

PLIEGO DE BASES TÉCNICAS PARA EL SUMINISTRO DE TRES SISTEMAS DE PROCESAMIENTO CELULAR CERRADOS EN CONDICIONES GMP, UN ELECTROPORADOR Y UN SEPARADOR CELULAR (SORTER) EN CONDICIONES DE ESTERILIDAD EN EL CENTRO VASCO DE TRANSFUSION Y TEJIDOS HUMANOS

1. OBJETO

El presente contrato tiene por objeto la contratación del suministro, instalación, puesta en marcha y cualificación de TRES (3) sistemas cerrados, automatizados, de selección, cultivo y transformación genética de células humanas en condiciones GMP (Good Manufacturing Practices /normas de correcta fabricación de medicamentos) (DOS (2) CliniMACS Plus y UN (1) CliniMACS Prodigy), un electroporador de la plataforma de procesamiento celular CliniMACS Prodigy y un separador celular en condiciones de esterilidad (MACSQuant® Tyto® Cell Sorter) , en las instalaciones del Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos (en adelante CVTTH), de conformidad con las condiciones que se recogen en el presente Pliego.

2. NECESIDAD DEL SUMINISTRO

La necesidad a satisfacer mediante el presente contrato es la adquisición de una plataforma flexible, automática, exclusiva y cerrada que, permite la separación de cualquier tipo de célula desde la fuente biológica primaria de obtención hasta la formulación del producto final, pasando por el cultivo automatizado de las células a procesar, así como de aquellos procedimientos especiales de separación que serán diseñados a demanda del investigador. El objetivo de este equipamiento es proveer al CVTTH de herramientas para el desarrollo de Ensayos Clínicos en áreas de Inmunoterapia contra el Cáncer, tratamiento de Enfermedades Autoinmunes y aplicaciones en Medicina Regenerativa.

3. VALOR ESTIMADO DEL EXPEDIENTE

El valor estimado del presente expediente es:

Presupuesto máximo	662.000,00 €
Presupuesto SIN IVA	662.000,00 €
Valor estimado del expediente sin IVA	662.000,00 €

4. CARACTERÍSTICAS Y REQUISITOS TÉCNICOS

El sistema CliniMACS Prodigy tendrá las siguientes características técnicas:

Lavado celular. Disponibilidad de diferentes programas de lavado, mediante centrifugación continua o discontinua en cámara de temperatura controlada y reducción de volumen

Separación en gradiente de densidad. Separación tangencial de buffy-coat sanguíneo, de cada uno de los componentes de la sangre (plasma, leucocitos, eritrocitos)

Obtención de las células CAR-T, CAR-NK y tecnología MACS (Magnetic Activated Cell Sorting, en adelante MACS). Equipo de procesamiento celular (selección, activación, transducción, expansión y formulación de producto celular final) automatizado con marcado CE, que permita la obtención de células CAR-T y CAR-NK, mediante un protocolo validado y aprobado por los Ensayos Clínicos en desarrollo en la actualidad.

Separación celular y tecnología MACS. Protocolos automatizados de enriquecimiento y depleción basados en tecnología MACS. Separación automática Multi-Step con uno o más anticuerpos monoclonales.

Cultivo celular. El sistema CliniMACS Prodigy debe incorporar una cámara Centricult que permita el cultivo automatizado (feeding & harvesting) de células adherentes/no adherentes, en atmosfera enriquecida y regulada de aire medicinal y CO₂, con múltiples puertos de entrada para la adición de diferentes medios y/o citoquinas. La cámara Centricult del equipo CliniMACS Prodigy debe permitir el examen visual de las células separadas y en cultivo gracias al microscopio integrado en el sistema.

Protocolos Especiales. El sistema incorpora un software con procesos para el aislamiento, fórmula final y cultivo de células a seleccionar con anticuerpos especiales (protocolos in-house) desarrollados por Miltenyi Biotec GmbH y la personalización de protocolos de clientes a demanda. Adicionalmente, el sistema permite el diseño de protocolos de cultivo de larga duración, procesos complejos de diferenciación y de carga de antígenos específicos (p.ej. péptidos sintéticos tumorales).

Formulación del producto final. El sistema permite el ajuste de volumen final, la re suspensión de las células en el medio deseado (p.ej. solución de congelación), y la transferencia a contenedor final o bolsa de crio preservación.

Especificaciones técnicas:

- Unidad de Separación Celular: columnas de separación
- Unidad de mezcla de gases para N₂, CO₂ y Aire comprimido
- Control Temperatura 4–38 °C
- Centrífuga desechable, hasta 400×g
- Cámara para la detección por sistema de capas
- Cámara de acceso a microscopio
- Fluídica: Válvulas y sistema roller-pump

- Sensores de presión, de líquidos y de temperatura
- Capaz de procesar un volumen celular de partida desde 100 mL a 50 L, dependiendo del procedimiento
- Lector de Código de Barras tecnología LED
- Sellador de tubos manual incluido
- Software con procesos establecidos y programas personalizables
- Equipado con 6 ganchos para bolsas de hasta 3 L
- 4 Puertos USB-2.0
- Pantalla TFT táctil 8.4"

Además, se incluirán los siguientes softwares:

- software para CAR-NK
- software para CAR-T

El electroporador tendrá las siguientes características técnicas:

- Compatibilidad absoluta con el CliniMACS Prodigy
- Integración con el sistema CliniMACS Prodigy permitiendo procesos de fabricación de células complejos en un sistema cerrado
- Parametrización total; voltaje, duración y modulación del pulso con ajustes individual
- Marcaje GMP del instrumento, set de tubos y tampón
- Capacidad de electroporar concentraciones de 2×10^7 células/ml en 30 minutos, permitiendo electroporar grandes números de células $> 10^{10}$ células
- Capaz de procesar 50ml en 30 minutos. Permitiendo mayores y menores volúmenes
- Escalable: escalado fácil y coste efectivo con el adaptador de cubetas
- Cubetas de 2mm y de 4mm para trabajar con la mayoría de las células eucariotas
- Mezclado de células y ácidos nucleicos directo antes del pulso para reducir riesgo de degradación del ácido nucleico y reduciendo la cantidad necesaria
- Preparación y proceso guiados por el sistema Prodigy

Los dos sistemas **CliniMACS Plus** tendrán las siguientes características técnicas:

El sistema CliniMACS® Plus automatiza la separación celular para el enriquecimiento a escala clínica de las células objetivo o el agotamiento de las células no deseadas de los productos sanguíneos. La separación celular ocurre en un sistema funcionalmente cerrado

y estéril. Un conjunto de tubos de un solo uso con su columna de separación integrada permite que el instrumento separe las células objetivo de las células no deseadas y recolecte las fracciones en diferentes bolsas.

Las separaciones a escala clínica están disponibles para una variedad de células, incluidas las células madre hematopoyéticas, los monocitos, las CD, las células NK, las células B y los subconjuntos de células T. Las aplicaciones están disponibles para respaldar los desarrollos terapéuticos en los campos de la medicina regenerativa, la inmunoterapia adoptiva y la ingeniería de injertos.

Los protocolos optimizados para el enriquecimiento y el agotamiento de células automatizados combinan la reproducibilidad con la facilidad de uso. El resultado es una alta pureza celular y un excelente rendimiento.

Especificaciones técnicas:

El sistema CliniMACS ofrece una base modular flexible y versátil para la selección de células para uso clínico y para investigación. Actualmente están disponibles los siguientes productos con marcado CE para uso clínico:

Reactivo CliniMACS CD34
Reactivo CliniMACS CD3
Reactivo CliniMACS CD56
Reactivo CliniMACS AntiBiotina
Reactivo CliniMACS CD14
Reactivo CliniMACS CD133
Reactivo CliniMACS CD19
Reactivo CliniMACS CD25
Reactivo CliniMACS CD8
Reactivo CliniMACS CD4
Reactivo CliniMACS BDCA-1
Reactivo CliniMACS BDCA-4
Reactivo CliniMACS Citokine Capture System

El Sistema CliniMACS PLUS es la base sobre la que se realizan las separaciones celulares, constando de un microprocesador acoplado a una bomba peristáltica, con 11 válvulas de pinza y un imán. Para realizar las selecciones se precisa el uso de un Kit desechable, apirogénico, estéril y de un solo uso, que consta de un set de tubos (por donde circula la sangre), PBS (como diluyente) y un vial de Reactivo p.ej. Anti-CD34 (anticuerpo).

El **MACSQuant® Tyto®** es separador celular de nueva generación clasificador de células equipado con 3 láseres, lo que permite obtener 10 parámetros celulares. Una característica única del instrumento es el hecho de que el proceso de separación celular tiene lugar exclusivamente dentro del MACSQuant Cartucho Tyto. El cartucho proporciona un solo uso, sistema desechable y totalmente cerrado, eliminando el riesgo de contaminación de la muestra y arrastre.

El sistema **MACSQuant® Tyto® Cell Sorter** tendrá las siguientes características técnicas:

- El Equipo consta de **3 láseres o líneas de excitación**, todos ellos de estado sólido,

refrigerados por aire y de alineamiento fijo, en las siguientes configuraciones: Violeta (405nm, 100 mW), Azul (488nm, 100 mW), Rojo (638nm, 100 mW). La gran potencia de estos láseres permite la identificación de fluorocromos de bajo rendimiento cuántico, lo cual mejora notablemente su capacidad de sorting.

- Detectores: el Equipo **cuenta con doce detectores** lo que permite analizar simultáneamente hasta 10 parámetros, 8 de ellos de fluorescencia y 3 de ellos para Dispersión hacia detrás (*Back Scatter*, relacionado con el tamaño celular) y 1 optimizado para la Dispersión Lateral de la luz (*Side Scatter*, relacionado con la Complejidad de las partículas que se analizan):

El láser Violeta cuenta con 2 fotomultiplicadores (rangos de longitud de onda entre 450/50 y 525/50), donde se pueden recoger señales de Fluorocromos como el **VioBlue™, Pacific Blue, Pacific Orange, Krome Orange, CFP, BFP, DAPI, AlexaFluor405, DyeCycle Violet, BD Horizon450, Cascade Blue, eFluo450, AmCyan y Hoechst**.

El láser Azul cuenta con 4 Fotomultiplicadores (rangos de longitudes de onda de 525/50, 585/40, 655-730, 750LP) que permiten trabajar con: **Fluoresceína (FITC), Ficoeritrina (PE), Ioduro de Propidio (PI), 7-Actinomicina D (7-AAD), PerCP, Alexa Fluor488, CFSE y nuevos anticuerpos en Tándem como el PE-Vio770, PE-Cy5.5, el PerCPCy5.5 y el PE-Cy7**, así como proteínas fluorescentes tales como **GFP, EGFP, EYFP** y otras muchas.

El láser Rojo cuenta con 2 detectores (rangos de longitudes de onda de 655-730 y 750LP) que permite trabajar adicionalmente con fluorocromos como el **APC, APC-Vio770, Alexa Fluor647, eFluo660, APC-Cy7, APC-H7, APC-AlexaFluor750** entre otros.

Finalmente, cuatro de los fotomultiplicadores se utilizan para medir las características físicas de las células: 3 de ellos para Dispersión hacia detrás (*Back Scatter*, relacionado con el tamaño celular) y uno optimizado para la Dispersión Lateral de la luz (*Side Scatter*, relacionado con la Complejidad de las partículas que se analizan). En el caso del parámetro BSC, cada uno de los 3 PMTs están asociados a uno de los láseres del equipo: uno para el rojo, uno para el azul y uno para el violeta. Este sistema está así desarrollado con el fin de elegir el que más convenga en cada muestra, así como para la optimización de parámetros técnicos que definirán la optimización de la separación.

- En cuanto a rendimiento de separación y análisis, el MACSQUANT® Tyto® **es capaz de operar hasta 30 mil actuaciones por segundo en modo de separación y de procesar hasta 55 mil eventos por segundo en modo de análisis** permitiendo una **alta velocidad de separación** de 2.5 ml de muestra por hora en los cartuchos “regulares” y la mitad de tiempo para los cartuchos “High-Speed”.

- El sistema de separación utilizado por el MACSQUANT® Tyto® se basa en la tecnología patentada por Miltenyi Biotec de **Microchip** lo cual permite la separación de células mediante la apertura de una válvula magnética a gran velocidad alcanzando hasta un máximo de 30000 actuaciones por segundo. Tanto el microchip como la válvula magnética se encuentran instaladas en la base de un cartucho **MACS® Tyto Cartridge**, en cuyo interior se depositará la muestra y es donde tendrá lugar la separación celular.

- El MACSQUANT® Tyto® utiliza una tecnología de separación basada en el uso de **CARTUCHOS desechables, cerrados y estériles**. El cartucho asegura **la esterilidad total** mediante el uso de filtros de 0.1µm, así como de tapones de rosca para sellar las

cámaras donde se sitúa la muestra. Al ser el cartucho un elemento estéril de un solo uso (desechable) y completamente cerrado, garantizará tanto la **seguridad de operador como de la muestra, eliminando por completo el efecto de arrastre entre muestras o contaminación de los fluidos** y los extensos lavados necesarios en otros sistemas de separación celular, entre muestras, así como al inicio y al final del proceso de separación. Elimina además la necesidad del cambio del Sistema de Fluidos completo en sortings clínicos que no puede haber contacto entre muestras de diferentes pacientes. Por otro lado dado el innovador sistema de micro-válvula para la separación celular, el MACSQUANT® Tyto® **no produce aerosoles o micro-gotas** para la separación celular **creando un entorno de trabajo seguro**, a diferencia de los sorter convencionales basados en la tecnología de “droplet” donde la presencia de aerosoles constituye un enorme problema de contaminación a la hora de trabajar con muestras especialmente bio-peligrosas como es el caso de muestras infectadas con patógenos, en cuyo caso sería necesario el uso de equipamiento de eliminación de aerosoles lo cual supone un elemento de GRAN TAMAÑO (con las desventajas que ello conlleva a la hora de ponerlo en un laboratorio o sala blanca) así como un desembolso económico importante que aumentará el precio del equipo. En el caso del MACSQUANT® Tyto®, el uso de un cartucho completamente cerrado y desechable combinado con la tecnología de microchip que no produce aerosoles, nos evitan y ahorran tanto los problemas de bioseguridad como los problemas que conlleva el uso de elementos adicionales como campanas de flujo, siendo por lo tanto un sistema más seguro y barato tanto en espacio como en dinero invertido.

- **El equipo permite clasificar y re-seleccionar las células a muy baja presión** (por debajo de 3PSI) la cual será ejercida sobre el interior de la cámara donde se sitúa la muestra para llevarla hasta el canal de sorting. Esta presión tan baja favorece que la muestra **en ningún caso sufra estrés** por alta presión como sucede con la gran mayoría de los equipos de separación celular convencionales del mercado. Las condiciones de baja presión junto con la ausencia de altos voltajes que usan los droplet-sorters se ha demostrado que **mejora enormemente la viabilidad celular, así como su funcionalidad**. Esto es de especial importancia en los estudios de terapia celular donde la viabilidad y funcionalidad constituyen parámetros esenciales en la eficacia del tratamiento. Esto permite además hacer re-sortings de la misma muestra manteniendo más del 99% de las células en perfecto estado de viabilidad y funcionalidad.

- El MQTyto cuenta con una plataforma de carga donde se instalará el cartucho MACS Tyto Cartridge la cual cuenta con una unidad enfriadora que mantendrá la muestra en condiciones óptimas de temperatura durante todo el proceso de separación con un rango de entre 4-25°C (bajo condiciones ambientales standard). Con esto por un lado evitamos la degradación de fluorocromos y anticuerpos y por otro se incrementa la viabilidad celular evitando los procesos de muerte celular asociados a cambios de temperatura que pudieran producirse durante la separación de la muestra. Además, con el fin de facilitar la trazabilidad, el equipo cuenta con un lector de códigos que identificará el código QR asociado al cartucho previamente a su colocación, consiguiendo así la carga automática de los valores adecuados de presión, así como su identificación.

5. SUMINISTRO, INSTALACIÓN Y PUESTA EN MARCHA DE LOS EQUIPOS

Además del suministro de TRES sistemas de procesamiento celular con (2) CliniMACS Plus y (1) CliniMACS Prodigy, un electroporador de la plataforma de procesamiento celular CliniMACS Prodigy y un separador celular en condiciones de esterilidad (MACSQuant®

Tyto® Cell Sorter), son objeto de este Pliego los servicios relacionados con su instalación y puesta en funcionamiento. Como mínimo, los servicios que deben incluirse en la oferta son los siguientes:

5.1- Plan de Instalación

Será presentado por el adjudicatario y recogerá todos los aspectos relativos a la efectiva instalación de los equipos y contendrá todas las actuaciones que deberán realizarse, incluyendo su entrega, instalación y puesta en funcionamiento.

- Se incluirán las siguientes certificaciones: Calificación de la instalación (certificación IQ)
- Calificación operacional (certificación OQ)

5.2- Formación

El adjudicatario impartirá la formación necesaria que permita el uso de los equipos dirigida al personal de CVTTH. Los cursos se realizarán en las instalaciones del CVTTH. El licitador deberá de incluir un plan detallado de la formación que se imparta y sus características.

5.3- Transporte

Serán por cuenta del adjudicatario todos los gastos de transporte, seguro y otros, excepto los propios del acondicionamiento del local. Asimismo, el adjudicatario será responsable de la instalación de los equipos ofertados, asegurando su plena operatividad una vez instalados.

5.4- Puesta en funcionamiento

El adjudicatario proporcionará los recursos necesarios (humanos y materiales) para la puesta en funcionamiento de los equipos ofertados, de modo que queden en funcionamiento en condiciones normales de explotación, con todos los elementos instalados y configurados.

6. PLAZO DE ENTREGA

Tras la fase de puesta en funcionamiento, y una vez validada la instalación de los equipos por el personal de CVTTH, se entenderá que los equipos han sido suministrados correctamente y se procederá a la firma de un Acta de recepción por ambas partes.

7. SERVICIO TÉCNICO POSTVENTA

El adjudicatario deberá prestar apoyo y soporte técnico inmediato al personal del Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos para consultas y solución de problemas, no superando un plazo máximo de 24 horas desde la primera notificación recibida por el personal de CVTTH.

Deberá indicar cuál es el tiempo de respuesta (con el compromiso de asistencia in-situ y su tiempo para ello) así como la disposición o no de técnicos en la zona que garanticen dicho tiempo de respuesta y de un plan incluyendo las características de dicho servicio técnico.

8. PERÍODO DE GARANTÍA Y MANTENIMIENTO INCLUIDO EN LA MISMA

La garantía mínima de los equipos será de DOS (2) años a partir de la firma del Acta de recepción de los mismos, una vez certificada y validada la instalación y su correcto funcionamiento. El adjudicatario llevará a cabo el mantenimiento integral de los equipos que componen el sistema de procesamiento celular con CliniMACS Prodigy y el electroporador de la plataforma de procesamiento celular CliniMACS Prodigy durante el periodo de garantía establecido anteriormente. El coste de la garantía queda incluido en el precio del suministro.

Esta garantía incluirá la reparación de cualquier avería o mal funcionamiento de los equipos que pudiera producirse, con la finalidad de mantenerlos en perfecto estado de conservación, y todos los gastos que de esta deriven, tales como transporte, dietas, mano de obra y piezas.

Si durante el plazo de garantía se acreditara la existencia de vicios o defectos en los equipos, CVTTH tendría derecho a reclamar al adjudicatario la reposición de los bienes inadecuados o, si no fuera suficiente, la reparación o sustitución de los mismos.

9. OBLIGACIONES DEL ADJUDICATARIO

9.1- Medios humanos y materiales

El adjudicatario se compromete a tomar todas las medidas necesarias y a utilizar los medios humanos y materiales adecuados para suministrar, de una manera óptima los equipos objeto de este contrato. Irán a su cargo todos los costes que origine este compromiso, especialmente los transportes del material contratado, del personal y de los medios auxiliares pertinentes para desarrollar su tarea.

9.2- Entrega e instalación

Después de la firma del contrato, la empresa adjudicataria tendrá la obligación de entregar e instalar los equipos, quedando éstos totalmente operativos. Con carácter previo, el adjudicatario deberá enviar los requerimientos de instalación al Departamento

de Infraestructuras de **CVTTH**, al objeto de que puedan realizarse las adecuaciones necesarias.

Si durante el transporte, el montaje o la instalación los equipos sufrieran algún tipo de daño, deterioro o perjuicio, deberán ser reparados o sustituidos, tal como establezca CVTTH y el adjudicatario no tendrá derecho a reclamar ninguna cantidad por este motivo.

Antes de realizar el envío de los equipos, se acordará entre las partes la fecha del o los envíos y la de la instalación.

La entrega e instalación de los equipos será supervisada por el Responsable del Departamento de Infraestructura de CVTTH.

9.3- Subcontratación

El adjudicatario se compromete a llevar a cabo el 100 % de los trabajos definidos en el presente contrato. No se contempla la subcontratación del suministro de los equipos objeto de este expediente.

10. ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO Y EQUIPO DE TRABAJO

El contratista deberá tener a su disposición todo el personal y medios materiales necesarios para el cumplimiento de las obligaciones del contrato.

Por su parte, CVTTH establecerá los medios de control que estime convenientes para constatar el total y correcto cumplimiento de la prestación por parte del o los proveedores. La prestación será ejecutada con calidad, rigor y eficacia y con absoluto cumplimiento de todas las disposiciones legales, reglamentarias, normas y especificaciones en vigor que, de forma directa o indirecta, regulan la misma.

El personal que realice la prestación dependerá exclusivamente del contratista y éste tendrá todos los derechos y deberes inherentes a su calidad de patrono, debiendo cumplir, bajo su exclusiva responsabilidad, las disposiciones vigentes o que se dicten en un futuro, en materia laboral, Seguridad Social, Seguridad y Salud y fiscal, quedando CVTTH exento de cualquier responsabilidad que pudiera derivarse como consecuencia del incumplimiento por parte del contratista de las obligaciones anteriormente indicadas.

Serán por cuenta del contratista todos los gastos necesarios para el cumplimiento del contrato, así como las indemnizaciones que correspondan por los daños o perjuicios que puedan ocasionarse con motivo del cumplimiento del contrato.

Durante la vigencia del contrato, el contratista quedará obligado a presentar, previo requerimiento de CVTTH, cuanta documentación se solicite y que acredite el cumplimiento de las obligaciones de este contrato.

11. ACTA DE RECEPCIÓN, INSTALACIÓN Y PUESTA EN FUNCIONAMIENTO

Una vez los equipos estén instalados y puestos en funcionamiento, se emitirá el correspondiente Acta de recepción.

ANEXO I Relación de material

Lot e 1	Art.	Denominación	Nº Unidades	Precio Unitario Licitación SIN IVA	Presupuesto o Estimado SIN IVA	IVA %	Obligatorio o Lote Entero	Adjudicación Compartida	Procede entregar muestras
1	1	CliniMACS Prodigy Instrument	1	250.000,00	250.000,00	21	SI	NO	NO
1	2	CliniMACS Plus Instrument	2	50.000,00	100.000,00	21	SI	NO	NO
1	3	MACSQuant Tyto IQ/OQ	1	250.000,00	250.000,00	21	SI	NO	NO
1	4	CliniMACS Electroporador	1	62.000,00	62.000,00	21	SI	NO	NO
TOTAL LOTE 1					662.000,00				