Etablissement Français du Sang Auvergne-Rhône-Alpes
111 rue Elisée Reclus – CS20617
69153 DECINES Cedex

Fourniture de réactifs destinés au laboratoire d'Immunohématologie de Lyon

Appel d'offres ouvert
Article L.2124-2 du code de la commande publique
Articles R.2124-1, R.2124-2, R.2161-2 à R.2161-5 du code de la commande publique

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

N° de consultation PLACE[1] : AURA416

[1] **Plateforme des Achats de l'Etat**

SOMMAIRE

1. OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION 3
2. SPECIFICATIONS ATTENDUES ET EXIGEES PAR L'EFS 3
3. EVALUATION DU REACTIF PAR L'EFS 6
4. CONDITIONS D'APPROVISIONNEMENT 6
5. POLITIQUE QUALITE 7
6. RELATIONS EFS – TITULAIRE 7

1. OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION

Le marché porte sur la fourniture de réactifs et les contrôlés intégrés de biologie moléculaire pour le laboratoire d'Immunohématologie de Lyon, utilisés dans le cadre d'un dépistage prénatal non invasif en biologie transfusionnelle afin de déterminer le génotype RHD fœtal à partir du sang maternel.

Cette analyse est réalisée dans le but :

- d'optimiser la prise en charge obstétricale des patientes RH: -1 (D négatif) allo-immunisées,
- d'éviter l'injection d'immunoglobulines anti-D pour les patientes RH: -1 (D négatif) non allo-immunisées dans les 30 à 40 % des cas où le fœtus est également RH:-1 (D négatif)

Référentiels :

- GBEA,
- Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire
- Arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal
- Normes ISO15189
- Décision du 24 mai 2017 de l'union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie

Les spécifications attendues du réactif, faisant l'objet de ce cahier des charges, sont définies ci-dessous.

2. SPECIFICATIONS ATTENDUES ET EXIGEES PAR L'EFS

2.1 Conformité aux normes réglementaires

Le titulaire s'engage à fournir un produit conforme aux normes françaises ou européennes en vigueur.

Le réactif sera obligatoirement enregistré CE-IVDR (n° d'enregistrement ANSM) conformément à l'arrêté du 6 mars 2018 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal.

2.2 Caractéristiques générales du réactif

Le réactif proposé dans le cadre du marché devra être disponible dès la date de notification.

Pour chaque type de réactif, le ou les supports de réaction devront être précisés sur la notice d'utilisation.

Les produits fournis dans le cadre du présent marché ne devront pas être classés comme **cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR)** au sens du règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (règlement CLP).

À ce titre, les produits ne devront notamment pas présenter les mentions de danger suivantes : **H340, H341, H350, H351, H360 et ses dérivés, H361 et H362**.

Par ailleurs, les produits ne devront pas contenir d'agents chimiques pour lesquels une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) est fixée par voie réglementaire, au sens de l'article **R. 4412-4 du Code du travail**.

Lorsque les volumes de réactifs nécessaires sont spécifiques par rapport aux conditions d'utilisation, alors les quantités correspondantes de réactifs ainsi que, le cas échéant, les solutions complémentaires nécessaires seront définies par le titulaire en fonction du **nombre de tests annoncé par l'EFS**.

Le titulaire devra fournir des quantités suffisantes pour permettre la réalisation du nombre de tests annoncés, dans les conditions prévues au présent marché.

Les réactifs d'origine humaine entrant dans la composition d'un réactif doivent faire l'objet d'un dépistage de maladies transmissibles selon les normes en vigueur prévues par la législation française et européenne. Les résultats de ces dépistages doivent être négatifs.

La qualité du réactif doit être constante au sein d'un même lot de produit et d'un lot à l'autre, ceci conformément aux spécifications du titulaire et aux critères définis dans le présent CCTP. Pour les réactifs dont la qualité, la spécificité, la sensibilité peuvent être différente selon les lots, un échantillon des lots proposés sera testé par le laboratoire lui-même avant toute acceptation.

PRESENTATION

Le réactif doit être accompagné d'une notice technique, en français, indiquant les conditions techniques validées, les seuils de positivité attendues pour chaque exon ainsi que pour les témoins et contrôles.

Un étiquetage (type code à barres) serait souhaitable afin d'optimiser la traçabilité des lots, leur date de péremption, la taille des lots et préférentiellement un seul lot par an.

Tout réactif doit être emballé dans un conditionnement minimisant les risques de détérioration, les mentions suivantes devant figurer sur l'étiquette :

- Dénomination et nature du produit
- Condition de conservation
- Date de péremption
- N° de lot

Les différents composants[2] du coffret doivent être clairement identifiés comme appartenant à un même coffret. Leur nombre et leur conditionnement doivent être indiqués sur l'emballage. La date de péremption de tous les composants du coffret doit être en principe **au minimum de six mois à compter de la date de livraison** sauf justification particulière du titulaire, notifiée par courrier après acceptation par l'EFS Auvergne-Rhône-Alpes.

Le conditionnement doit être adapté aux besoins (nombre de tests) pour un nombre minimum de livraisons annuelles, en respectant les conditions sus mentionnées pour la péremption.

Les numéros CE-IVDR et lot de fabrication doivent être inscrits sur l'emballage ou fournis au laboratoire.

Les consommables et solutions complémentaires qui seraient nécessaires et non-inclus ou en quantité insuffisante dans le coffret de réactif sont identifiés comme éléments « complémentaires ». Ils sont conditionnés séparément et selon leur nature. Leur étiquetage répond aux mêmes règles que celles des réactifs principaux. Le titulaire atteste qu'ils sont adaptés et utilisables avec le réactif et en apporte la preuve. Il précise la nature du composant, ses conditions et précautions d'utilisation, de conservation et sa date de péremption dans une fiche technique si elles ne figurent pas dans la notice du coffret de réactif. Si le composant est déjà présent dans le coffret principal, le titulaire atteste que le composant complémentaire est de même nature et peut être utilisé en association avec le coffret principal et ce ; quel que soit son numéro de lot et sa date de péremption.

2.3 Caractéristiques techniques du réactif

[2] Les composants sont constitués de :
- Un contrôle interne permettant de vérifier le bon déroulement de toutes les étapes de l'analyse
- Les amorces sens et antisens ainsi que les sondes pour chaque exon et pour le contrôle interne
- Des témoins positifs et négatifs

Coffret de réactif de biologie moléculaire permettant le génotypage du RHD fœtal à partir du sang maternel.

La technique d'amplification utilisée doit permettre une détection en temps réel spécifique de l'accumulation des produits de PCR, selon le principe de l'amplification par la chimie TAQMan ou équivalent.

La technique d'amplification doit cibler au moins 2 exons, idéalement 3 exons différents du gène RHD et permettre la mise en évidence d'un maximum de variants RHD d'intérêt diagnostique.

La technique doit permettre la distinction entre un gène RHD d'origine fœtale et ceux d'origine maternelle (variants génétiques maternels).

La sensibilité de la technique doit permettre la détection de l'ADN fœtal dès la 11ème semaine d'aménorrhée conformément à la décision du 24 mai 2017 de l'union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.

Le coffret de réactif doit contenir :
- Un contrôle interne permettant de vérifier le bon déroulement de toutes les étapes de l'analyse
- Les amorces sens et antisens ainsi que les sondes pour chaque exon et pour le contrôle interne
- Des témoins positifs et négatifs

2.4 Documentation – Performances

Le mémoire technique du titulaire comporte les éléments suivants :

➢ Une preuve écrite de l'enregistrement CE-IVDR du réactif, en particulier si le numéro d'enregistrement ne figure pas sur la notice d'utilisation ;

➢ Les modes opératoires doivent être fournis pour toutes les techniques pour lesquelles le réactif a été enregistré ;

➢ La fiche de données de sécurité (FDS) doit être fournie conformément à la réglementation française en vigueur pour les substances dangereuses, avec pictogramme.

➢ Les documents relatifs à la validité du réactif devront être fournis :

- Certificat de contrôle de lot réalisé par un organisme de contrôle,
- Certificat de contrôle de libération de lot réalisé par le fabriquant.

➢ Les documents relatifs à la validation de la performance du réactif devront être fournis afin de permettre la réalisation de l'analyse de cette performance. Au minimum, doivent être fournis :

- La sensibilité et spécificité analytiques
- La limite de détection,
- La répétabilité,
- La reproductibilité,
- La possibilité d'utiliser des tubes EDTA ou des tubes Streck®

➢ La liste des équipements (extracteurs, thermocycleurs) ayant fait l'objet d'une validation technique. Le cas échéant, le fournisseur indiquera la possibilité d'utiliser un dispositif non testé après étude des adaptations nécessaires

➢ La liste des réactifs d'extraction ayant fait l'objet d'une validation technique.

➢ L'indication du lieu de fabrication du produit, les risques liés à l'utilisation ou l'élimination du produit.

2.5 Modifications

Le titulaire s'engage à prévenir, par écrit sous 24 heures ouvrés, le responsable du laboratoire utilisateur de tout événement confirmé pouvant avoir une incidence sur la qualité des réactifs livrés, sur la disponibilité des réactifs ou mettant en jeu la sécurité de l'activité du laboratoire utilisateur.

Toute modification de réactif, du conditionnement ou des critères de validation fera l'objet d'une information écrite, adressée au responsable du laboratoire, un mois au moins avant son application et les réactifs modifiés seront clairement identifiés.

Toute modification des conditions d'approvisionnement (transport, délai, quantité) fera l'objet d'une information écrite, adressée au responsable du laboratoire, dans les plus brefs délais et au moins une semaine avant son application.

Le titulaire est responsable des conséquences induites par une modification et met tout en œuvre pour en réduire et en maîtriser les effets.

3. EVALUATION DU REACTIF PAR L'EFS

NOTA : Dans les clauses suivantes, par « *lot* », il est entendu lot de production de réactifs.

Les réactifs livrés et utilisés dans l'environnement du laboratoire doivent répondre aux critères cités ci-après.

3.1 Contrôle des lots à réception

A chaque livraison, un contrôle à réception sera réalisé par l'EFS; le lot livré devra satisfaire aux critères définis dans le présent CCTP. Ce contrôle a pour but de vérifier l'absence de défaut majeur au moment de l'utilisation du lot (il repose notamment sur l'analyse des documents de contrôle qualité et de livraison du titulaire, et des résultats obtenus sur des échantillons informatifs).

Si, à l'occasion de ce contrôle à réception, une non-conformité confirmée et documentée est observée, elle donnera lieu à une information du titulaire puis des autorités de tutelle compétentes. Par conséquent, la livraison d'un nouveau lot interviendra dans un délai compatible avec le fonctionnement du laboratoire sans aucun surcoût pour l'EFS.

3.2 Contrôles des lots en cours d'utilisation

Lors de l'utilisation courante, des contrôles qualités internes réguliers sont pratiqués par l'EFS. Les résultats des contrôles devront satisfaire aux critères définis dans le présent CCTP. Ces contrôles ont pour but de vérifier l'absence de défaut majeur au cours de l'utilisation du lot.

Si, à l'occasion de ces contrôles en cours d'utilisation, une non-conformité confirmée et documentée est observée, elle donnera lieu à une information du titulaire puis des autorités de tutelle compétentes.
Un rapport d'investigation mentionnant la cause et les actions correctives identifiées sera transmis sous 15 jours ouvrés. Par conséquent, la livraison d'un nouveau lot interviendra dans un délai compatible avec le fonctionnement du laboratoire sans aucun surcoût pour l'EFS.

4. CONDITIONS D'APPROVISIONNEMENT

Le titulaire s'engage à respecter les quantités et délais de livraisons tels qu'ils seront définis dans les bons de commandes.

Le titulaire s'engage à répondre à la demande de livraisons ponctuelles dans un délai court en cas de problème ou de besoins exceptionnels rencontrés par le laboratoire (le numéro de lot ne peut dans ce cas être imposé).

Le titulaire s'engage, pour les livraisons programmées, à livrer des réactifs issus d'un seul lot **et à livrer un minimum de lots différents pour un réactif donné, sur une période d'un an.** Cette programmation sera déterminée avec le titulaire dès notification du marché.

Les conditions de transport devront permettre le respect des spécifications du titulaire en matière de conservation des réactifs.

5. POLITIQUE QUALITE

Le titulaire s'engage à contrôler les différents maillons de la chaîne de production et de distribution afin de produire un réactif de qualité.

Le titulaire accepte la réalisation d'audits de son processus d'approvisionnement, fabrication, contrôle qualité et livraison par l'EFS chez le titulaire ou, en tout endroit qu'il jugerait opportun. Le titulaire dispose d'un délai d'un mois à compter de toute demande d'audit de l'EFS pour en valider la date et s'engage à :

- Fournir, le cas échéant, toutes les pièces relatives au processus d'approvisionnement, fabrication, contrôle qualité et livraison mis en œuvre ;
- Maîtriser les différents maillons de la chaîne de production et de distribution afin de produire un produit de qualité et d'en apporter la preuve le cas échéant ;
- Fournir à la demande de l'EFS les résultats des contrôles ou audits réalisés par tout organisme habilité ;
- Tenir informé l'EFS des démarches engagées ou envisagées en matière d'assurance qualité et à lui faire parvenir les documents s'y rapportant.

Le titulaire, en tant que prestataire de l'EFS, doit se soumettre à la réglementation et aux inspections éventuelles de l'ANSM et autres entités habilitées.

Le titulaire s'engage à reprendre la totalité des réactifs en cas de manquement grave, position technologique dépassée (par exemple : sensibilité ou performance devenue insuffisante par rapport aux normes applicables), ou de la réglementation en vigueur.

6. RELATIONS EFS – TITULAIRE

A la demande du responsable du laboratoire utilisateur, le titulaire apportera son aide technique lors de la validation initiale ou lors de tout problème ou modification intervenant lors de l'utilisation du réactif y compris l'aide si nécessaire pour adaptation de la méthode aux automates utilisés au laboratoire sans dénaturation de leur utilisation.

Les modalités de conditionnement et de transport des réactifs sont sous la responsabilité du titulaire et devront être constantes quel que soit le type de livraison.

Les réactifs jugés non conformes (cf. article 3) pourront être, à la demande de l'EFS, retournés au titulaire et devront être remplacés par le titulaire, dans les meilleurs délais pour ne pas pénaliser l'activité du laboratoire. Les modalités de conditionnement et de transport des réactifs retournés et remplacés seront à la charge du titulaire.