

PLEC DE PRESCRIPCIONS TÈCNIQUES

**SERVEI DE PRODUCCIÓ DE PRODUCTES TERAPÈUTICS CART EN SALA BLANCA,
SOTA CONDICIONS GMP PER AL SERVEI D'IMMUNOLOGIA DEL CENTRE DE
DIAGNÒSTIC BIOMÈDIC AMB DESTÍ A L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (HCB)**

EXP. 2024-13

1. OBJECTE I ABAST DEL CONTRACTE

1.1. Objecte del contracte:

Aquest expedient té per objecte el Servei de producció de productes terapèutics CART en sala blanca, sota condicions GMP per al Servei d'Immunologia pel Centre de Diagnòstic Biomèdic amb destí a l'Hospital Clínic de Barcelona (HCB), tot això per tal de donar compliment als requisits definits per l'Agència Espanyola del Medicament Productes Sanitaris (AEMPS).

El servei es prestarà en base als requisits de producció definits per l'AEMPS en relació amb les autoritzacions per als productes descrits en l'apartat anterior (estudis clínics, exempció hospitalària, usos compassius i futurs estudis) i en concret en relació a usos compassius sota l' "Assaig clínic sobre la utilització d'un CAR humanitzat dirigit contra la molècula BCMA (ARI-0002h) en pacients amb mieloma múltiple en recaiguda/refractaris al tractament amb inhibidors de proteasoma, immunomoduladors i anticossos anti-CD38" (EudraCT: 2019-001472-11), i futurs estudis amb el mateix producte intermedis.

Els serveis previstos a contractar són estimatius de l'HCB en el període que es contracte, podent ser objecte de modificació a l'alça o a la baixa, en funció de les necessitats del centre.

Denominació tècnica dels elements:

LOT	ARTICLE	DENOMINACIÓ GENÈRICA
1	1	Servei de producció de productes terapèutics CART en sala blanca, sota condicions GMP

2. DESCRIPCIÓ DEL SERVEI

L'objecte del present contracte és únicament el Servei de producció de productes terapèutics CART en sala blanca, sota condicions GMP per al Servei d'Immunologia pel Centre de Diagnòstic Biomèdic en el marc de l' "Assaig clínic sobre la utilització d'un CAR humanitzat dirigit contra la molècula BCMA (ARI-0002h) en pacients amb mieloma múltiple en recaiguda/refractaris al tractament amb inhibidors de proteasoma, immunomoduladors i anticossos anti-CD38" (EudraCT: 2019-001472-11), usos compassius i futurs estudis amb el mateix producte intermedis. Aquest servei comprèn la producció dels productes sense tenir en compte els fungibles associats ni la logística que hi va aparellada, així com els procediments i analítiques de control microbiològic ambiental i de superfícies.

Per la producció de CARTs cal utilitzar una Sala Blanca on processar el producte biològic i transformar-lo en terapèutic. Tenint en compte que les dues Sales Blanques habilitades per a la producció de CART, són la de l'Hospital Clínic de Barcelona (HCB) i la de la Clínica Universitària de Navarra (CUN), les úniques autoritzades per l'AEMPS per a l'execució dels projectes, per estar dotades de totes les condicions necessàries (instal·lacions, equipaments necessaris i imprescindibles per a l'execució del projecte (GMP)).

La necessitat de contractar la fabricació d'aquests productes ve determinada per la necessitat d'atendre el número de pacients que ho requereixin en el marc de usos compassius sota l' "Assaig clínic sobre la utilització d'un CAR humanitzat dirigit contra la molècula BCMA (ARI-0002h) en pacients amb mieloma múltiple en recaiguda/refractaris al tractament amb inhibidors de proteasoma, immunomoduladors i anticossos anti-CD38" (EudraCT: 2019-001472-11 i futurs estudis amb el mateix producte intermedis.

Per aquest motiu cal disposar de capacitat per a ambdues Sales Blanques per generar la quantitat de producte necessari per tractar els pacients que ho requereixin de diversos centres hospitalaris Espanyols.

La Sala blanca ha de complir tota la normativa corresponent i disposar de la acreditació necessària per les autoritats competents (AEMPS) en el moment de la seva producció, per la preparació de productes de teràpia cel·lular i en concret de cèl·lules Linfocits T diferenciats adults autòlegs de sang perifèrica expandits i translúcids mitjançant un vector Lentiviral així com complir amb la normativa per les normes de correcte fabricació (NCF) segons la Directiva 2003/94/CE i disposar de la certificació acreditativa.

La Sala Blanca ha d'oferir els següents aspectes:

- Instal·lacions que compleixin els requisits de classificació establerts per les GMP per a la fabricació de medicaments de teràpies avançades asèptiques (renovacions d'aire, nombre de partícules en suspensió, diferència de pressions, unitats formadores de colònies en funcionament, etc.).
- Equipaments degudament qualificats per dur a terme la producció de cèl·lules en condicions de grau clínic per ser aplicades a pacients: sistemes tancats de producció, cabines de flux laminar, aïllador, incubadors, microscopi, centrífuga, congelador de -80 °C i tanc de nitrogen líquid per la preservació de les cèl·lules.
- Assessorament i formació al personal investigador que durà a terme la producció, en els diferents aspectes referents a treballar sota compliment de les normes GMP (logística, documentació, vestimenta i higiene, producció, controls en procés i ambientals, etc.) per part del personal expert de la sala blanca sobre la qual es vol fer aquesta contractació. Per això, el personal que manipula les cèl·lules ha d'estar format específicament en teràpies cel·lulars; i hi ha de constar un director tècnic de la sala blanca, que és qui allibera el producte.
- Despeses administratives, vestuari especial per entrar a treballar en aquest espai i costos suplementaris relacionats amb aquestes gestions.

En aquestes condicions i per aquests projectes l'AEMPS ha autoritzat l'ús de la Sala Blanca de la CUN, centre objecte de la contractació.

2.1.1.Requeriments tècnics:

- Instal·lacions que compleixin en el moment de la licitació amb les normes de correcta fabricació (NCF), certificades per l'AEMPS per a l'obtenció i el processament de Limfòcits T diferenciats adults autòlegs de sang perifèrica expandits i transduïts mitjançant un vector Lentiviral, segons la Directiva 2003/94/CE. No s'acceptarà estar en vies de tramitació de qualsevol de les certificacions/acreditacions anteriorment esmentades. Cal presentar certificats/acreditacions esmentades.
- Disposar de l'autorització d'instal·lació per a la utilització confinada d'organismes de tipus 2, per treballar amb organismes modificats genèticament.
Es determinant que la sala disposi dels permisos adequats per a la producció de limfòcits T diferenciats adults autòlegs de sang perifèrica expandits i transduïts mitjançant un vector lentiviral (CAR T cells) per part del Servicio Navarro de Salud i que aquests permisos estiguin associats a l'estudi clínic aprovat per mieloma múltiple (PEI 19-106).

- Disposar del personal amb la formació adequada per a la supervisió dels aspectes de qualitat relacionats amb el funcionament de la sala i en l'alliberament del producte final.

3. PROCÉS D'EXECUCIÓ I ENCÀRREC

El procés de producció de les cèl·lules T comença per la separació de les Cèl·lules T procedents d'una afèresi autòloga, per posteriorment transduir/transfundir les cèl·lules T amb lentivirus codificant el receptor CAR ANTI-BCMA J22.9-h-BB i obtenir el producte final ARI0002h. Les cèl·lules finals s'han de congelar fins que el pacient estigui llest per rebre-les i, en el moment d'administració, les cèl·lules es descongelen i s'administren per infusió intravenosa.

El producte s'alliberarà en funció del compliment dels controls de qualitat i especificacions del producte final i pot estar disponible en un període màxim d'un mes des del moment inicial de la producció sempre que els compleixi.

4. RESPONSABILITATS

L'adjudicatari/fabricant es responsabilitza de:

- a) Estar autoritzat per les Autoritats Sanitàries competents en base al compliment de les Normes de Correcta Fabricació (NCF) per fabricar el producte, amb les característiques específiques en l'autorització de la AEMPS, abans de l'inici de l'assaig. S'haurà de facilitar el document acreditatiu de l'autorització.
- b) La fabricació fins l'especialitat acabada del producte, d'acord amb les especificacions del producte final autoritzat per l'AEMPS. Aquestes especificacions estan definides en la documentació que es va presentar a la AEMPS i que va avaluar i aprovar.
- c) Complir amb les NCF/GMP.
- d) L'HCB sol·licitarà al fabricant la fabricació dels lots necessaris i cadascun d'ells anirà documentat amb un certificat d'anàlisi, en el qual s'indicarà que el producte compleix amb totes les especificacions descrites en l'autorització de la AEMPS.
- e) No cedir, enviar o facilitar a cap tercer el producte ni part de la tasca que li hagi sigut confiada sense que l'HCB no l'hagi autoritzat expressament.
- f) Abstenir-se de qualsevol activitat que pugui afectar negativament a la qualitat del producte fabricat i analitzat per a HCB.
- g) Conservar i tenir a disposició de l'HCB, per tal que es pugui facilitar a les autoritats competents, si fos requerida, els protocols de producció així com les mostres de referència. Així mateix, l'adjudicatari disposarà de totes aquelles dades rellevants per tal d'avaluar la qualitat del producte en cas de reclamació o sospita de defecte.
- h) Facilitar a l'HCB tota la informació necessària per assumir la seva responsabilitat pel producte.
- i) Respectar els principis i directrius de les NCF de conformitat amb allò disposat a les Directives de la Unió Europea vigents en matèria de NCF i es sotmetrà a inspeccions que puguin portar a terme les autoritats sanitàries competents, d'acord amb les disposicions vigents.
- j) Una vegada el producte hagi sigut fabricat, s'acordarà entre l'adjudicatari i el centre receptor del producte el mètode d'entrega, concretant-se la data i hora. Els riscos associats amb el producte es transferiran en la data d'entrega efectiva del mateix, una vegada que aquest s'alliberi en el lloc establert, moment en el qual el producte es considerarà sota la responsabilitat de l'HCB o el centre receptor que correspongui. Aquesta entrega es formalitzarà mitjançant la signatura de l'albarà d'entrega pel responsable de cada centre infusor.
- k) Una vegada rebut el producte pel centre infusor, es confirmarà al fabricant si ho han rebut de conformitat o si existeix algun dany, defecte o altre problema relacionat amb el producte. El centre donarà la seva conformitat a la recepció en el termini màxim de 2 dies; si en aquest termini el centre no notifica l'exposat al fabricant, es considerarà que el producte ha sigut acceptat en ferm i el fabricant no respondrà dels danys, defectes o problemes que puguin sorgir posteriorment.

- l) Seran a càrrec de l'HCB els costos derivats de l'ús del producte (si escau).
- m) L'adjudicatari disposarà d'una pòlissa d'assegurança en vigor per quantia suficient per tal de cobrir les responsabilitats que puguin derivar-se del tractament amb el producte que li corresponguin.

S'estableixen específicament les obligacions tècniques que ha de complir l'adjudicatari a saber de :

- **Garantia de Qualitat:**
 - Disposar d'un sistema de qualitat centrat en el manteniment de la qualitat del producte d'acord a les GMP.
 - Disposar del certificat NCF vigent com a fabricant de partícules lentivirals.
 - Disposar d'un sistema de gestió d'incidències i comunicació amb clients.
 - Realitzar auto-inspeccions de forma regular i mantenir un pla aprovat de les mateixes.
 - Disposar d'un sistema de gestió de reclamacions.
 - Realitzar auditories periòdiques a les empreses subcontractades.
 - Permetre l'accés a l'HCB a les instal·lacions.
 - Comunicar les suplències o absències a l'HCB referents a l'estructura de la direcció tècnica.
 - Donar compliment a les normes GMP.
 - Comunicar amb temps les incidències a l'HCB relacionades a la producció o procés productiu.
 - Contestar les reclamacions amb un temps raonable.
 - Dictar el mode de complir amb les GMP.
- **Canvis:**
 - Informar per escrit de qualsevol canvi a les instal·lacions, equips i/o processos que afectin a la qualitat dels productes.
 - No realitzar cap canvi que afecti a les condicions del servei contractat o a la qualitat dels productes sense la autorització per escrit de l'HCB.
 - Comunicar qualsevol canvi sol·licitat per les autoritats sanitàries en temps suficient per implementar els canvis pertinents quan correspongui.
- **Confidencialitat:**
 - Ambdues parts es comprometen a mantenir en secret tota la informació i les dades subministrades per l'altra part i no revelaran aquesta informació a tercers part sense autorització prèvia i per escrit, exceptuant els requeriments fets per l'AEMPS i/o per requeriment judicial.
- **Control de Qualitat:**
 - Realitzar els controls de qualitat associats al producte.
 - Disposar d'un sistema de registre i comunicació d'OOS (resultats fora de les especificacions).
 - Disposar d'un sistema de gestió registre i localització de mostres de referència/retenció que pugui estar disponible a petició de l'HCB.
- **Qualificació d'equips instal·lacions i sistemes:**
 - Mantenir els equips, instal·lacions i sistemes qualificats d'acord a les GMP.
 - Subministrar informació a l'HCB de les qualificacions a petició d'aquests relatius equips, instal·lacions i sistemes que afecten a la validació i producció del producte.
- **Incidències:**
 - Disposar d'un adequat pla per manejar qualsevol desviació que succeeixi durant els seus processos, així com disposar de les accions correctives adequades.

- Qualsevol desviació ha de ser documentada i tractada adequadament per tots els departaments. La seva gestió ha de fer-se d'acord amb els procediments establerts.
 - Comunicar les incidències a l'HCB de forma immediata.
- Inspeccions / Auditories:
 - L'HCB podrà realitzar totes les comprovacions que cregui oportunes sobre els productes, dins de l'horari laboral normal i previ avis de 48h d'antelació.
 - L'empresa adjudicatària ha de permetre a l'HCB les inspeccions i auditories en les instal·lacions per la supervisió d'acord al compliment GMP, en la part que apliqui cada un, dins del horari laboral normal i previ avís de 15 dies. A més, s'enviarà a l'adjudicatari el pla d'auditoria, nom i qualificació de l'equip auditor almenys amb 7 dies d'antelació. L'adjudicatari pot recusar algun membre de l'equip auditor, per escrit justificatiu i com a màxim 24 hores després de que li sigui comunicat qui el forma.
 - L'empresa adjudicatària ha de respondre per escrit les observacions trobades per l'HCB en un termini màxim de 30 dies naturals després d'haver rebut l'informe d'auditoria.
 - L'HCB ha de respondre per escrit les observacions trobades per l'empresa adjudicatària en un termini màxim de 10 dies laborables després d'haver rebut l'informe d'auditoria.
 - Disposar de la documentació necessària per les possibles inspeccions que l'AEMPS pugui efectuar.
- Comunicació:
 - Comunicar les desviacions a l'HCB de forma immediata.
 - Comunicar a les empreses subcontractades que intervinguin en el procés de validació i/o producció del producte.
 - Ser responsables de la comunicació amb les autoritats sanitàries relatives a les Normes de Correcte Fabricació.
- Altres:
 - Implementació i seguiment d'un sistema de qualitat GMP.
 - Informar sobre canvis que es produeixin en la Direcció Tècnica de Qualitat i Gerència.
 - El servei no podrà ser subcontractat totalment ni parcial sense la prèvia autorització de l'HCB.

5. CONFIDENCIALITAT I PROPIETAT INDUSTRIAL

Per una banda, i pel que fa a la confidencialitat, qualsevol informació que l'adjudicatari rebi del PEI per a la realització del producte haurà de considerar-se confidencial i no podrà ser utilitzada o aplicada a finalitats diferents de les acordades. Ni les utilitzarà, directa o indirectament, per a la prestació de serveis a tercers o en benefici d'alguna persona o entitat diferents de les autoritzades.

L'adjudicatari així com els seus treballadors i tercers vinculats, mantindran la confidencialitat dels materials confidencials, declarant conèixer i acceptar la confidencialitat dels mateixos així com la titularitat dels drets de propietat intel·lectual i industrial. A aquests efectes, tindran la condició de materials confidencials els resultats o tecnologia del PEI subjectes a dret de propietat intel·lectual, així com tota la informació revelada de forma oral o en un mitjà tangible als quals el personal i els representats del fabricant tinguin accés durant el compliment de les seves obligacions o durant les negociacions precontractuals,

L'adjudicatari acorda prendre totes les precaucions que siguin raonables i almenys les mateixes que utilitza per tal de protegir la seva pròpia informació de domini privat i

secrets de valor, necessaris per tal d'assegurar que els materials confidencials es protegiran de conformitat amb les estipulacions.

L'adjudicatari és l'únic responsable per a qualsevol incomplir de dita clàusula per part del personal. Així mateix, el fabricant serà responsable del compliment de les obligacions de confidencialitat recollida en aquesta clàusula per part de tot el seu personal.

Per altra banda, el fabricant i els seus treballadors hauran de preservar plena confidencialitat sobre qualsevol fet, manifestació o circumstància referent al PEI de les que tinguin coneixement a conseqüència de la prestació dels serveis. Especialment es compromet a:

- a) Mantenir la plena confidencialitat sobre les actuacions realitzades, documentació, situació actual i qualsevol altra informació relativa al PEI.
- b) No utilitzar el nom, ni els símbols i signes distintius de les altres parts en la seva publicitat i en qualsevol comunicació a tercers, sense la prèvia autorització expressa i per escrit.

Qualsevol infracció d'aquesta clàusula atorgarà dret a percebre una indemnització en concepte de danys i perjudicis, inclosos els morals, podent iniciar aquelles accions que consideri oportunes per tal de fer-les efectives.

Les obligacions del fabricant de conformitat amb la present clàusula persistiran fins i tot una vegada finalitzada la prestació dels serveis i finalitzaran en allò referent a qualsevol dels materials confidencials en la data en la qual aquests siguin de domini públic sense culpa del fabricant o de qualsevol dels seus treballadors en la data en que s'autoritzi per escrit la revelació dels mateixos.

Per altra banda, i pel que fa a la propietat intel·lectual, cal indicar que tots els drets i/o per a: patents, invencions, descobriments, models d'utilitat i millores que siguin o no susceptibles de protecció per patent o registre, drets d'autor i drets afins, drets morals, drets de disseny, marques i marques de servei, noms d'empresa o comercials, noms de domini, drets de presentació, drets sobre el fons de comerç o a demandar per usurpació o competència deslleial, drets sobre base de dades codificades, informació confidencial, know-how, secrets comercials i altres drets de propietat intel·lectual en cada cas, estiguin registrats o no, i incloguin totes les sol·licituds (o drets per sol·licitar) i renovacions o ampliacions i rets per reclamar la prioritat, tals drets i tots els drets similars o equivalents o formes de protecció que subsisteixin o que subsistiran ara o en el futur en qualsevol part del món seran propietat de l'HCB.

Tot això sens perjudici dels drets que es reconeixin en virtut del contracte de subministrament dels productes fabricats en sala blanca per produir ARI0002h en cap cas podrà interpretar-se com un reconeixement a favor del fabricant/adjudicatari sobre els drets de propietat intel·lectual o altre dret de l'HCB.

6. TRANSPORT

El lentivirus i l'afèresis serà enviats a l'adjudicatari però el producte final haurà de ser lliurat directament al centre infusor destinatari (a càrrec del centre sol·licitant), tenint en compte les condicions de temperatura i de cadena de fred que el servei requereixi. El lliurament del producte final des de la recepció de l'afèresis s'estima en un termini de 30-60 dies laborables .

- El lliurament de qualsevol tipus de servei, a excepció dels dipòsits autoritzats al proveïdor, haurà de ser cursada per comanda oficial. No s'acceptaran lliuraments si no existeix la comanda corresponent, ni s'acceptarà el lliurament de més unitats de les sol·licitades a la comanda.
- El lliurament del servei es realitzarà en la data i lloc que s'indiqui per part del Servei.

- Per canvis organitzatius i/o logístics, l'Hospital Clínic de Barcelona, durant el contracte i pròrroques, podrà canviar la ubicació i horaris d'entrega del Servei acceptant explícitament el licitador que aquests canvis no suposaran en cap cas una modificació del preu d'adjudicació.
- Els incompliments dels lliuraments, totals o parcials, seran registrats i penalitzats conforme a Llei i a l'estipulat en les bases de la licitació.

7. CONDICIONS DE LLIURAMENT DELS SERVEIS

Cada comanda cursada s'haurà de subministrar complint els següents requeriments:

- Condicions dels Serveis lliurats:
 - Els Serveis hauran d'estar identificats individualment amb el NÚMERO D'ALBARÀ, NÚMERO DE COMANDA I PROVEÏDOR.
- Condicions de la documentació de lliurament:
 - El lliurament del Servei haurà d'anar acompanyat de l'albarà original i còpia. L'original es quedarà en poder del Servei, al proveïdor se li retornarà una còpia segellada amb la "CONFORMITAT LLEVAT EXAMEN".
 - A l'albarà valorat haurà de constar necessàriament les següents dades: El nostre número de codi intern de l'article, número de comanda, número d'albarà i número d'expedient; no acceptant aquells albarans i factures que no s'ajustin a l'especificat.

Barcelona, 02 de febrer de 2024

Dra. Aurea Mira
Directora del Centre de Diagnòstic
Biomèdic

ANNEX DE COMPLIMENTACIÓ OBLIGATÒRIA 1 PPT D'OFERTA TÈCNICA (ACO1_PPT_OT)

TÍTOL DE L'EXPEDIENT:

SERVEI DE PRODUCCIÓ DE PRODUCTES TERAPÈUTICS CART EN SALA BLANCA, SOTA CONDICIONS GMP PER AL SERVEI D'IMMUNOLOGIA DEL CENTRE DE
DIAGNÒSTIC BIOMÈDIC AMB DESTÍ A L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (HCB)

NÚMERO D'EXPEDIENT:

2024-13

LICITADOR I IDENTIFICACIÓ DE L'OFERTA:		DADES DEL SIGNANT		LLIURAMENT	
EMPRESA		NOM I COGNOMS		TERMINIS DE LLIURAMENT MAXIMS LICITACIÓ	TERMINIS LLIURAMENT OFERTAT LICITADOR
MAIL		CÀRREC		ORDINARI (dies laborables)	ORDINARI OFERTAT (dies laborables) (*)
		SIGNATURA I SEGELL			
		DATA			

IDENTIFICACIÓ ARTICLE LICITAT			IDENTIFICACIÓ ARTICLE OFERTAT LICITADOR		
LOT	ARTICLE	DENOMINACIÓ ARTICLE	DENOMINACIÓ ARTICLE LICITADOR	REFERÈNCIA ARTICLE (***)	UNITATS EN PRESENTACIÓ (**)
1	1	Servei de producció de productes terapèutics CART en sala blanca, sota condicions GMP per al Servei d'Immunologia pel Centre de Diagnòstic Biomèdic amb destí a l'Hospital Clínic de Barcelona (HCB)			

*Introduir els terminis d'entrega ordinari (part blanca)					
** S'ha d'indicar a la cel·la d' "unitats en presentació" el nombre d'unitats de l'envàs o presentació ofertada (mínima si hi ha més d'una referència) independentment de la unitat de mesura licitada. Aquestes unitats de l'envàs han de complir els requeriments tècnics d'unitats mínimes/màximes/aproximades de presentació requerides a la licitació.					
*** S'han de fer constar TOTES les referències que el proveïdor ofert a l'article licitat i que estaran disponibles en cas de resultar adjudicatari, a les mateixes condicions de la licitació/oferta. Si és necessari, es pot remetre a un document annex amb totes les referències ofertades a cada article.					
Presentació obligatòria d'aquest annex en un fitxer en suport informàtic al sobre d'oferta					
Si troba problemes de format per omplir en aquest fitxer la seva oferta o té dubtes al omplir-la , contacti amb el mail a sc@clinic.cat , per sol·licitar un fitxer corregit o aclariments.					