

PLEC DE PRESCRIPCIONS TÈCNIQUES (PPT)

ACORD MARC PER A L'HOMOLOGACIÓ DELS OPERADORS ECONÒMICS QUE PODEN OFERIR SERVEIS RELATIUS A LA VALIDACIÓ I PRODUCCIÓ DE CÈL·LULES ARI-007 EN SALA BLANCA, SOTA CONDICIONS GMP I SERVEI D'AFÈRESI, EN FUNCIÓ DE LES NECESSITATS, DE LA UNITAT D'ONCOIMMUNOTERÀPIA DE LA FUNDACIÓ DE RECERCA CLINIC BARCELONA – INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (FRCB-IDIBAPS).

Projecte ICI25/00043 finançat per l'Institut de Salut Carles III (ISCIII) i cofinançat per la Unió Europea.

Projecte LCF/PR/HR25/52450026 (HR25-00662) finançat per "Fundació La Caixa". The project leading to these results has received funding from "la Caixa" Foundation under the project code LCF/PR/HR25/52450026 (HR25-00662).

EXPEDIENT F26.018NSCHAM

1.- OBJECTE DE CONTRACTACIÓ

L'objecte de la present contractació és l'homologació de l'operador econòmic que pot oferir el Servei de Producció del producte terapèutic CAR-T ARI-007 a Sala Blanca, sota condicions GMP, i un servei d'afèresi pels projectes mencionats, en funció de les necessitats, de la Unitat d'Oncol·lunoteràpia per a projectes de projectes de recerca en teràpies avançades.

El fet que l'ús de les sales blanques sigui imprescindible per al desenvolupament del projecte al qual s'adscriu el servei, que el seu ús no sigui planificable en estar condicionat a l'efectiu reclutament de pacients específics, i que la capacitat de les sales blanques sigui limitada, fan que s'hagin d'homologar a un màxim d'una (1) sala blanca per fer la producció de les cèl·lules.

L'objectiu de l'estudi en el qual s'emmarca la contractació és valorar la seguretat i l'eficàcia de les cèl·lules CAR-T ARI-007 en pacients amb leucèmia limfoblàstica aguda de tipus T i leucèmia aguda mieloblàstica CD7+ amb recaiguda o refractària, distribuït en 1 lot amb 2 sublots que es distingeixen aquestes dues fases:

-Fase 1: Validació de la producció de cèl·lules (30 produccions).

-Fase 2: Producció de cèl·lules CAR-T ARI-007, una vegada obtinguda l'autorització per part de la AEMPS (27 produccions estimades).

Sublot 1: Servei de Producció del producte terapèutic CAR-T ARI-007 a Sala Blanca, sota condicions GMP, en funció de les necessitats. (30 produccions estimades)

Sublot 2: Servei d'afèresi, en funció de les necessitats. (27 afèresi estimades)

2. OBJECTIU I IDONEÏTAT DE LA CONTRACTACIÓ

L'**objectiu** d'aquesta contractació és valorar la seguretat i l'eficàcia de les cèl·lules CAR-T ARI-007 en pacients amb leucèmia limfoblàstica aguda de tipus T i leucèmia aguda mieloblàstica CD7+ amb recaiguda o refractària i un servei d'afèresi pel mateix projecte.

La **idoneïtat de la contractació** ve habilitada pels objectius fundacionals de la Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, atès que els seus objectius fundacionals són el desenvolupament, la promoció, la gestió i la difusió de la recerca i innovació en l'àmbit de les ciències biomèdiques, especialment orientada a l'activitat de recerca bàsica, translacional i clínica en el si del Consorci Hospital Clínic de Barcelona i en tots els àmbits on l'Hospital desplegui la seva activitat bé per si mateix o juntament amb altres entitats, també en tot el que fa referència a la UB; sent les seves finalitats: (i) el Contribuir des de la recerca i innovació, al desenvolupament de solucions per a la millora de la salut en les diverses especialitats de les ciències de la salut; (ii) Generar coneixement científic; i (iii) Transmetre a la societat els avenços científics i valoritzar-los.

El fet que el contracte tingui com a objectiu aportar recursos necessaris per al desenvolupament de la línia de recerca indicada en aquest apartat motiva la seva idoneïtat, de tal manera que se satisfacin, de forma directa, clara i proporcional, les necessitats que s'especifiquen en el tercer punt d'aquest plec.

3. DESCRIPCIÓ DETALLADA DE L'ACTIVITAT QUE ES PRETÉN CONTRACTAR

❖ SUBLOT 1: Servei de Producció del producte terapèutic CAR-T ARI-007 a Sala Blanca, sota condicions GMP

Per a aquest projecte és necessària la utilització d'una (1) Sala Blanca on processar el producte biològic i transformar-lo en terapèutic. En base a una estimació regulatòria, epidemiològica, i a criteris de viabilitat operativa, hem decidit establir en tres (3) el nombre de validacions i en vint i set (27) el nombre de pacients tractats amb cèl·lules CAR-T ARI-007. Per això, aquest òrgan de contractació considera necessari homologar la Sala Blanca de l'Hospital Clínic de Barcelona (HCB) habilitada per a la producció de CAR-T ARI-007 i autoritzada per l'AEMPS per a l'execució de projectes amb productes ARI, per estar dotada de totes les condicions necessàries (instal·lacions, equipaments necessaris i imprescindibles per a l'execució del projecte, GMP). La necessitat de contractar la sala blanca es deu a la seva capacitat per fabricar un nombre determinat de producte terapèutic, en relació amb la quantitat de pacients (27) que es preveu reclutar en 2 centres (Hospital Clínic de Barcelona i Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona). La Sala Blanca autoritzada per l'AEMPS per fabricar el producte és:

- La Sala Blanca de l'Hospital Clínic de Barcelona (HCB).

La Sala Blanca on es durà a terme el corresponent assaig clínic, ha de complir totes les normatives corresponents i disposar de l'acreditació necessària per a les autoritats competents (AEMPS) en el moment de dur a terme l'estudi. Per a aquest projecte, la Sala Blanca s'ha hagut d'acreditar per l'Agència Espanyola del medicament (AEMPS) per a la preparació de productes de teràpia cel·lular i en concret de cèl·lules Limfòcits T diferenciats adults autòlegs de sang perifèrica expandits i transduïts mitjançant un

vector Lentiviral així com complir amb la normativa per a les normes de correcta fabricació (NCF) segons la Directiva 2003/94/CE i disposar de la certificació acreditativa.

L'assaig clínic requereix que la contractació de Sala Blanca ofereixi els següents aspectes:

- Instal·lacions que compleixin els requeriments de classificació establerts per la 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 realitzar aquesta contractació. Per això el personal que manipula les cèl·lules ha d'estar format específicament en teràpies cel·lulars; i ha de constar d'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.

Queda exclòs del contracte tot el material fungible de partida directament implicat en el procés, així com els procediments i analítiques de control microbiològic ambiental i de superfícies.

El nombre de processos a realitzar és aproximadament de 30 (3 validacions inclosas) amb leucèmia aguda CD7+ (leucèmia aguda limfoblàstica i leucèmia aguda mieloblàstica) recidivant/refractària.

❖ SUBLOT 2: Servei d'afèresi

Amb la realització del referit objecte contractual, l'òrgan de contractació pretén cobrir les següents necessitats i/o funcionalitats:

- Inclusió durant 24 mesos, de 27 pacients, en funció de les necessitats de l'estudi.
- Execució del servei per poder desenvolupar el projecte "ARI-007, a CART anti-CD7 for patients with relapsed-refractory acute leukemia CD7+".

Objecte i abast:

Per a l'execució del projecte es pretén la realització d'Afèresi Terapèutica per a l'obtenció de limfòcits humans de sang perifèrica de pacients amb la malaltia de leucèmia aguda CD7+ (n=27). Es realitzarà una sessió per pacient per obtenir una quantitat adequada de limfòcits per la preparació de l'ARI-007. Les sessions d'afèresi s'hauran de realitzar d'acord amb la programació disponible de les Sales Blanques contractades per aquest estudi per a la preparació i producció del producte terapèutic. Les afèresis

s'hauran de realitzar a l'Hospital Clínic de Barcelona, al Departament d'Hemoteràpia i Hemostàsia, i lliurar en fresc i al matí per iniciar el procés de preparació del producte terapèutic.

4. REQUISITS I OBLIGACIONS ESSENCIALS DELS EMPRESARIS

❖ SUBLOT 1: Servei de Producció del producte terapèutic CAR-T ARI-007 a Sala Blanca, sota condicions GMP

- a) 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 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 citades.
Cal presentar certificats/acreditacions citades.
- b) Disposar de l'autorització d'instal·lació per a la utilització confinada d'organismes de tipus 2, per treballar amb organismes modificats genèticament.

És 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 de l'agència catalana del medicament i que aquests permisos estiguin associats a l'estudi clínic aprovat per mieloma múltiple (PEI 19-106) i per leucèmia limfoblàstica aguda CD19 + resistent o refractària al Tractament (PEI 16-187).

- c) Disponibilitat 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.

OBLIGACIONS ESPECÍFIQUES:

Ha de comptar amb:

Laboratori GMP, amb àrea de Teràpia Cel·lular

Servei de Microbiologia

Laboratori de Biologia Cel·lular

Unitat de citometria

Kit de immunoselecció CD7+ a gran escala

❖ SUBLOT 2: Servei d'afèresi

El centre ha de disposar de l'acreditació de "Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (Europe) and European Group for Blood and Marrow Transplantation (JACIE)".

La unitat d'afèresi ha d'estar integrada en un Departament d'Hemoteràpia i Hemostàsia i un metge de la unitat ha de supervisar tots els procediments d'assistència tècnica realitzats als pacients. El personal d'infermeria ha d'estar entrenat al camp. L'elegibilitat d'un donant per a leucoafèresi, ha d'incloure una

avaluació d'afèresi de l'historial mèdic del donant, examen físic, revisió de medicaments, al·lèrgies i dades de laboratori i una avaluació de les venes perifèriques. Per assegurar la inclusió d'un nombre màxim de candidats, el centre haurà de disposar d'ecògrafs que permetin identificar venes profundes i així evitar excloure candidats. El pacient acudirà a la unitat de forma ambulatoria i el procediment haurà de realitzar-se de dilluns a divendres en horari matutí per a posteriorment poder rebre el producte d'afèresi en el laboratori abans de les 15h.

Després d'una esterilització adequada de la pell, cada braç rep una punció venosa per a l'accés vascular a través de les venes perifèriques, com la vena antecubital, que es pot obtenir amb una agulla de calibre 16 (o més gran). S'haurà de realitzar ecografia per guiar la col·locació d'accessos venosos perifèrics per a afèresi que evitin la col·locació de catèters venosos centrals.

S'ha d'utilitzar un separador cel·lular (Amicus®, Fresenius Kabi o similar) que garanteixi que la contaminació plaquetària del producte sigui mínima. La recol·lecció de les cèl·lules mononucleades per afèresi s'ha de realitzar mitjançant un separador cel·lular que utilitzi un sistema d'elutriació per concentrar les cèl·lules mononucleades i retornar les plaquetes al pacient. Com a resultat el producte ha de contenir una quantitat de plaquetes inferior a $0,5 \times 10^{10}$. La centrifugació de flux continu en el procediment s'ha de realitzar en un sistema de circuit tancat amb flux continu per a extracció.

El centre ha de tenir una localització molt propera del centre d'afèresi del laboratori que obviï la necessitat de transport extern de les cèl·lules recollides per mantenir el màxim la viabilitat del producte d'afèresi. La recollida a la Unitat d'Afèresi ha d'arribar per tant al laboratori en el mínim temps possible per evitar la degradació de la mostra fresca, per la qual cosa s'ha d'evitar el transport extern de la mateixa.

El centre d'afèresi ha de tenir experiència prèvia en recollida de cèl·lules mononucleades en pacients no mobilitzats per a teràpia cel·lular.

El laboratori adjudicatari ha de seguir normes de qualitat amb bones pràctiques.

L'oferta que presenti l'empresa licitadora haurà d'abastar la totalitat de les activitats i funcions especificades en el present plec i en el Plec de Clàusules Administratives Particulars, essent totes elles obligatòries per a l'admissió de les propostes.

L'absència d'alguna d'aquestes característiques serà motiu d'exclusió del licitador que no acrediti tenir-les.

5. PROCÉS D'EXECUCIÓ I ENCÀRREC

❖ **SUBLOT 1: Servei de Producció del producte terapèutic CAR-T ARI-007 a Sala Blanca, sota condicions GMP**

Hem desenvolupat un nou producte de cèl·lules CAR-T, ARI-007, dirigit contra CD7.

El procés de producció comença amb la separació de cèl·lules T CD7- a partir d'una afèresi autòloga a la qual se sotmet a immunoselecció CD7+. Es recull la fracció negativa que es cotransdueix amb el vectors lentiviral codificant per al receptor CAR anti-CD7. Aquesta estratègia ha estat validada preclínicament

com a òptima per evitar el fratricidi dels CARTs i per evitar la contaminació de cèl·lules leucèmiques CD7+ i ser capaç d'eradicar neoplàsies de cèl·lules CD7+.

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 descongela i s'administren per infusió intravenosa.

❖ **SUBLOT 2: Servei d'afèresi**

- L'obtenció efectiva de limfòcits viables (n=27). Els limfòcits hauran de ser viables (>80% viabilitat) en el moment del lliurament del mateix a la Sala Blanca on es realitzarà la preparació del producte terapèutic.
- L'obtenció d'una quantitat mínima de limfòcits per a preparació del producte terapèutic ($0.2-3 \times 10^6$), sense la qual no s'entendrà realitzat el servei.
- El lliurament dels limfòcits a la Sala Blanca contractada en els temps que s'indiquen en aquest PPT.
- L'obtenció del servei en temps i forma per poder executar el projecte de recerca al qual s'adscriu aquest servei.
- Només es tindrà dret a l'abonament dels preus unitaris si s'ha realitzat efectivament cada Servei, d'acord amb els objectius marcats en aquest apartat, i les condicions definides en aquest PPT, previ vistiplau de l'investigador principal responsable del Contracte en FRCB-IDIBAPS.
- L'empresa contractista disposarà dels suficients mitjans tècnics, materials qualitius i personals per desenvolupar les tasques objecte d'aquest Contracte, i haurà de donar suport a l'investigador en la publicació dels resultats de l'estudi.
- Termini de lliurament de la prestació: mínim un procediment setmanal.
- Condicions mínimes exigibles sobre la qualitat de la prestació: >80% viabilitat i la quantitat mínima de cèl·lules.
- Qualitat dels resultats o del Servei: >80% viabilitat i la quantitat mínima de cèl·lules.
- Les quantitats especificades de pacients són orientatives, estant supeditades a les necessitats de Fundació.
- Disponibilitat de suport tècnic especialitzat per a consultes i assessorament.

6. CONDICIONS MÍNIMES COMPLEMENTÀRIES QUE S'EXIGEIXEN

6.1. Els licitadors hauran de presentar oferta a la totalitat del servei, però desglossaran en la seva oferta cadascun dels ítems que la componen, amb especificació de terminis.

6.2. Tots els serveis oferts hauran de complir amb els requeriments tècnics i de qualitat expressament exigits per la normativa nacional i internacional.

6.3. Realització de la prestació del servei: el personal encarregat de la realització del servei comptarà amb la formació i experiència adequada per a la realització dels serveis objecte del present contracte.

6.4. El servei ha de quedar garantit de manera que els possibles errors tècnics produïts durant l'obtenció de resultats seran esmenats, per part del proveïdor, sense cost addicional i en el menor temps possible. L'incompliment d'aquest requisit generarà penalitzacions per a l'adjudicatari.

6.5. L'empresa contractista, en relació amb les dades personals a les quals tingui accés en ocasió del contracte, s'obliga al compliment de tot allò que estableix la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de

protecció de dades personals i garantia dels drets digitals, a la normativa de desenvolupament i al que estableix el Reglament (UE) 2016/679, del Parlament Europeu i del Consell, de 27 d'abril de 2016, relatiu a la protecció de les persones físiques pel que fa al tractament de dades personals i a la lliure circulació d'aquestes dades i pel qual es deroga la Directiva 95/46/CE, i haurà de signar el contracte d'encarregat de tractament que li proporcioni FRCB-IDIBAPS.

La transferència de dades i resultats haurà de garantir les normes de protecció de dades personals i garantia dels drets digitals, per a la qual cosa l'adjudicatari s'obliga a disposar d'un sistema de comunicacions online que asseguri la confidencialitat d'aquests. La transmissió de dades de caràcter personal a través de xarxes públiques o xarxes sense fil de comunicacions electròniques es realitzarà xifrant aquestes dades o bé utilitzant qualsevol altre mecanisme que garanteixi que la informació no sigui intel·ligible ni manipulada per tercers.

6.6. La documentació i la informació que es desprengui o a la qual es tanga accés en ocasió de l'execució de les prestacions objecte d'aquest contracte i que correspon a l'entitat contractant responsable del tractament de dades personals, té caràcter confidencial i no podrà ser objecte de reproducció total o parcial per cap mitjà o suport. Per tant, no es podrà fer ni tractament ni edició informàtica, ni transmissió a tercers fora de l'estricta àmbit de l'execució directa del contracte.

6.7. FRCB-IDIBAPS haurà de rebre l'última factura com a màxim un (1) mes després de la finalització de l'últim servei. A efectes de facturació és imprescindible que es faci constar a les factures la referència de l'expedient. El pagament de les factures requerirà el vistiplau de l'investigador principal.

7. DRETS DE LES PARTS

Més enllà dels drets i obligacions de les parts establerts en el PCAP, la prestació del servei no generarà cap dret per a l'adjudicatari en relació amb la propietat intel·lectual dels resultats científics que generi l'execució del contracte. FRCB-IDIBAPS serà el titular dels drets de propietat intel·lectual de qualsevol dada o informació que es generi com a conseqüència del servei.

Qualsevol menció per l'adjudicatari de la marca FRCB-IDIBAPS haurà de disposar prèviament d'acord formal per part de FRCB-IDIBAPS.

Dr. Alvaro Urbano Ispizua
IP Responsable del contracte

Dr. Jordi Esteve
IP Responsable del contracte

ANNEX 1 PPT

DECLARACIÓ RESPONSABLE ACREDITATIVA DELS REQUERIMENTS

TÈCNICS ESSENCIALS ESTABLERTS AL PPT

EXP. F2 6.018NSCHAM

El/La Sr./Sra _____, amb NIF núm. _____, en el seu propi nom i en representació de l'empresa a la qual representa,

DECLARA

Que coneix i compleix estrictament les condicions i requisits essencials que s'exigeixen en el Plec de Prescripcions Tècniques (PPT), per poder participar en el procediment de l'adjudicació del contracte " _____", i es compromet a executar-lo amb estricta subjecció als requisits i condicions estipulades en els plecs i en l'oferta presentada.

I perquè així consti, firmo aquesta declaració responsable en _____ a _____ de _____.

Identificació i signatura