

**Progetto - Hub Life Science – Terapia Avanzata (LSH-TA) PNC-E3-2022-23683269 -  
finanziato dal Ministero della Salute nell’ambito del Piano Nazionale  
Complementare Ecosistema Innovativo della Salute**

**CUP E83C22006230001**

**Capitolato Tecnico per la fornitura del servizio Quote Type: Cell Line  
Characterization, Modality: Viral Gene Therapies**

Per le attività di ricerca presso l’Unità di Ricerca Terapia Genica dei Tumori, afferente all’Area di Ricerca Oncoematologia, l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) richiede a BioReliance Ltd. (di seguito Società) il servizio di caratterizzazione di linee cellulari, secondo protocolli standard e report standard in accordo alla normativa GMP e finalizzata al rilascio di una banca cellulare di fibroblasti embrionali di topo 3T3 da utilizzarsi come strato di alimentazione (feeder layer) nell’ambito della produzione di un prodotto per terapia genica indicato per la cura di pazienti affetti da epidermolisi bollosa distrofica recessiva causata da mutazioni con perdita di funzione del gene COL7A1, che codifica il collagene di tipo VII, ovvero il costituente delle fibrille di ancoraggio che assicurano l’adesione dermo-epidermica. Il prodotto farmaceutico è basato sull’innesto di equivalenti cutanei autologhi ricostituiti in vitro, geneticamente corretti con un vettore retrovirale “auto-inattivante” (self-inactivating, SIN) che esprime COL7A1, in modo da indurre l’espressione del C7 e la conseguente guarigione delle ferite.

La banca cellulare 3T3 può essere utilizzata nell’ambito del processo produttivo in asepsi solo dopo verifica della sicurezza d’uso microbiologica e virologica in accordo a quanto definito nelle seguenti normative e linee guida:

- Farmacopea Europea 11.7 "Gene Therapy Medicinal Product for Human Use";
- Farmacopea Europea 11.7, capitolo 2.6.16 "Tests for Extraneous Agents in Viral Vaccines for Human Use"
- Farmacopea Europea 11.7, capitolo 5.1.7 "Viral Safety"
- linea guida ICH Q5A(R2).

Pertanto, si richiedono nello specifico i seguenti servizi analitici:

1. 360195GMP.BUK LAL TEST FOR THE ENDOTOXIN
2. 032930GMP.BUK Detec of Vir Contam in Bovine Serum acc to EP, CPMP & US 9CFR Reqs
3. 005071GMP.BUK Presence of inapp vir using suckling mice, adult mice and embryonated eggs Acc FDA CBER Guidance
4. 102063GMP.BUK Test for presence of Agar-cultivable & Non Agar-cultivable Mycoplasma (USP, EP, 1993 PTC) w/o Avian Contr
5. 020000AGMP.BUK 020000AGMP.BUK for adherent cell expansion

6. 102062GMP.BUK Qualification of the test article for detection of mycoplasma in accordance

with USP/EP/PTC/JP

7. 705320GMP.BSV Short Tandem Repeat (STR) DNA Amplification and Analysis

### **Imballi**

L'imballo e le confezioni devono essere a perdere.

L'imballaggio che costituisce ciascun collo deve altresì essere robusto, realizzato impiegando il materiale più idoneo in rapporto sia alla natura della merce, sia al mezzo di spedizione prescelto e garantire l'integrità finale dei prodotti consegnati. Sull'imballaggio deve essere apposta un'etichetta contenente le seguenti informazioni:

- contrassegno del Fornitore;
- nome dei materiali contenuti;
- quantitativo espresso nell'unità di misura propria del prodotto;
- tutte le indicazioni e le etichette previste dalla legge.

Eventuali avvertenze o precauzioni particolari per la conservazione devono essere in lingua italiana e chiaramente leggibili. Qualora gli imballaggi o il confezionamento dei prodotti non corrispondessero alle regole esposte o presentassero difetti, lacerazioni o tracce di manomissioni, la merce sarà rifiutata e la Società dovrà provvedere, a proprie spese, alla sostituzione della medesima entro i limiti previsti per la consegna in urgenza. Gli imballaggi devono essere costituiti da materiale facilmente riciclabile o proveniente da risorse rinnovabili. I colli devono essere perfettamente allineati, senza debordamenti e riportare all'esterno (stampata sul cartone o su etichetta autoadesiva applicata sul cartone) l'indicazione del prodotto contenuto e la confezione che deve essere sempre mantenuta per tutta la durata della fornitura. Le pedane, (pallet) su cui saranno trasportati i prodotti oggetto della consegna, dovranno essere ritirate dal vettore senza alcun addebito all'Ospedale.

### **Modalità di consegna della fornitura**

La consegna della fornitura si intende comprensiva di ogni onere relativo ad imballaggio, trasporto, facchinaggio e consegna e dovrà avvenire nei luoghi, nei tempi e nelle quantità indicati di volta in volta nell'Ordine di Acquisto (OdA), dando comunicazione scritta l'Unità di Ricerca Terapia Genica dei Tumori, dell'Ospedale della data effettiva di consegna. Le consegne devono intendersi al piano del Magazzino Officina Farmaceutica, V.le F. Baldelli 38, 00146 Roma.

La merce non accettata verrà messa a disposizione della Società per il ritiro. Sarà a carico della Società ogni danno relativo al deterioramento della merce non ritirata, nonché le spese di trasporto per il ritiro. Qualora la merce non venga ritirata dalla Società entro 15 (quindici)

giorni dalla comunicazione, l'Ospedale provvederà a rendere i prodotti rifiutati addebitandone le spese di spedizione. In caso di forniture non conformi a quanto richiesto, la fornitura verrà immediatamente restituita. A seguito di cinque forniture "non conformi" l'Ospedale si riserva la facoltà di interrompere il rapporto di fornitura. L'avvenuta consegna dei prodotti deve essere provata nel documento di trasporto, in duplice copia riportante:

- destinatario;
- data e luogo di consegna;
- numero e data dell'ordine;
- elenco dettagliato del materiale consegnato (quantità, codici, descrizione);
- quantità di materiale per singolo lotto;
- data di scadenza dei singoli prodotti;
- numero del lotto di produzione dei singoli prodotti;
- numero di colli totali/numero bancali.

I prodotti, al momento della consegna, devono avere un periodo di validità residua (periodo intercorrente tra la data di produzione e quella di scadenza) di almeno i 2/3 (due terzi); in caso contrario, l'accettazione della merce sarà rimessa al giudizio dell'Ospedale e comunque subordinata al nulla osta della Unità di Ricerca Cellule Linfoidei dell'Immunità Innata dell'Ospedale che dovrà essere preventivamente informata e dovrà preventivamente accettare la consegna del materiale con scadenza difforme da quanto sopra previsto.

I prodotti, al momento della consegna, devono essere corredati dai certificati analitici e di conformità/analisi per singolo lotto produttore.

La Società dovrà garantire, anche durante la fase di trasporto, il rispetto delle modalità di conservazione della fornitura. Laddove la temperatura di conservazione sia diversa da quella di trasporto, per consentire l'accettazione del materiale, dovrà essere corredata dal documento di stabilità o dichiarazione equivalente.

L'accettazione dei prodotti da parte del personale l'Unità di Ricerca Terapia Genica dei Tumori dell'Ospedale, non esonera la Società dal rispondere di eventuali contestazioni che potessero insorgere all'atto dell'utilizzazione del prodotto.

Al verificarsi di ciò, l'Unità di Ricerca Terapia Genica dei Tumori, dell'Ospedale potrà richiedere la loro immediata sostituzione senza alcun aggravio di spesa. La mancata sostituzione verrà considerata come "mancata consegna".