

### **Allegato 3 – Caratteristiche tecniche**

Oggetto della gara è un sistema integrato con tecnologia di isolamento da ambienti contaminati per la lavorazione asettica e la produzione automatizzata di prodotti cellulari **per terapie avanzate (cellule mesenchimali staminali, dendrociti, e CAR-T)**, ovvero una apparecchiatura per automatizzare e standardizzare le procedure di manipolazione cellulare in un sistema completamente chiuso, fino alla formulazione finale del prodotto GMP grade da infondere nel paziente, con i relativi controlli di qualità dell'intero processo e per il rilascio del prodotto finale. In particolare è richiesto che lo strumento possa svolgere in un unico processo tutte le funzioni, partendo da una sacca aferetica o da tessuto, che permettano di arrivare al prodotto finito per uso clinico di terapie cellulari o genetiche. Tutto il processo deve avvenire in maniera standardizzata ed automatizzata per la produzione di ATMPs in ambiente GMP.

Il sistema deve essere comprensivo di:

- A)** Numero 1 dissociatore automatizzato per ottenere, a partire dal tessuto, una sospensione cellulare;
- B)** Numero 1 strumento isolatore o strumento automatizzato per l'isolamento e manipolazione cellulare;

Di seguito si elencano le **caratteristiche indispensabili (minime)** richieste per la scelta della strumentazione:

- **DISSOCIATORE AUTOMATIZZATO**
  - Non necessità di opere murarie;
  - Installazione, collaudo e formazione gratuiti;
  - Capacità di eseguire procedure di dissociazione tissutale in modo automatizzato per l'estrazione sia di acidi nucleici e proteine che di cellule separate, integre e vitali;
  - Capacità di eseguire la lavorazione in un sistema chiuso e che possa funzionare in continuità con lo strumento automatizzato per l'isolamento e manipolazione cellulare;
  - Garanzia 24 mesi
  
- **ISOLATORE O STRUMENTO AUTOMATIZZATO PER ISOLARE E MANIPOLAZIONE DI CELLULE DA INFONDERE DIRETTAMENTE NEL PAZIENTE**
  - Non necessità di opere murarie;
  - Installazione, collaudo e formazione gratuiti;
  - Capacità di eseguire procedure di selezione positiva o di deplezione, con un grado di purezza minimo dell'80%, sulla base dell'espressione di specifici antigeni da parte delle cellule isolate, in modo integrato e automatizzato nello strumento;
  - Modalità integrata di centrifugazione con la possibilità di controllo dei diversi strati cellulari;
  - Microscopio integrato nello strumento;
  - Saldatore integrato per tubi che permetta di mantenere il sistema chiuso;
  - Sistema di gestione e controllo integrati, incluso la possibilità di personalizzare il sistema automatizzato per eseguire complessi protocolli di coltura cellulare, quali quelli del differenziamento, della trasduzione, dell'espansione, e di allestimento di colture a lungo termine;

- Possibilità di coltivazione ed espansione delle cellule sia in sospensione che in aderenza integrata nella macchina;
- Software per la gestione e il controllo dell'apparecchiatura e dei relativi protocolli;
- Certificazione di conformità alla direttiva CE 93/42
- UPS
- Garanzia 24 mesi

Inoltre si elencano le **caratteristiche tecniche** della strumentazione:

#### **A) DISSOCIATORE AUTOMATIZZATO**

- Strumento automatico in grado di dissociare in modo automatico e da diversi tessuti le cellule, in modo da ottenere una sospensione cellulare vitale a partire da un tessuto, per permettere la successiva applicazione di separazioni cellulari e colture cellulari;
- Strumento automatico in grado, allo stesso tempo, di omogeneizzare sia tessuti che cellule, per estrarre gli acidi nucleici e le proteine;
- Il sistema deve essere in grado di svolgere il processo di dissociazione e omogeneizzazione all'interno di tubi usa e getta, e tramite un processo chiuso e sterile, compatibile con un flusso di lavoro per lo sviluppo di terapie avanzate e garantendo la sicurezza dell'operatore e abbattendo i potenziali rischi da cross-contaminazione;
- Il sistema deve permettere la processazione contemporanea di più campioni, ovvero fino ad almeno 4 campioni;
- Possibilità di utilizzare programmi di dissociazione già standardizzati e impostati nella macchina, a seconda del tipo di tessuto di partenza;
- Possibilità di personalizzare il programma di dissociazione automatizzabile;
- La dissociazione effettuata dalla macchina deve poter essere sia di tipo meccanico (per agitazione) che enzimatico (tramite controllo della temperatura)
- Lo strumento deve poter inserirsi in un flusso di lavoro 'chiuso' ed 'in linea' con lo strumento automatizzato per l'isolamento e manipolazione cellulare

#### **B) ISOLATORE O STRUMENTO AUTOMATIZZATO PER ISOLARE E MANIPOLAZIONE DI CELLULE DA INFONDERE DIRETTAMENTE NEL PAZIENTE**

- Il sistema deve essere completamente chiuso per garantire la sicurezza dell'operatore e per garantire la lavorazione asettica e abbattere i potenziali rischi da cross-contaminazione.
- Lo strumento deve essere dotato di un sistema che preveda una camera usa e getta, con sistema chiuso e sterile, adatto per lo sviluppo di terapie cellulari, e relativi tubi, anch'essi usa e getta e che consentano la creazione di un ambiente chiuso e sterile, utili ai lavaggi e al cambio di soluzioni all'interno della coltura.
- Il sistema deve permettere la coltivazione di cellule sia in sospensione che in adesione, con il relativo controllo della temperatura (tra i 4 e i 38 gradi celsius) e della CO<sub>2</sub> (tra 1 e 2,5 bar).
- Il sistema deve permettere l'esecuzione in automatico anche di colture cellulari a lungo termine;
- Il sistema deve prevedere un controllo visuale della camera contenente le cellule tramite un microscopio integrato, con ingrandimenti fino a 400x;
- Nello strumento deve essere compresa una centrifuga integrata e automatizzata che permetta sia il lavaggio delle cellule che la risospensione delle cellule ottenute in volumi finali impostabili dall'operatore

- Il sistema deve includere la possibilità automatizzata di isolare o fare deplezione di cellule sulla base dell'espressione di specifici antigeni di superficie. Tale sistema deve essere anche personalizzabile, tramite la messa a punto di nuovi protocolli di isolamento;
- Lo strumento deve permettere di gestire protocolli di lavorazione che includano il differenziamento, la traduzione, l'espansione di cellule in modalità automatica e personalizzabile; il sistema deve quindi prevedere un meccanismo di centrifugazione e lavaggio delle cellule che non causi la perdita di cellule durante la lavorazione
- Il sistema deve avere integrato un saldatore che permetta la chiusura sigillata dei tubi e contenitori dove passano il prodotto di terapia avanzata o i liquidi che ne entrano in contatto;
- La pressione all'interno dei tubi per il passaggio dei liquidi necessari al lavaggio e alla coltura delle cellule deve essere controllata e gestita in modo tale da non ridurre la vitalità cellulare;
- Il sistema deve essere dotato di lettore codice a barre;
- Il sistema deve avere una interfaccia user-friendly che permetta il controllo, la personalizzazione e la gestione delle diverse fasi che avvengono all'interno del processo.