES PRODUITS</b>                                                                       | <b>5</b> |
| <b>ARTICLE 2. PRESTATIONS ASSOCIEES DEMANDEES</b>                                                               | <b>6</b> |
| <b>ARTICLE 3. DOCUMENTATION</b>                                                                                 | <b>7</b> |
| <b>ARTICLE 4. ÉTIQUETAGE</b>                                                                                    | <b>7</b> |
| <b>ARTICLE 5. FOURNITURE DES LISTES DE RANDOMISATION</b>                                                        | <b>7</b> |
| <b>ARTICLE 6. ECHANTILLOTHEQUE</b>                                                                              | <b>8</b> |
| <b>ARTICLE 7. PROCEDES DE FABRICATION ET DE CONDITIONNEMENT UTILISES PAR LE TITULAIRE POUR CETTE PRESTATION</b> | <b>8</b> |
| <b>ARTICLE 8. TRANSMISSION AU DONNEUR D'ORDRE DES CERTIFICATS ET DES BULLETINS D'ANALYSES ET D'ACCEPTATION</b>  | <b>8</b> |
| <b>ARTICLE 9. CONTROLE ET ACCEPTATION DES LOTS</b>                                                              | <b>8</b> |
| <b>ARTICLE 10. APPROVISIONNEMENT DES CENTRES INVESTIGATEURS (VARIANTE)</b>                                      | <b>8</b> |
| <b>CHAPITRE III – EXPRESSION QUANTITATIVE DU BESOIN</b>                                                         | <b>9</b> |
| <b>ARTICLE 1. DECOMPOSITION EN LOTS ET ETENDUE</b>                                                              | <b>9</b> |

## CHAPITRE I - DEFINITIONS ET OBLIGATIONS GENERALES

### Article 1 - Objet du marché

Le présent marché a pour objet la fourniture des traitements nécessaires à l'étude clinique BOLERO : rédaction du dossier médical expérimental, fabrication, mise en aveugle, conditionnement et étiquetage du placebo, conditionnement et étiquetage du baricitinib, certification des lots et envoi aux centres participant à l'étude.

*Contexte de l'étude clinique BOLERO : Efficacité et tolérance du baricitinib en association aux corticoïdes locaux chez les patients adultes ayant un lichen plan oral difficile à traiter : essai randomisé, en double insu versus placebo.*

Déroulement prévisionnel de l'étude clinique BOLERO :

- Durée de recrutement : 36 mois à compter de la première inclusion
- Durée de suivi des patients : 3 mois
- Nombre de centres participants : 22 métropolitains et 1 DOM (La Réunion) (cf. annexe 1 du CCTP).
- Nombre de patients estimés : 64 patients (32 par bras)
- Posologie et durée de traitement : baricitinib 4 mg ou placebo, par voie orale, en une prise par jour, durant 3 mois.
- Dispensation en deux fois :
  - o Première dispensation à J0 pour 30 ± 3 jours
  - o Deuxième dispensation à J30 pour deux mois.

### Article 2 - Conformité à la législation, réglementation et normes en vigueur

#### 3.1. Réglementation normes générales

La conformité sera documentée par le soumissionnaire dans son offre.

Les normes et spécifications techniques applicables aux médicaments visés par la présente procédure sont celles définies par :

1. les **directives** européennes relatives aux médicaments et au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives,
2. les produits du domaine pharmaceutique sont définis par référence au **Code de la Santé Publique** et notamment les articles **L5111-1, L5121-3, L5121-8, L5121-9, L5121-10, L5121-11, L5121-20,**
3. ces produits doivent être conformes à la réglementation de la Pharmacopée européenne XII<sup>ème</sup> édition et française XI<sup>ème</sup> édition, aux normes françaises,

4. **le décret 87-200 du 25 mars 1987**, complété par **le décret n°92-1261 du 3 décembre 1992** et les **arrêtés du 5 janvier 1993**, modifié **par l'arrêté du 7 février 1997** et **l'arrêté du 9 novembre 2004** faisant obligation aux fabricants, vendeurs ou importateurs de porter à la connaissance de l'établissement utilisateur de substances ou préparations dangereuses les renseignements nécessaires à la prévention et à la sécurité par une fiche de données de sécurité concernant les dits produits tels qu'ils sont mis sur le marché,
5. les Spécialités Pharmaceutiques faisant l'objet de la présente mise en concurrence doivent se conformer aux normes suivantes :  
Autorisation de mise sur le marché délivrée par la Commission d'AMM et sa date de parution au Journal Officiel,
6. le décret 82-682 du 30 juillet 1982 relatif à l'organisation de la pharmacovigilance, le décret 84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'article L.205 du code de la santé publique et relatif à la pharmacovigilance et le décret 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique,
7. la réglementation sur la codification CIP : avis au titulaire d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et aux pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R.5124-2 CSP - J.O. n° 64 du 16 mars 2007 page 4950 texte n°107,
8. la décision du 25 septembre 2015 relative aux bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain,
9. le décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnements de médicaments.

### **3.2. Réglementation et normes spécifiques**

La conformité sera documentée par le candidat dans son offre.

Les normes et spécifications techniques applicables aux médicaments visés par la présente procédure sont celles définies par :

1. le Règlement Européen N°536/2014 relatif aux médicaments expérimentaux, et son annexe relative au contenu de l'étiquetage,
2. les produits du domaine pharmaceutique sont définis par référence au Code de la Santé Publique et notamment les articles L5111-1,
3. la Décision du 24 juillet 2009 relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication, et en particulier la Ligne Directrice n° 13 : Fabrication des médicaments expérimentaux,

4. la Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

## CHAPITRE II - SPECIFICATION DU BESOIN

### Article 1. Définition des produits

Les traitements livrés correspondront aux caractéristiques générales suivantes :

Le lot est composé de traitements actifs (baricitinib 4 mg comprimé, fourni par le CHRU de Tours) et de traitements placebo (comprimé, fabrication par le prestataire).

La production est prévue en 2 campagnes, les quantités demandées sont les suivantes :

- 105 kits de baricitinib par campagne, soit 210 kits de 33 à 40 comprimés (selon le type de conditionnement retenu) sur la durée de l'étude ;
- 105 kits de placebo par campagne, soit 210 kits de 33 à 40 comprimés (selon le type de conditionnement retenu) sur la durée de l'étude.

Traitement actif : les unités thérapeutiques seront obtenues à partir d'une forme commerciale de baricitinib 4 mg fournie par le CHU de Tours, avec un seul et unique lot par campagne.

Placebo : les unités thérapeutiques seront fabriquées et conditionnées par le prestataire. L'apparence des comprimés sera similaire à celle du traitement actif avec une péremption identique à celle du baricitinib.

Les articles de conditionnements utilisés pour le conditionnement du placebo et du traitement actif seront fournis par le prestataire et devront être identiques (normes : Pharmacopée Européenne en vigueur).

Les articles proposés devront correspondre aux caractéristiques techniques décrites. Toute différence par rapport à ces caractéristiques sera dûment signalée par le soumissionnaire.

Les traitements de l'étude (placebo et baricitinib) seront conservés à une température contrôlée < à 30°C. Une attestation pourra être demandée.

## Article 2. Prestations associées demandées

- Développement et production d'un comprimé de placebo de la spécialité commerciale de baricitinib et mise sous blister neutre (ou autre type de conditionnement primaire) identique au *verum* ;
- Réalisation d'une étude de stabilité pour le médicament expérimental et le placebo ;
- Rédaction du DME (Dossier Technique du Médicament Expérimental) ;
- Mise en aveugle de la spécialité commerciale de baricitinib et mise sous conditionnement neutre (blister, pilulier vrac ou autre) ;
- Jury de ressemblance ;
- Contrôle de qualité du produit fini ;
- Conditionnement secondaire en kits de 33 à 40 comprimés (selon le type de conditionnement primaire proposé). Un minimum de 33 comprimés est nécessaire par kit (visites espacées de  $\pm 3$  jours) ;
- Randomisation des kits (attribution de numéro d'unité thérapeutique) et étiquetage selon la préconisation du promoteur : chaque coffret de traitement sera identifié par un numéro de kit différent. La liste de randomisation sera fournie par le CHRU de Tours. Lors de la mise en insu, des systèmes seront mis en place afin de garantir la procédure de mise en insu et son maintien. Le titulaire fournira la liste des numéros de kits avec leur correspondance en traitement placebo ou traitement actif de façon à ce que le donneur d'ordre puisse identifier le placebo du principe actif ;
- Mise en place et gestion d'une échantillothèque ;
- Libération pharmaceutique des kits de médicament expérimental et de placebo ;
- Envoi des kits au CHRU de Tours (promoteur de l'étude) avec fourniture d'un bon de livraison indiquant le nom de l'étude, le nom du promoteur (CHRU de Tours), les quantités livrées, les numéros de kits et le numéro de lot. Le certificat de libération de lot devra également être transmis au promoteur.

Dans le cas où le fournisseur réalise l'envoi des kits vers les centres investigateurs (variante) :

- Envoi aux centres participant à l'étude avec fourniture d'un bon de livraison indiquant le nom de l'étude, nom du promoteur (CHRU de Tours), les quantités, les numéros de kits et le numéro de lot. Le certificat de libération de lot devra également être transmis aux centres investigateurs.

Dans l'offre, il sera précisé pour chaque prestation si celle-ci est réalisée en interne ou déléguée à un prestataire externe et, le cas échéant, le nom du ou des prestataires externes en charge de la réalisation de chaque prestation.

Les quantités de baricitinib, forme commerciale à fournir par le CHU de Tours, seront précisées, en détaillant les besoins par campagne et par étape des prestations associées.

Le rétroplanning avec le délai de mise à disposition des produits devra être précisé.

### **Article 3. Documentation**

Les produits proposés feront l'objet d'une fiche technique avec certificat d'analyse et d'un certificat de libération de lot accompagnant le cas échéant les spécimens et précisant :

- les compositions exactes, placebo inclus ;
- les modalités d'obtention, notamment les étapes de sécurisation, le cas échéant ;
- les données de stabilité (péremption, modalités de conservation) ;
- les caractéristiques galéniques (taille, couleur, forme).

Les certificats de libération de lot seront fournis au promoteur et le dossier de lot complet pourra également être mis à disposition du promoteur.

La fiche de renseignements fournisseur est souhaitée.

### **Article 4. Étiquetage**

Tous les produits doivent comporter un étiquetage complet en langue française conformément au RE n°536/2014 et ne devra pas permettre de distinguer le traitement actif du placebo. Les mentions devant figurer sur l'étiquetage des conditionnements primaires et secondaires seront transmises par le CHRU de Tours au titulaire au moment de la première commande au plus tard. L'étiquetage sera soumis par le titulaire pour validation préalable par le pharmacien responsable du CHRU de Tours.

L'étiquetage devra notamment préciser et toutes autres données exigées par le Règlement :

- l'identification claire de l'étude,
- le nom du médicament ou placebo, y compris forme, dosage, voie d'administration
- le numéro de lot, numéro de traitement,
- la date limite d'utilisation,
- les conditions spécifiques de stockage le cas échéant.

### **Article 5. Fourniture des listes de randomisation**

Le donneur d'ordre s'engage à fournir la liste de randomisation au titulaire. Le titulaire s'engage à fournir les listes de correspondance entre les numéros de coffrets et le contenu (placebo ou actif).

## **Article 6. Echantillothèque**

Le titulaire a la responsabilité de l'échantillonnage. Celui-ci sera fait selon le principe des BPF. L'échantillothèque des conditionnements et produits finis sera conservée chez le titulaire et sera sous sa responsabilité.

Aucune destruction ne pourra avoir lieu sans l'accord préalable écrit du pouvoir adjudicateur.

## **Article 7. Procédés de fabrication et de conditionnement utilisés par le titulaire pour cette prestation**

Le titulaire s'engage à enregistrer dans un document appelé "dossier de lot", toutes les informations techniques concernant la validation du nettoyage des locaux et du matériel, le conditionnement du placebo et du médicament actif, ainsi que 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.

Ce document sera transmis au pouvoir adjudicateur.

## **Article 8. Transmission au donneur d'ordre des certificats et des bulletins d'analyses et d'acceptation**

Les dossiers de lot transmis au CHRU de Tours comporteront les bulletins d'analyses et d'acceptation de chacun des constituants et du produit fini.

Par ailleurs, le titulaire s'engage à fournir l'ensemble des documents nécessaires, dans le cadre de la demande d'autorisation de l'essai à l'ANSM, pour attester de la qualité pharmaceutique des produits.

## **Article 9. Contrôle et acceptation des lots**

Les unités thérapeutiques seront contrôlées et certifiées par le titulaire au sens de la ligne directrice particulière n° 13 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

## **Article 10. Approvisionnement des centres investigateurs (variante)**

Dans le cas où le titulaire réalise la distribution des traitements aux centres participant à la recherche (cf liste en annexe 1 du CCTP), l'approvisionnement se fera en plusieurs campagnes qui seront déclenchées et dimensionnées en accord avec le CHRU de Tours.

#### **Article 1. Décomposition en lots et étendue**

Le marché est passé en un lot unique :

Le lot est composé de traitements actifs (baricitinib 4 mg comprimé) et de traitements placebo, ainsi que des prestations associées (cf article 2 du chapitre II).

La production est prévue en 2 campagnes, les quantités demandées sont les suivantes :

- 105 kits de baricitinib par campagne, soit 210 kits de 33 à 40 comprimés sur la durée de l'étude ;
- 105 kits de placebo par campagne, soit 210 kits de 33 à 40 comprimés sur la durée de l'étude.