

ARIA DI RICERCA ONCOLOGIA E OFFICINA FARMACEUTICA

Responsabile dell'Unità di Terapia genica dei Tumori: Prof. Concetta Quintarelli

Roma, 10 Novembre 2023

OGGETTO: Relazione di infungibilità strumenti Miltenyi

Strumentazioni oggetto della Relazione:

- 1) MACSima(tm) Imaging System
- 2) CliniMACS Electroporator
- 3) MACSQuant Tyto

Instrument MACSima(tm) Imaging System con conseguente dotazione di MACSima Starter Kit, MACSima User 1 Training, MACSima Extended Warranty, Installation Service MACSim, MACSima™ Stain Support Kit

Si riferisce un'infungibilità tecnica dello strumento, ai sensi dell'art.76, comma 2 lett. b), punto 2 del Dlgs 36/2023, basata sulle seguenti motivazioni:

La piattaforma di **Ultrahigh Content Imaging MACSima™**, è l'unica piattaforma sul mercato completamente automatizzata che sfrutta la fluorescenza per analizzare più di 400 marcatori proteici con anticorpi validati, con risoluzione cellulare e subcellulare, su diverse tipologie di campioni, da cellule in adesione e in sospensione a sezioni istologiche congelate o incluse in paraffina, compresi i *tissue microarrays* (TMA). Il numero di marcatori coperti (400) e la possibilità di utilizzare materiale di pazienti sia da sezioni congelate che in paraffina costituisce unicità sullo scenario delle strumentazioni attualmente disponibili sul mercato.

La piattaforma MACSima™ sfrutta una tecnologia brevettata da Miltenyi denominata *MICS Technology*, basata su cicli automatizzati di a) marcatura del campione con anticorpi funzionalizzati con fluorofori, b) acquisizione delle immagini e c) eliminazione del segnale mediante degradazione fotochimica del fluoroforo (*photobleaching*) e/o digestione enzimatica, senza danno alcuno per il campione.

La piattaforma MACSima™ è inoltre dotata di un unico software sempre brevettato da Miltenyi, denominato *MACS® iQ View*, che consente la gestione dello strumento, la pianificazione e l'esecuzione degli esperimenti, nonché l'analisi delle immagini ottenute, attraverso specifiche funzioni e algoritmi, dalla segmentazione alla definizione grafica e spaziale di sottopopolazioni cellulari all'interno di una popolazione principale (*gating* e *sub-gating*), alla classificazione gerarchica delle popolazioni cellulari (*Clustering, heat map, UMAP, t-SNE plot*) trovando così applicazione in diversi ambiti quali *deep-phenotyping*, ricerca di nuovi biomarcatori e bersagli terapeutici, valutazione dell'efficacia di terapie farmacologiche, eccetera, e garantendo risultati quantitativi.

ARIA DI RICERCA ONCOLOGIA E OFFICINA FARMACEUTICA

Responsabile dell'Unità di Terapia genica dei Tumori: Prof. Concetta Quintarelli

CliniMACS Electroporator

Si riferisce un'infungibilità tecnica dello strumento, ai sensi dell'art.76, comma 4 lett. b) del Dlgs 36/2023, basata sulle seguenti motivazioni:

L'Elettroporatore CliniMACS è un modulo del CliniMACS Prodigy, già acquisito dall'Unità di OF, ed implementato per i clinical trial già autorizzati dall'Agenzia regolatoria. L'Elettroporatore CliniMACS è completamente controllato dal CliniMACS Prodigy. L'acquisto del L'Elettroporatore CliniMACS consentirebbe di implementare ed ottimizzare gli attuali protocolli.

In Officina Farmaceutica sono già presenti 7 strumenti CliniMACS Prodigy attualmente impiegati in processi validati di produzione di prodotti cellulari e prodotti di terapia genica come le cellule Car T.

L'elettroporatore CliniMACS è l'unico elettroporatore che può essere associato al CliniMACS Prodigy creando una linea continua nella produzione delle cellule. Questo dispositivo è stato progettato per essere utilizzato con CliniMACS Prodigy Elettroporatore Tubing Set dedicato, i cui moduli vengono collegati al Set di tubi del CliniMACS Prodigy per consentire un percorso dei fluidi sterile e funzionalmente chiuso. Il flusso del liquido all'interno del set è diretto dalla pompa peristaltica, dalle 24 valvole a pinza del CliniMACS Prodigy e altre 8 valvole a pinza del CliniMACS Elettroporatore.

Il cambiamento dello strumento, per tale ragione, implicherebbe la riconvalida dei processi di produzione e il rilascio dei prodotti di terapia cellulare e terapia genica attualmente in uso in Ospedale. La riconvalida del processo implicherebbe l'arresto dei clinical trial on going (emendamento sostanziale), nonché oneri economici aggiuntivi relativi al personale ed ai consumabili da acquisire per la validazione del processo. Sarebbe inoltre necessario restare in attesa di una re-ispezione dell'AIFA e della riapprovazione del nuovo processo da parte di ISS (per un totale di almeno 36 mesi). Le dotazioni sono qualifiche di installazione.

MACSQuant Tyto

Si riferisce un'infungibilità tecnica dello strumento, ai sensi dell'art.76, comma 2 lett. b) punto 2 del Dlgs 36/2023, basata sulle seguenti motivazioni:

MACSQuant Tyto è un sorter cellulare che è dotato di fluidica completamente intercambiabile tra una seduta e l'altra, consentendo al prodotto di terapia cellulare/genica di entrare in contatto solo di parti consumabili dichiarate sterili dal fornitore. Il sorting cellulare mediante MACSQuant Tyto avviene all'interno di una cartuccia chiusa monouso sterile. Tale dispositivo è brevettato esclusivamente per lo strumento MACSQuant Tyto al fine di una separazione cellulare sterile conforme ai requisiti GMP, garantendo una flessibilità totale nell'implementazione e nella traduzione delle applicazioni sviluppate dalla ricerca alla produzione.



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

ARIA DI RICERCA ONCOLOGIA E OFFICINA FARMACEUTICA

Responsabile dell'Unità di Terapia genica dei Tumori: Prof. Concetta Quintarelli

Lo strumento MACSQuant Tyto può lavorare in linea con il CliniMACS Prodigy: il suo acquisto consentirebbe di implementare ed ottimizzare gli attuali protocolli in uso presso l'Officina Farmaceutica, dove sono già presenti 7 strumenti CliniMACS Prodigy attualmente impiegati in processi validati di produzione GMP di prodotti cellulari e prodotti di terapia genica come le cellule Car T.

Firma

Responsabile di UNITÀ DI RICERCA TERAPIA GENICA DEI TUMORI
Responsabile di ' OPERATIVA SEMPLICE TERAPIE CELLULARI INNOVATIVE
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma