PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS QUE REGIRÁN LA CONTRATACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE UN PRODUCTO TERAPÉUTICO ARI0002h EN SALA BLANCA BAJO CONDICIONES GMP PARA EL PROYECTO CART BCMA PARA IDIBAPS

EXPEDIENTE I20.0002NSCH

1. OBJETO DE LA CONTRATACIÓN

El objeto de esta contratación es la contratación de la producción, en Sala blanca y bajo condiciones GMP, de un Producto de terapia celular, en concreto de Linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos mediante un vector Lentiviral; para seguir desarrollando el proyecto de investigación "el uso de un CART humanizado dirigido contra BCMA (ARI0002h) en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario a inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos anti-CD38".

Incluye la adscripción al contrato de las dos Salas Blancas para seguir desarrollando, bajo condiciones GMP, el proyecto de investigación sobre "el uso de un CART humanizado dirigido contra BCMA (ARI0002h) en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario a inhibidores del proteasoma, inmunomoduladors y anticuerpos anti-CD38".

El objetivo del estudio en el que se enmarca la contratación es valorar la seguridad y eficacia del CARTBCMA ARI0002h en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario al tratamiento previo con inhibidor de proteasoma, inmunomodulador y anticuerpos monoclonal anti-CD38.

2. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA ACTIVIDAD QUE SE PRETENDE CONTRATAR

Para este proyecto es necesaria la contratación de dos salas blancas, las únicas autorizadas por la AEMPS por estar dotadas de todas las condiciones necesarias (instalaciones y equipamientos necesarios e imprescindibles para la ejecución del proyecto, bajo condiciones GMP). La necesidad de contratar las dos salas blancas se debe a la capacidad de cada una de ellas para fabricar un número determinado de Producto terapéutico, en relación a la cantidad de pacientes que se prevé reclutar para este estudio. Por este motivo es necesario disponer de la capacidad de las dos Sales Blancas para generar la cantidad de producto necesario para tratar a los pacientes que se puedan reclutar en los 5 Centros hospitalarios participantes en el estudio.

Las dos Salas Blancas autorizadas por la AEMPS para fabricar el producto son:

Lote 1: Sala Blanca del Hospital Clínic de Barcelona (HCB) quien realizará tanto la producción del lentivirus como la producción del PEI.

Lote 2: Sala Blanca de la Clínica Universitaria de Navarra (CUN) quien realizara producción del PEI con el lentivirus que reciba del HCB.

Las dos Salas Blancas donde se llevará a cabo el ensayo clínico, deben cumplir toda la normativa correspondiente y disponer de la acreditación necesaria para las autoridades competentes (AEMPS) en el momento de llevar a cabo el estudio. Para este proyecto, las Salas Blancas han debido acreditarse por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) para la preparación de productos de terapia celular y en concreto de Linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos

y transducidos mediante un vector Lentiviral, así como cumplir con la normativa de correcta fabricación (NCF) según la Directiva 2003/94/CE y disponer de la certificación acreditativa.

El proyecto ICI19/00025 "*Ensayo clínico fase II sobre el uso de un CART humanizado dirigido contra BCMA (ARI0002h) en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario a inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos anti-CD38*" requiere de la contratación de Sala Blanca que ofrezca los siguientes aspectos:

- Instalaciones que cumplan los requerimientos de clasificación establecidos por la GMP para la fabricación de medicamentos de terapias avanzadas asépticos (renovaciones del aire, número de partículas en suspensión, diferencia de presiones, unidades formadoras de colonias en funcionamiento, etc…)

- Equipamientos debidamente cualificados para llevar a cabo la producción de células en condiciones de grado clínico para ser aplicadas a pacientes: sistemas cerrados de producción, cabinas de flujo laminar, aislador, incubadores, microscopio, centrífuga, congelador de -80ºC y tanque de nitrógeno líquido para la preservación de las células.

- Asesoramiento y formación al personal investigador que llevará a cabo la producción, en los diferentes aspectos referidos a trabajar bajo cumplimiento de las normas GMP (logística, documentación, vestimenta e higiene, producción, control en proceso y ambientales, etc..), por parte del personal experto de la sala blanca sobre la cual pretende realizarse esta contratación. Por ello, el personal que manipule las células ha de estar formado específicamente en terapias celulares, y debe constar de un director técnico de la sala blanca, que es quien libera el producto.

- Gastos administrativos, vestuario especial para entrar a trabajar en este espacio y costes suplementarios relacionados con estas gestiones.

En estas condiciones y para este proyecto de investigación la AEMPS ha autorizado el uso de la Sala Blanca del HCB y de la CUN, Centros objeto de contratación.

Queda excluido del contrato todo el material fungible de partida directamente implicado en el proceso, así como los procedimientos y análisis de control microbiológico ambiental y de superficies.

IDIBAPS suministrará los reactivos para la producción de células CAR T "consumables for production of ARI0002h cells" y vector viral.

El número de procesos a realizar son aproximadamente de 30 pacientes (en función de las necesidades) con mieloma según definido en la extensión del estudio clínico. La previsión por lotes es la siguiente, pese a que estará sometida a las necesidades del proyecto:

Lote 1: 16 producciones

Lote 2: 14 producciones.

El plazo de uso de la sala será por la duración del proyecto de investigación, a partir de la formalización del contrato, desde el inicio del estudio y la inclusión del primer paciente, y hasta el 31/12/2023. Se dispone de una posible prórroga, según consta en el PCAP.

Por cada paciente se requiere la ocupación de la sala por un período máximo de 15 días, por lo tanto será necesaria una ocupación total de la sala blanca de:

Lote 1: previsiblemente 240 días para la realización del estudio.

Lote 2: previsiblemente 210 días para la realización del estudio.

Los centros reclutadores de pacientes (o Centros Infusores del Producto) para el estudio serán:

- Hospital Clínic de Barcelona
- Hospital Universitario Virgen del Rocío
- Clínica Universitaria de Navarra
- Hospital Universitario de Salamanca
- Hospital clínico Universitarios Virgen de la Arrixaca

3. REQUISITOS Y OBLIGACIONES DE LOS ADJUDICATARIOS

Lotes 1 y 2:

a) Instalaciones que cumplan en el momento de la licitación con las **normas de la correcta fabricación (NCF),** certificadas por la AEMPS para la obtención y procesamiento de Linfocitos T diferenciados adultos autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos mediante un vector Lentiviral, según la Directiva 2003/94/CE. No se aceptará estar en vías de tramitación de cualquiera de las certificaciones/acreditaciones anteriormente citadas
b) Disponer de la autorización de instalación para la utilización confinada de organismos de tipo 2, para trabajar con organismos modificados genéticamente.
Es determinante que la sala disponga de los permisos adecuados para la producción de Linfocitos T difernciados adultos autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos mediante un vector Lentiviaral (CAR T cells) por parte de la Agencia Española del Medicamento y que esos permisos estén asociados al estudio clínico aprobado (PEI 19-106).
c) Disponibilidad del **personal** con la formación adecuada para la supervisión de los aspectos de calidad relacionados con el funcionamiento de la sala y en la liberación del producto final.

<u>OBLIGACIONES ESPECÍFICAS DEL LOTE 1:</u>

Ha de contar con:

Unidad de Investigación y Desarrollo del programa de Terapia Celular de la UB.

Servicio de Microbiología

Laboratorio de Inmunología

Laboratorio de análisis clínicos

OBLIGACIONES ESPECÍFICAS DEL LOTE 2:

Ha de contar con:

Laboratorio GMP, con área de Terapia Celular

Servicio de Microbiología

Laboratorio de Biología Celular

Unidad de citometría

4. PROCEDIMIENTO DE EJECUCIÓN Y ENCARGO

El proceso de producción de las células T empieza por la separación de las células T procedentes de una aféresis autóloga, para posteriormente transducir las células T con lentivirus codificando el receptor CAR ANTI-BCMA J22.9-h-BB y obtener el producto final ARI0002h, las células CARTBCMA. Las células finales han de congelarse hasta que el paciente esté listo para recibirlas, y en el momento de la administración las células se descongelan y se administran por infusión intravenosa.

El producto se liberará en función del cumplimiento de los controles de calidad y especificaciones del producto final, y puede estar disponible en un período máximo de un mes desde el momento inicial de la producción, siempre que cumpla con los mismos.

Cuando el Investigador Principal (IP) del Centro donde se encuentre el paciente (Centro infusor) acepte el inicio del procedimiento, lo comunicará a la Sala Blanca que corresponda vía email y/o por otros medios que permitan contrastar la recepción de esta comunicación, y programará la leucoaféresis para que el producto obtenido pueda llegar antes de las 20 h a la Sala Blanca autorizada, y a ser posible para poder iniciar la producción el martes de una semana que no tenga festivo. Una vez procesado y obtenido el producto, bajo las especificaciones y controles descritos, se criopreservará en forma de las dosis establecidas, a la espera de los resultados de los controles de calidad y esterilidad del producto, para definir la fecha de la infusión (se comunicará al centro infusor y al IP correspondiente). Los productos se enviarán a los Centros infusores. Todos los envíos irán a cargo del centro que los hace y deberán hacerse según el protocolo (IT/PNT) definido y pactado por el IP según los documentos autorizados por la AEMPS. Los receptores deberán confirmar al emisor la recepción de los envíos y el buen estado de los mismos en un plazo máximo de 2 horas.

Este apartado tiene la condición de esencial.

5. PROCESO DE FABRICACIÓN, CALIDAD Y RESPONSABILIDAD

Lotes 1 y 2

IDIBAPS encarga la fabricación de un “Producto de terapia celular, en concreto de Linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos mediante un vector Lentiviral, fabricado en Sala Blanca y bajo condiciones GMP” (en adelante, “el Producto”) para el ensayo clínico con Código de Protocolo CARTBCMA-HCB-01”, EudraCT nº 2019-001472-11 y titulado

"Estudio piloto de la infusión de linfocitos T autólogos diferenciados de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-BCMA (TNFRSF17) humanizado y conjugado con la región coestimuladora 4-1BB y de transmisión de señal CD3ζ (ARI0002h) en pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario con tratamiento previo con inhibidor de proteasoma, inmunomodulador y anticuerpo anti-CD38".

Los FABRICANTES (la Clínica Universitaria de Navarra (CUN) y el Hospital Clínic de Barcelona (HCB), que producirán las células CART) se responsabilizan de:

a) Estar autorizado por las Autoridades Sanitarias competentes en base al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación para fabricar el Producto, con las características especificadas en la Autorización de la AEMPS. Se deberá facilitar el documento acreditativo de autorización.
b) La fabricación hasta la especialidad terminada del Producto, de acuerdo con las especificaciones del producto final autorizado por la AEMPS. Estas especificaciones están definidas en la documentación que se presentó a la AEMPS y que evaluó y aprobó.
c) cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación.
d) IDIBAPS solicitará al FABRICANTE la fabricación por cada lote necesario, y cada uno de ellos irá documentado con un certificado de análisis, en el que se indicará que el Producto cumple todas las especificaciones descritas en la Autorización de la AEMPS.
e) No ceder, enviar o facilitar a ningún tercero el Producto ni parte del trabajo que le haya sido confiado sin que IDIBAPS lo haya autorizado expresamente.
f) Abstenerse de cualquier actividad que pueda afectar negativamente a la calidad del Producto fabricado y analizado para IDIBAPS.
g) Conservar y tener a disposición de IDIBAPS, para que pueda facilitarlo a las autoridades competentes, si fuera requerida para ello, los protocolos de producción así como las muestras de referencia. Así mismo, el FABRICANTE dispondrá de todo dato relevante para evaluar la calidad del Producto en caso de reclamación o sospecha de defecto.
h) Facilitar al IDIBAPS toda la información necesaria para asumir su responsabilidad por el Producto.
i) Respetar los principios y directrices de las Prácticas Correctas de Fabricación (NCF), de conformidad con lo dispuesto en las Directivas de la Unión Europea vigentes en materia de NCF, y se someterá a las inspecciones que puedan llevar a cabo las autoridades sanitarias competentes, de acuerdo con las disposiciones vigentes.
j) Una vez el Producto haya sido fabricado, se acordará entre el FABRICANTE y el Centro receptor del producto el método de entrega, concretándose fecha y hora. Los riesgos asociados con el Producto se transferirán en la fecha de entrega efectiva del mismo, una vez que éste se libre en el lugar establecido, momento en el cual el Producto se considerará bajo la responsabilidad del IDIBAPS. Dicha entrega se formalizará mediante la firma del albarán de entrega por el responsable de cada Centro infusor.
k) Una vez recibido el Producto por el Centro infusor, confirmarán al Fabricante si lo han recibido de conformidad o si existe algún daño, defecto u otro problema relacionado con el Producto. El Centro dará su conformidad a la recepción en el plazo máximo de 2 días; si en ese plazo el Centro no notifica lo expuesto al Fabricante, se considerará que el Producto ha sido aceptado firmemente, y el FABRICANTE no responderá de los daños, defectos o problemas que puedan surgir posteriormente.

l) Serán a cargo del IDIBAPS todos los costes derivados del uso del Producto en el contexto del ensayo, incluidos los acontecimientos adversos. En este sentido, el IDIBAPS exime al FABRICANTE de toda responsabilidad en relación a lo anterior.

m) El FABRICANTE dispondrá de una póliza de seguro en vigor por cuantía suficiente para cubrir las responsabilidades que puedan derivarse del tratamiento con el Producto que le correspondan.

Con la finalidad de que el FABRICANTE pueda llevar a cabo la fabricación del Producto, se le facilitará:

- El PEI CAR T – cells for the treatment of Multiple myeloma (en adelante, el "PEI"), el cual ha sido fabricado por el Hospital Clínic de Barcelona (en adelante, "HCB"), que es un consorcio sanitario público destinado a la asistencia sanitaria, a la docencia universitaria en Medicina, así como a la investigación biomédica en el ámbito de las ciencias de la salud.
- Las instrucciones necesarias para llevar a cabo la fabricación del Producto mediante el PEI.

6. ESPECIFICIDADES DEL LOT 2 (SALA BLANCA CUN):

6.1 CONFIDENCIALIDAD

Cualquier información que el Fabricante reciba del PEI para la realización del Producto deberá considerarse como confidencial y no podrá ser utilizada o aplicada a finalidades diferentes de las acordadas. Ni la utilizará, directa o indirectamente, para la prestación de servicios a terceros o en beneficio de alguna persona o entidad diferentes de las autorizadas.

El Fabricante, así como sus trabajadores y terceros vinculados, mantendrán la confidencialidad de los materiales confidenciales, declarando conocer y aceptar la confidencialidad de los mismos así como la titularidad de los derechos de propiedad intelectual e industrial. A estos efectos, tendrán la condición de materiales confidenciales los resultados o tecnología del PEI sujetos a derechos de propiedad intelectual, así como toda la información revelada de forma oral o en un medio tangible a los cuales el personal y los representantes del Fabricante tengan acceso durante el cumplimiento de sus obligaciones, o durante las negociaciones pre-contractuales.

El Fabricante acuerda tomar todas las precauciones que sean razonables, y al menos las mismas que utiliza para proteger su propia información de dominio privado y secretos de valor, necesarios para asegurar que los materiales confidenciales se protegerán de conformidad con las estipulaciones.

El Fabricante es el único responsable por cualquier incumplimiento de dicha cláusula por parte del personal del Fabricante designado. Así mismo, el Fabricante será responsable del cumplimiento de la obligación de confidencialidad recogida en esta cláusula por parte de todo su personal.

Por otro lado, el Fabricante y sus empleados deberán de preservar plena confidencialidad sobre cualquier hecho, manifestación o circunstancia referente al PEI de la que tengan conocimiento como consecuencia de la prestación de los servicios. Especialmente se compromete a:

a) Mantener la plena confidencialidad sobre las actuaciones realizadas, documentación, situación actual y cualquier otra información relativa al PEI.

b) No usar el nombre, ni los símbolos y signos distintivos de las otras Partes en su publicidad o en cualquier comunicación a terceros, sin la previa autorización expresa y por escrito de este.

Cualquier infracción de esta cláusula otorgará derecho a percibir una indemnización en concepto de daños y perjuicios, incluidos los morales, pudiendo iniciar aquellas acciones que considere oportunas para hacerlas efectivas.

Las obligaciones del Fabricante de conformidad con la presente cláusula persistirán incluso una vez finalizada la prestación de servicios, y finalizaran por lo que se refiere a cualquiera de los materiales confidenciales en la fecha en la cual éstos sean de dominio público sin culpa del Fabricante o de cualquiera de sus empleados o en la fecha en que se autorice por escrito la revelación de los mismos.

6.2 PROPIEDAD INDUSTRIAL

Todos los derechos sobre y/o para: (a) patentes; (b) invenciones, descubrimientos, modelos de utilidad y mejoras que sean o no susceptibles de protección por patente o registro; (c) derechos de autor y derechos afines; (d) derechos morales; (e) derechos de diseño; (f) marcas y marcas de servicio; (g) nombres de empresa o comerciales, nombres de dominio, derechos de presentación, derechos sobre el fondo de comercio o a demandar por usurpación o competencia desleal; (h) derechos sobre bases de datos anonimizados; (i) información confidencial, *know-how*, secretos comerciales; y (j) otros derechos de propiedad intelectual, en cada caso, estén registrados o no, e incluyan todas las solicitudes (o derechos para solicitar) y renovaciones o ampliaciones, y derechos para reclamar la prioridad, tales derechos y todos los derechos similares o equivalentes o formas de protección que subsisten o que subsistirán ahora o en el futuro en cualquier parte del mundo (juntos definidas como "Derechos de propiedad intelectual") serán propiedad del Hospital Clínic de Barcelona, sobre o en relación con el PEI.

Sin perjuicio de los derechos que se reconozcan en virtud del contrato de suministro de Producto fabricado en Sala blanca para producir células ARI0002h para el proyecto CART BCMA, en ningún caso podrá interpretarse como un reconocimiento a favor del FABRICANTE sobre los Derechos de propiedad intelectual u otro derecho del Hospital Clínic de Barcelona.

ANEXO 1 PPT

DECLARACIÓN RESPONSABLE ACREDITATIVA DE LOS REQUERIMIENTOS

TÉCNICOS ESENCIALES ESTABLECIDOS EN EL PPT

EXP. I20.0002NSCH

El/La Sr./Sra. , con NIF núm. , en su propio nombre y en representación de la empresa a la que representa,

DECLARA

Que conoce y cumple estrictamente las condiciones y requisitos esenciales que se exigen en el Pliego de Prescripciones Técnicas (PPT), para poder participar en el procedimiento de la adjudicación del contrato "Servicios de Sala Blanca ICI19/00025", y se compromete a ejecutarlo con estricta sujeción a los requisitos y condiciones estipuladas en los pliegos y en la oferta presentada.

Y para que así conste, firmo esta declaración responsable en a de 2020.

Identificación y firma