

PLEC DE PRESCRIPCIONS TÈCNIQUES

**SERVEI DE PRODUCCIÓ DE PARTÍCULES LENTIVIRALS DE TERCERA
GENERACIÓ AMB CERTIFICAT NCF PER AL SERVEI D'IMMUNOLOGIA DE
L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA**

EXP. 2025-105

1. OBJECTE I ABAST DEL CONTRACTE

1.1. Objecte del contracte:

Aquest expedient té per objecte el servei de producció de partícules lentivirals de tercera generació amb certificat de Normes de Correcta Fabricació (NCF) per al Servei d'Immunologia pel Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB) amb destí a l'Hospital Clínic de Barcelona (HCB), sota el compliment dels requisits definits per l'Agència Espanyola del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

El servei és molt necessari per generar el producte intermedi com són ambdues tipologies de les partícules lentivirals: LV_ARI_CD19 (A3B1)CD8CD137CD3z (CAR19ARIHCB001) i LV-ARI-BCMAh elements fonamentals per a la producció dels productes de immunoteràpia ARI-0003 i ARI-0002h destinat a pacients amb mieloma múltiple o limfoma resistent o refractària a tractament.

En afegit, cal realitzar la producció de MediaFill corresponent al procés de fabricació, entès com a la validació del procés asèptic de fabricació que ha de ser realitzat per normativa per cada operador cada sis mesos així com la generació d'un banc cel·lular de treball com a material de partida per a la producció de partícules lentivirals; ambdós aspectes aquests que són necessaris i part essencial en la producció de dites partícules i requerits per per l'Agència Espanyola del Medicament i 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).

Els serveis previstos a contractar són estimatius de l'HCB en el període que es contracta, 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	Producció lentivirus
	2	Producció MediaFill
	3	Banc cel·lular de treball (<i>Working Cell Bank</i>)

2. DESCRIPCIÓ DEL SERVEI

L'adjudicatari ha de disposar d'un centre de producció i validació de teràpies avançades, treballar sota estàndards de qualitat i disposar dels equips, sistemes i personal qualificat per poder realitzar les produccions de partícules lentivirals de tercera generació (tant per a la tipologia LV_ARI_CD19 (A3B1)CD8CD137CD3z (CAR19ARIHCB001) i LV-ARI-BCMAh elements fonamentals per a la producció dels productes de immunoteràpia ARI-0003 i ARI-0002h. Així mateix, ha de disposar de les condicions òptimes per realitzar la producció de MediaFill corresponent al procés de

fabricació així com la generació d'un banc cel·lular de treball com a material de partida per a la producció de partícules lentivirals; ambdós aspectes aquests que són necessaris i part essencial en la producció de dites partícules i requerits per l'AEMPS.

La sala blanca a on es duran a terme aquests serveis ha de complir tota la normativa corresponent i disposar de l'acreditació necessària per les autoritats competents (AEMPS) en el moment de dur a terme la fabricació dels vectors lentivirals.

Qualsevol canvi en el procés, espais, locals, equips, mètodes d'assaig, especificacions o qualsevol altre element que afecti directament l'activitat objecte de licitació, haurà de ser informat a CDB (HCB).

2.1.1.Requeriments tècnics:

- Disposar de personal amb la formació adequada per a poder realitzar la producció de partícules lentivirals (CD19 i/o hBCMA), de MediaFill semestral i de generació d'un banc cel·lular de treball.
- Disposar de certificació NCF (Normes de Correcta Fabricació) de la producció de partícules lentivirals de l'AEMPS. S'haurà d'aportar còpia del certificat NCF vigent i/o l'autorització de l'AEMPS, específiques per a medicaments de teràpies avançades.
- Generar un banc cel·lular de treball com a material de partida per a la producció de partícules lentivirals, incloent els controls de qualitat i cripreservació del material fins a la seva utilització o data de caducitat (3-6 anys).
- Disposar d'unes instal·lacions amb la classificació adient per portar a terme la producció de partícules pseudovirals i de Mediafill sota compliment de les NCF. Aquestes instal·lacions han de disposar d'un nivell de contenció 2, tenir la classificació adient, estar qualificades, disposar de sistemes de manteniment de la classificació validats, protocols de neteja i desinfecció validats i sistemes de gestió de residus.
- Instal·lacions que compleixin els requeriments de classificació establerts per la normativa de correcta fabricació (NCF) segons la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comissió de 15 de setembre de 2017 i disposar de la certificació acreditativa o autorització de l'AEMPS.
- Disposar de l'equipament necessari per portar a terme la producció de partícules pseudovirals sota el compliment de les NCF. L'equipament inclou: cabines de flux laminar, centrífugues, , microscopi, incubadors, congelador de -80°C, entre d'altres. Aquest equipament ha d'estar qualificat i/o calibrat sempre que sigui necessari.
- La instal·lació ha de disposar d'un sistema de qualitat per garantir que tots els processos es porten a terme seguint els protocols prèviament descrits i aprovats. I que qualsevol incidència, desviació o canvi que tinguin un impacte directe en la producció de partícules pseudolentivirals es documentarà i notificarà al facultatiu responsable del servei del CDB (HCB).
- Les instal·lacions han de ser idònies per a la producció de partícules pseudovirals sota compliment NCF.

- El procés es realitzarà en una sala de producció de grau A/B, qualificada.
- La producció de partícules lentivirals ha de disposar de les especificacions segons el IMPD corresponent.

2.1.2. Condicions Generals de servei:

- En el cas que es necessitin condicions especials de temperatura, l'adjudicatari ha de garantir que es realitzin els controls necessaris per assegurar que no s'ha trencat la cadena de fred (fins a l'alliberament del lot). En el cas que això passi, el contractista substituirà sense càrrec el servei que ha prestat. .
- Les dues parts es comprometen a mantenir la confidencialitat de tota la informació i dades subministrades per l'altra part, i no revelaran informació ni s'utilitzarà la informació proporcionada per a projectes associats a terceres parts, sense autorització prèvia i per escrit.
- Ambdues parts es comprometen a citar la contrapart en qualsevol comunicació o difusió oral o escrita com a part de l'equip productor de les partícules pseudovirals.
- L'adjudicatari haurà de subministrar la informació necessària que el centre sol·liciti per a la certificació de qualitat corresponents, ISO.

2.1.3. Responsabilitats tècniques

Obligacions tècniques que ha de complir l'adjudicatari en relació a:

- Garantia de Qualitat
 - Disposar d'un Sistema de Qualitat centrat en el manteniment de la qualitat del producte d'acord amb les NCF.
 - Disposar d'un sistema de gestió d'incidències i comunicació amb clients.
 - Realitzar auto-inspeccions de forma regular i mantenir un pla d'aprovació de les mateixes.
- Responsabilitats
 - 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.
 - Compliment de les normes NCF.
 - Comunicar en temps les incidències a l' HCB.
 - Contestar les reclamacions en temps raonable.
 - Dictar el mode de complir amb les NCF.
- Canvis
 - Establir un sistema que asseguri l'apropiat maneig dels canvis relacionats amb el procés d'acord a les NCF.
 - Informar per escrit de qualsevol canvi a les instal·lacions, equips i/o processos que pugui afectar a la qualitat dels productes.
 - No realitzar cap canvi que afecti a les condicions del servei contractat o a la qualitat dels productes (procés, locals, equips, mètodes d'assaig,

especificacions o en qualsevol altre element relacionat amb l'activitat subcontractada) sense l'autorització per escrit de l' HCB.

- Comunicar qualsevol canvi sol·licitat per les autoritats sanitàries en temps suficient per tal d'implementar els canvis pertinents quan correspongui.
- **Confidencialitat**
 - Ambdues parts es comprometen a mantenir en secret tota la informació i dades subministrades per l'altra part i no rebel·laran aquesta informació a terceres parts sense autorització prèvia i per escrit.
- **Personal**
 - Selecció i contractació del personal propi.
 - Formació del personal extern en NCF.
 - Assegurar que el personal extern de producció compleixi amb les NCF i els requisits de documentació necessaris.
 - Formació del personal sobre procediments de treball amb productes.
 - Documentació de totes les activitats de formació.
 - Formació continuada de personal propi i extern.
 - Disposar d'un procediment que identifiqui les principals funcions, defineixi rols i responsabilitats.
 - Disposar d'un Pla de Salut, higiene i vestuari del personal.
 - Disposar d'un Responsable Tècnic que vetlli pel compliment dels principis i directrius de les GMP d'acord amb la legislació vigent.
- **Instal·lacions**
 - Totes les instal·lacions utilitzades en les activitats contractades seran les adequades per a les activitats definides i conforme a les NCF.
 - Disposar d'un pla de neteja de les instal·lacions.
 - Disposar d'un pla de desratització, desinfecció i desinsectació de les instal·lacions.
 - Disposar d'un pla de manteniment en instal·lacions i assegurar, a través de registres que les activitats de manteniment no han generat un impacte advers en els processos.
- **Documentació**
 - Elaboració, manteniment i custòdia de documentació relacionada amb les seves activitats el temps fixat en el sistema de gestió documental.
 - Arxiu de la documentació d'acord amb les NCF vigents.
 - Complimentar els registres en temps i forma garantint la seva veracitat.
 - Assegurar la traçabilitat i veracitat en la documentació.
 - Documentar incidències i desviacions.
- **Producció**
 - Complir amb NCF.
 - Complir les condicions d'acondicionament i identificació. ~~acordades~~
 - Emmagatzematge de producte fins a la seva entrega.
- **Control de Qualitat**
 - Realitzar els següents controls de qualitat associats al producte:
 - Aspecte: solució aquosa
 - Esterilitat
 - Absència de micoplasma
 - Control d'endotoxina informatiu
 - Control microbiològic
 - Disposar d'un sistema de registre i comunicació de OOS.
 - Disposar d'un sistema de gestió de mostres de referència/retenció.

- Assegurar la custòdia de les mostres de referència/retenció durant el temps pertinent.
- Realitzar l'estudi d'estabilitat de les partícules lentivirals d'acord amb la petició de l'HCB i la retribució econòmica corresponent.
- **Reactius i materials**
 - Realitzar les compres de tots els materials i reactius necessaris per la producció.
 - Homologar tots els proveïdors de reactius, materials necessaris per a la producció.
 - Validació de processos.
 - Validació de tècniques analítiques sempre que es requereixi.
- **Qualificació d'equips i instal·lacions i sistemes**
 - Mantenir els equips, instal·lacions i sistemes qualificats d'acord a les NCF.
 - L'HCB podrà realitzar auditories del sistema per a verificar les qualificacions relatives als equips, instal·lacions i sistemes que intervinguin directament en la validació i producció del producte.
- **Subcontractació**
 - Sol·licitar autorització prèvia de qualsevol subcontractació relacionada amb les activitats contractades.
- **Incidències**
 - Disposar d'un adequat pla per a gestionar qualsevol desviació que succeeixi durant els 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 realitzar-se d'acord amb els procediments establerts.
 - Comunicar les incidències que tinguin un impacte directa amb la producció a l'HCB de forma immediata.
- **Inspeccions/auditories**
 - Permetre a l'HCB les inspeccions i auditories en les instal·lacions per a la supervisió de l'adequat compliment NCF (dins horari laboral i previ avís de 48h).
 - Contestar per escrit a les observacions detectades per l'HCB en un termini de 10 dies laborables després de rebre l'informe d'auditoria.
 - Permetre el lliure accés a les instal·lacions a l'HCB per a la realització de qualsevol auditoria o investigació que així ho requereixi, amb un preavís de 48h.
 - Permetre les auditories/inspeccions per part de l'agent contractant i per part de les autoritats competents en relació amb les activitats subcontractades.
 - Disposar en tot moment de la documentació necessària per a les possibles inspeccions que l'AEMPS pugui efectuar.
- **Comunicació**
 - Comunicar desviacions que tinguin un impacte directa amb la producció a l'HCB de forma immediata.
 - Comunicació amb les empreses subcontractades que intervinguin en el procés de validació i/o producció del producte.
 - Ser responsable de la comunicació amb les autoritats sanitàries relatives a les Normes de Correcta Fabricació.

Obligacions tècniques que son responsabilitat de l'HCB en relació a:

- **Garantia de Qualitat/responsabilitats**
 - Complir amb les NCF.
 - Contestar les reclamacions en temps raonable.

- Canvis
 - No realitzar cap canvi que afecti a les condicions del servei contractat ni de controls en procés o especificacions del producte final sense l'autorització per escrit de l'adjudicatari.
 - Comunicar qualsevol canvi sol·licitat per les autoritats sanitàries en temps suficient per implementar els canvis pertinents quan correspongui.
 - Comunicar qualsevol canvi del IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier).
- Confidencialitat
 - Ambdues parts es comprometen a mantenir en secret tota la informació i dades subministrades per l'altra part i no rebel·laran aquesta informació a terceres parts sense autorització prèvia i per escrit.
- Personal
 - Selecció i contractació del personal extern al adjudicatari.
 - Assistència a la formació continuada de l'adjudicatari.
- Documentació
 - Entrega d'una còpia del IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier).
 - Entrega de noves versions del IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) quan pateixi canvis.
 - Entrega inicial de les especificacions del producte acabat i productes intermitjos
 - Entrega de la documentació relativa a els plàsmids (incloent analítiques, informació de plàsmids, etc quan escaigui).
 - Entregar la documentació relativa als controls de qualitat que durà a terme l'HCB.
 - Entrega codificació de lot.
 - Proporcionar, si escau, les normes d'ús o indicacions especials específiques del producte.
- Responsabilitats:
 - Obtenir els permisos i documents acreditatius pertinents per a la utilització dels plàsmids.
 - Obtenir els permisos i documents acreditatius pertinents per a la utilització de les cèl·lules empaquetadores.
 - Entregar els resultats de les analítiques relatives a cada lot quan aquestes vagin a càrrec de l'HCB abans que el lot sigui alliberat.
- Producció
 - Produir i entregar a l'adjudicatari els plàsmids necessaris per a la fabricació de les partícules pseudovirals amb la qualitat i quantitat acordades.
- Control de Qualitat
 - Realitzar els controls de qualitat associats al producte relatives al títol viral, RCLs, P24, identitat, pH, DNA genòmic residual, DNA plasmídic residual, HCP, % d'agregats, BSA residual i virus adventicis.
- Reactius i materials
 - Fabricar i entregar plàsmids com a material de partida.
 - Aportar tota la informació relativa als plàsmids (seqüències, mapes, modificacions genètiques...) si fos requerit per les autoritats sanitàries.
 - Validació de tècniques analítiques sempre que es requereixi.
- Subcontractació
 - Aprovar la subcontractacions abans de la seva posada en marxa.
- Transport

- El transport dels plàsmids fins al domicili social de l'adjudicatari.
- El transport del producte final des del domicili social de l'adjudicatari.
- Aportar els medis materials i humans necessaris per a aquests transports.
- Inspeccions/auditories
 - Podrà realitzar en les instal·lacions de l'adjudicatari totes les comprovacions que cregui oportunes sobre els productes, dins de l'horari laboral i amb un preavís de 48h d'antelació.
 - Respondre per escrit a les observacions indicades per l'adjudicatari en un termini de 10 dies laborables després de rebre l'informe d'auditoria.
- Comunicació
 - Comunicar les desviacions detectades en el producte fins a la seva aprovació.
 - Comunicar immediatament qualsevol canvi relatiu al IMPD/PEI que afecti a la fabricació i control del producte.

3. TERMINI I LLOC DE LLIURAMENT

El servei prestat objecte del present contracte haurà de ser lliurat directament al personal del Servei d'Immunologia del Centre de Diagnòstic Biomèdic. Cal tenir en compte que el terminis de lliurement son: mediafills (sis setmanes) i lots de lentivirus (set setmanes).

- 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 a la comanda.
- Per canvis organitzatius i/o logístics, l'Hospital Clínic de Barcelona, durant el contracte i pròrrogues, 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

4. 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,

Dr. Miguel Ángel Benítez
Gerent 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 PARTÍCULES LENTIVIRALS DE TERCERA GENERACIÓ AMB CERTIFICAT NCF PER AL SERVEI D'IMMUNOLOGIA DE L'HCB

NÚMERO D'EXPEDIENT:

2025-105

LICITADOR I IDENTIFICACIÓ DE L'OFERTA:			DADES DEL SIGNANT		LLIURAMENT	
EMPRESA			NOM I COGNOMS		TERMINIS DE LLIURAMENT MÀXIMS LICITACIÓ	TERMINIS LLIURAMENT OFERTAT LICITADOR
MAIL			CÀRREC		ORDINARI	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 lentivirus			
	2	Servei de producció de Mediafill			
	3	Banc cel·lular de treball (Working Cell Bank)			

*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 ofertat 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.