

DOCUMENTO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA LA CONTRATACIÓN MEDIANTE COMPRA PÚBLICA PRECOMERCIAL DE LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN NUEVO CAR-T PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON NEOPLASIAS LINFÓIDES CON EFICACIA, INMUNOGENICIDAD Y TOXICIDAD OPTIMIZADAS PARA IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA — CART_ANDALUCÍA—.

EXpte. Nº 1025/2025.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 1/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	5
3. OBJETO DEL CONTRATO	7
4. DESCRIPCIÓN DEL RETO TECNOLÓGICO	7
4.1. NECESIDADES Y OBJETIVOS GENÉRICOS Y ESTRATÉGICOS	7
4.2. DESCRIPCIONES TÉCNICAS Y FUNCIONALES DEL OBJETO DEL CONTRATO	9
4.3. REQUISITOS MÍNIMOS	11
4.4. ACTIVOS Y DESARROLLOS TECNOLÓGICOS GENERADOS EN EL CONTRATO	13
5. FASES DE LA CPP. REQUERIMIENTOS TÉCNICOS Y FUNCIONALES	14
5.1. FASE 1: DISEÑO DE LA SOLUCIÓN, ALCANCE Y PLAN DE PROYECTO	18
5.1.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 1	19
5.1.2. Entregables de Fase 1	20
5.1.3. Criterios de valoración de Fase 1	21
5.1.4. Reuniones con las entidades	23
5.1.5. Valoración del servicio ejecutado	24
5.2. FASE 2: DESARROLLO DEL PROTOTIPO DE CAR-T Y ENSAYOS PRECLÍNICOS EXPLORATORIOS	24
5.2.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 2	25
5.2.2. Entregables de Fase 2	27
5.2.3. Criterios de valoración de Fase 2	28
5.2.4. Reuniones con las entidades contratistas	30
5.2.5. Valoración del servicio ejecutado	31
5.3. FASE 3: PRECLÍNICA REGULATORIA Y TRASLACIÓN A CONDICIONES GMP	31
5.3.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 3	32
5.3.2. Entregables de Fase 3	37
5.3.3. Criterios de valoración de Fase 3	38
5.3.4. Reuniones con la entidad contratista	40
5.3.5. Valoración del servicio ejecutado	41
5.4. FASE 4: DESPLIEGUE DEMOSTRATIVO, VALIDACIÓN E INFORMES DE RESULTADOS	41
5.4.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 4	43
5.4.2. Entregables de Fase 4	44
5.4.3. Criterios de valoración de Fase 4	46
5.4.4. Reuniones con la entidad contratista	48
5.4.5. Valoración del servicio ejecutado	49
6. CALENDARIO DE ENTREGABLES Y PLAZOS	49
7. GESTIÓN DE LOS SERVICIOS	50
8. OBLIGACIONES DE LA ENTIDAD CONTRATISTA	51
9. PERSONA RESPONSABLE DEL CONTRATO	52

1. INTRODUCCIÓN

La **Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, M.P.**, en adelante FPS, es una entidad del Sector Público de la Comunidad Autónoma de Andalucía, de las previstas en la Ley 10/2005, de 31 de mayo, de Fundaciones de la Comunidad Autónoma de Andalucía, encontrándose actualmente adscrita a la Consejería de Salud y Consumo. Además, tiene la consideración de entidad instrumental de la Junta de Andalucía, en virtud de lo establecido en el artículo 52 de la Ley 9/2007, de 22 de octubre, de la Administración de la Junta de Andalucía.

La FPS se estructura en torno a tres líneas de actividad de servicios sociosanitarios públicos de Andalucía: apoyo y gestión a la investigación, desarrollo de tecnologías de la información y las comunicaciones y formación, y evaluación de competencias técnicas profesionales. En el ámbito de la I+D+i en Salud, la FPS es la entidad central encargada de impulsar de forma efectiva la investigación e innovación en salud en esta Comunidad Autónoma.

Como parte de la línea de apoyo y gestión a la investigación, en la reunión del patronato de la FPS del 17 de diciembre de 2020 se aprueba la creación de la Oficina Técnica de Compra Pública de Innovación en Salud de Andalucía, en adelante OT-CPISalud, la cual ofrece un conjunto de servicios orientados a impulsar y utilizar de forma exitosa la CPI en las entidades del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en adelante SSPA.

Además de lo anterior, la FPS es la prestadora del servicio de coordinación del desarrollo y aplicación de terapias avanzadas a través de la Red Andaluza de diseño y traslación de Terapias Avanzadas (en adelante RAdytTA), red que promueve el desarrollo de terapias avanzadas en Andalucía con el objetivo de incorporarlas como elementos de innovación de la asistencia sanitaria y mejora de la salud de los pacientes.

A razón de todo ello, y en cumplimiento de la Estrategia de Compra Pública de Innovación aprobada mediante Acuerdo del Consejo de Gobierno el 4 de septiembre de 2018, nace el presente proyecto CART_ANDALUCIA, siendo éste uno de los proyectos priorizados en el contexto del marco FEDER 2014-2020, financiado en el marco FEDER 2021-2027. Por ello, la financiación del presente proyecto ha sido obtenida mediante Resolución de la Viceconsejería de Salud y Consumo, de 13 de octubre de 2022, por la que se concede una transferencia de asignación nominativa a la FPS para su completa ejecución, proyecto que se encuentra financiado a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional de Andalucía incluido en el Programa FEDER Andalucía 2021-2027.

El proyecto CART_ANDALUCIA se enmarca en los esfuerzos de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía, a través de la Compra Pública de Innovación, por identificar soluciones que permitan una mejora en la prestación de sus servicios a la ciudadanía. El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes a los que deben dar respuesta las organizaciones sanitarias, y los CAR-T constituyen un tipo de inmunoterapia que supone un antes y un después en la forma de abordar el tratamiento de varios tipos de tumores hematológicos resistentes o en recaída, y se estima que en los próximos años tendrán también un gran impacto en el manejo de los tumores sólidos. La FDA en EEUU estima que a partir del año 2025 habrá unas 20 indicaciones terapéuticas para células CAR-T en ensayos clínicos. El impacto clínico y social de los CAR-T es muy alto porque un porcentaje muy significativo de pacientes sin alternativa terapéutica logran respuestas sostenidas en el tiempo. Sin embargo, la terapia tiene limitaciones en cuanto a sus resultados a largo plazo, así como una enorme complejidad tecnológica y clínica, unido a unos costes muy elevados, por lo que es necesaria la búsqueda de alternativas como el **desarrollo público-privado**

3

 CART_ANDALUCÍA

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 3/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

de nuevos CAR-T más efectivos, menos tóxicos y más eficientes para lograr el acceso equitativo y sostenible de los pacientes a la terapia mediante procedimientos de Compra Pública de Innovación (CPI).

Este proyecto pretende estimular desde la demanda el desarrollo de nuevos CAR-T que permitan mejorar la eficacia en pacientes con tumores hematológicos de estirpe linfoide, fomentar la colaboración público-privada, generar actividad económica, empleo de calidad y tejido productivo, a la vez que fomentar la accesibilidad reduciendo el coste. Son necesarios nuevos CAR-T con eficiencia optimizada, no inmunogénicos, con baja toxicidad, modulables y personalizables y que favorezcan la persistencia in vivo de las células.

El objetivo global del proyecto consiste en el desarrollo preclínico mediante compra pública de innovación, de un nuevo Medicamento de Terapias Avanzadas consistente en un CAR-T más eficaz y menos tóxico que los actualmente disponibles en el mercado y a un menor coste y cuyos trabajos serán validados mediante un ensayo clínico piloto fase I, con un número limitado de pacientes. Este objetivo global tiene, por tanto, dos vertientes: una primera de mejora de los resultados en salud en esta población de pacientes y una segunda vertiente económica que conducirá al ahorro en costes de tratamiento, retornos económicos e innovación tecnológica en Andalucía.

En marzo de 2023 se convocó una Consulta Preliminar de Mercado (CPM) donde se recibieron 9 propuestas de 7 entidades distintas para resolver el reto planteado en el proyecto CART_ANDALUCÍA. Los resultados de esta CPM indican un interés significativo en el proyecto, con propuestas tanto innovadoras como complementarias y donde los aspectos científico-técnicos subrayan la idoneidad para iniciar un procedimiento de Compra Pública Precomercial (CPP).

El presente documento pretende recopilar y trabajar los aspectos técnicos y funcionales de esta contratación, con la finalidad de definir la información necesaria para elaborar el Documento de Prescripciones Técnicas (DPT) que forma parte de este expediente de contratación de la prestación de servicios de I+D.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 4/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El presente proyecto se concibe como una de las iniciativas, en el marco de la “Estrategia para el Impulso y Consolidación de la Compra Pública de Innovación en la Administración Pública de la Junta de Andalucía”, destinadas a servir de experiencia que favorezca la implantación de este instrumento en la administración autonómica.

El proyecto “Desarrollo de un nuevo CAR-T para terapia de pacientes con neoplasias linfoides con eficacia, inmunogenicidad y toxicidad optimizadas para implementación clínica” (CART_ANDALUCÍA) forma parte de la Estrategia de Compra Pública de Innovación del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en adelante SSPA, que desarrolla la Secretaría General de I+D+i de la Consejería de Salud y Consumo de la Comunidad Autónoma y el Servicio Andaluz de Salud, en el contexto de la Estrategia de I+i en Salud y la Estrategia S4Andalucia 2021-2027.

El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes a los que deben dar respuesta las organizaciones sanitarias, y los CAR-T constituyen un tipo de inmunoterapia que supone un antes y un después en la forma de abordar el tratamiento de varios tipos de tumores hematológicos resistentes o en recaída, y se estima que en los próximos años tendrán también un gran impacto en el manejo de los tumores sólidos. El impacto clínico y social de los CAR-T es muy alto porque un porcentaje muy significativo de pacientes sin alternativa terapéutica logran respuestas sostenidas en el tiempo.

La eficacia incuestionable de las terapias CAR-T en pacientes con neoplasias hematológicas sin alternativas terapéuticas, ha llevado a las agencias reguladoras de Europa y EEUU, la *European Medicines Agency* (EMA) y a la *Food and Drugs Administration* (FDA), a su aprobación en base a ensayos clínicos fase II, lo que implica un conocimiento muy limitado del verdadero impacto de estos fármacos autorizados, y sobre todo, implica una aprobación acelerada en una fase bastante temprana del desarrollo clínico de estas terapias, que deben necesariamente seguir siendo investigadas y mejoradas.

Pese a esta trascendencia, la terapia tiene limitaciones en cuanto a sus resultados a largo plazo, así como una enorme complejidad tecnológica y clínica, unido a unos costes muy elevados, por lo que es necesaria la búsqueda de alternativas como el desarrollo de nuevos tratamientos CAR-T más efectivos, menos tóxicos y más eficientes para lograr el acceso equitativo y sostenible de los pacientes a la terapia mediante procedimientos de compra pública de innovación que presentan un alto contenido innovador.

La contratación de servicios de I+D objeto del presente documento es una necesidad no cubierta que surge como respuesta a las limitaciones actuales en el tratamiento del cáncer, especialmente en el caso de tumores hematológicos resistentes o en recaída. Aunque las terapias CAR-T presentan resultados prometedores, persisten desafíos significativos como la variabilidad en la respuesta de los pacientes, recaídas, toxicidad y costos elevados. La necesidad de abordar estas limitaciones se convierte en un imperativo, y mediante la presente contratación se propone el desarrollo de un nuevo Medicamento de Terapias Avanzadas (ATMP), en forma de un CAR-T que disponga de mecanismos y/o estrategias para incrementar la persistencia, mitigar o modular la toxicidad y reducir las recaídas de la neoplasia post tratamiento con respecto a las opciones actualmente disponibles en el mercado. Esta contratación no solo pretende la mejora los resultados en salud para la población de pacientes con neoplasias linfoides en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, sino también la generación de ahorro en los costes del tratamiento, el

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 5/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

fomento de los retornos económicos y el impulso de la innovación tecnológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía. La propuesta se alinea con la creciente relevancia de las terapias CAR-T en el ámbito mundial y aborda las limitaciones observadas en las terapias actualmente autorizadas, proponiendo avances tecnológicos que mitiguen la heterogeneidad tumoral, incrementen la persistencia de los CAR-T, permitan la modulación personalizada de la terapia y controlen la toxicidad. La posición de liderazgo de Andalucía en infraestructuras para la producción de CAR-T y su experiencia en investigación clínica respaldan la viabilidad y el impacto potencialmente transformador de esta contratación, que pretende ser la pionera en un plan integral de desarrollo tecnológico y clínico en la inmunoterapia celular en cáncer en Andalucía.

La contratación objeto del presente documento pretende estimular desde la demanda el desarrollo de nuevos CAR-T que permitan mejorar la eficacia en pacientes con tumores hematológicos de estirpe linfoide, fomentar la colaboración público-privada, generar actividad económica, empleo de calidad y tejido productivo, a la vez que fomentar la accesibilidad reduciendo el coste. Son necesarios nuevos CAR-T no inmunogénicos, con baja toxicidad, modulables y personalizables y que favorezcan la persistencia in vivo de las células.

Con la finalidad de comprobar el contenido innovador de la contratación y detallar las correspondientes especificaciones funcionales de la solución que pretende alcanzarse, tal y como se establece en el artículo 36 sexies 4 de la Ley 17/2022, de 5 de septiembre, por la que se modifica la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, con carácter previo al inicio del proceso de compra pública, mediante anuncio en el perfil de contratante de la FPS de fecha 21 de marzo de 2023, se publicó una consulta preliminar de mercado para la búsqueda de soluciones innovadoras en el Sistema Sanitario Público de Andalucía para el desarrollo preclínico de un nuevo CAR-T para la terapia de pacientes con neoplasias linfoide, denominada CART_ANDALUCÍA.

Tras la tramitación y cierre de esta consulta preliminar, en fecha 29 de septiembre de 2023 se publicó informe de resultados en el citado perfil de contratante, en el que se recoge información relevante para la correcta preparación de la licitación objeto del presente Documento de Prescripciones Técnicas.

En ese sentido resaltar que la información obtenida a lo largo de las diferentes fases de la Consulta Preliminar del Mercado ha sido tenida en cuenta como fuente fundamental para la elaboración de los documentos reguladores del presente expediente.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 6/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

3. OBJETO DEL CONTRATO

El objeto del presente contrato es la contratación mediante compra pública precomercial de la prestación de servicios de investigación y desarrollo experimental en de un nuevo CAR-T para la terapia de pacientes con neoplasias linfoides con eficacia, inmunogenicidad y toxicidad optimizadas para implementación clínica en el Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Dentro del ámbito del contrato, al finalizar el mismo, la entidad contratista realizará la cesión gratuita del equipamiento necesario para la fabricación completa del prototipo de Medicamento CAR-T resultante en un centro. Se espera que el resultado del Servicio de I+D contratado alcance un nivel de madurez equivalente a un TRL7. Quedan excluidas, por tanto, las soluciones ya cubiertas por tecnologías comercialmente disponibles en la actualidad, caso de existir, que no requieran de un proceso de I+D para alcanzar el citado TRL.

Los prototipos desarrollados no tendrán carácter comercial ni podrán emplearse en la prestación de servicio público sin desarrollos posteriores.

4. DESCRIPCIÓN DEL RETO TECNOLÓGICO

4.1. Necesidades y objetivos genéricos y estratégicos

CART_ANDALUCÍA, consiste en la contratación mediante CPP de un nuevo prototipo de medicamento CAR-T para la terapia de pacientes con neoplasias linfoides con eficacia, inmunogenicidad y toxicidad optimizadas para implementación clínica en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Se trata de una prestación de **servicios de investigación y desarrollo experimental**, cuya finalidad es incorporar un prototipo de terapia con este nuevo CAR-T en centros autorizados de terapias avanzadas.

Mediante esta iniciativa, se busca **desarrollar un prototipo de medicamento CAR-T** y demostrar su viabilidad en condiciones reales a través de un **ensayo clínico piloto en fase I** en instalaciones del SSPA (TRL7). Este proceso permitirá a la RAdyTA planificar, en una fase posterior, su despliegue en los centros autorizados, garantizando la **universalidad, gratuidad e igualdad en el acceso**, de manera efectiva, eficiente y sostenible en el tiempo.

La eficacia incuestionable de las terapias CAR-T en pacientes con neoplasias hematológicas sin alternativas terapéuticas, ha llevado a las agencias reguladoras FDA y EMA a su aprobación en base a ensayos clínicos fase II, lo que implica un conocimiento muy limitado del verdadero impacto de estos fármacos autorizados, y sobre todo, implica una aprobación acelerada en una fase bastante temprana del desarrollo clínico de estas terapias, que deben necesariamente seguir siendo investigadas y mejoradas.

En este sentido, las terapias CAR-T autorizadas, tiene cuatro claras limitaciones que son las siguientes:

- a) **No todos los pacientes responden a las terapias CAR-T comerciales.**

- b) El efecto de la terapia CAR-T no persiste en todos los pacientes respondedores, lo que conlleva la recaída de la enfermedad de base en alrededor del 40-50% de los pacientes en los primeros 12-18 meses después del tratamiento.**
- c) La terapia tiene una alta toxicidad.**
- d) El coste de la terapia CAR-T es muy elevado.**

Por tanto, la investigación en este campo es imprescindible, ya que son necesarias nuevas tecnologías que respondan a la necesidad de solventar estas limitaciones. La colaboración entre el sector público y privado es fundamental para aprovechar el potencial de investigación y la experiencia clínica disponibles en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) y combinarlos con la innovación tecnológica de las empresas. Esto permitirá el desarrollo de nuevas terapias CAR-T que sean más efectivas, menos tóxicas y más accesibles desde el punto de vista económico.

La contratación tiene como objetivo abordar las limitaciones actuales de las terapias CAR-T y desarrollar soluciones tecnológicas innovadoras. Estas soluciones incluyen el diseño de un prototipo de medicamento CAR-T innovador que comprenda el aumento de la persistencia de las células CAR-T, la capacidad de modular la potencia y la toxicidad de la terapia. El proyecto busca generar innovación, ahorro económico y desarrollo tecnológico en Andalucía, al tiempo que mejora la salud de los pacientes con neoplasias hematológicas.

La iniciativa del proyecto CART_ANDALUCÍA tiene como objetivo abordar las limitaciones actuales de las terapias CAR-T a través de la estimulación del desarrollo de soluciones tecnológicas innovadoras desde el lado de la demanda. Estas soluciones incluyen el diseño y desarrollo preclínico de un CAR-T para neoplasias linfoides que disponga de mecanismos y/o estrategias con la finalidad de:

- Incrementar la eficacia por medio de superar el escape antigénico o aumentar la eficacia contra la heterogeneidad tumoral con respecto a las terapias disponibles.
- Aumentar la eficacia por medio de incrementar la persistencia de los CAR-T disponibles.
- Mitigar o modular la toxicidad de los CAR-T disponibles.

En este contexto, se ha diseñado la contratación de manera inclusiva, dejando abierta la posibilidad de que la solución terapéutica pueda beneficiar a pacientes con diversas neoplasias linfoides, ya sea de estirpe B, que podrían disponer de opciones terapéuticas, o de linfomas T, que actualmente carecen de alternativas de tratamiento efectivas, entre otras. Esta flexibilidad en la inclusión de diferentes subtipos de neoplasias linfoides refleja el compromiso del proyecto con la exploración de soluciones terapéuticas amplias y potencialmente transformadoras para una gama diversa de pacientes en necesidad médica no satisfecha.

Los objetivos secundarios, derivados del proyecto CART_ANDALUCÍA a medio y largo plazo son:

- 1) Fomentar la colaboración público-privada.
- 2) Favorecer la formación de los profesionales involucrados en la producción y administración de estas terapias.
- 3) Contribuir a la implantación, validación y certificación de las infraestructuras necesarias para fabricar y administrar CAR-T en Andalucía.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 8/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

- 4) Generar propiedad industrial (patente europea y/o PCT) con derechos compartidos entre el sector público y el privado y retornos económicos al SSPA.
- 5) Promover el acceso temprano de los pacientes andaluces a la terapia CAR-T desde los ensayos clínicos.
- 6) Contribuir, mediante la difusión de la experiencia, a facilitar la realización en Andalucía de ensayos clínicos con CAR-T procedentes de la industria farmacéutica como actividad económica que genera riqueza en la región.
- 7) Colocar a Andalucía en el mapa de regiones con alto desarrollo biotecnológico y biomédico en el ámbito de las terapias avanzadas en inmunoterapia antitumoral.

4.2. Descripciones técnicas y funcionales del objeto del contrato

El servicio de I+D objeto de esta contratación deberá planificar la obtención de un prototipo de terapia CAR-T teniendo como objetivo de diseño una serie de características rigurosas que sean capaces de abordar los desafíos y las limitaciones actuales de las terapias CAR-T disponibles. A continuación, se presentan las características técnicas y funcionales para un nuevo tratamiento CAR-T, dividido en 4 bloques diferenciados.

1. Características relacionadas con la eficacia. Disponer de mecanismos que incida directamente para mejorar o superar las principales problemáticas en las terapias CAR-T relacionadas con la eficacia, como son:

- **Mejorar la persistencia:** Incluir en el diseño del CAR mecanismos para aumentar la supervivencia y la estabilidad de las células CAR-T en el microambiente tumoral, como p.ej. el uso de coestimuladores o incorporar genes para expresar receptores coestimuladores en las células CAR-T.
- **Superación del escape antigénico:** dotar al CAR en su diseño de estrategias para prevenir, superar o revertir la reducción de eficacia del tratamiento por la pérdida del antígeno diana por parte de las células tumorales, como p.ej. el uso de CAR-T biespecíficos, la combinación con terapias que modulan la expresión del antígeno o el diseño de CAR-T para que reconozca diferentes variantes del antígeno diana o más de un antígeno diferente.
- **Eficacia contra la heterogeneidad tumoral:** diseño de células CAR-T que se adapten a la variabilidad genética del tumor para reducir o impedir la pérdida de eficacia en función de variaciones de las células tumorales, como p.ej. con el desarrollo de CAR-T que reconozca múltiples antígenos tumorales o que se adapten a la variabilidad genética del tumor para una eliminación completa.

Estas características tienen un efecto directo en la maximización de la eficacia del tratamiento y ofrece una serie de beneficios como:

- **Mayor tasa de respuesta al tratamiento:** Reducción del número de pacientes que no responden al tratamiento.
- **Respuestas más duraderas:** Disminución de la recurrencia del cáncer y la necesidad de retratamientos.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 9/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

- **Mejora de la supervivencia:** Aumento de la esperanza de vida de los pacientes.
- **Reducción de costos:** Disminución de los gastos asociados a retratamientos y cuidados paliativos.

2. Características relacionadas con la seguridad: Disponer de mecanismos que se dirijan directamente a mejorar o superar las principales problemáticas en las terapias CAR-T relacionadas con la seguridad, como son:

- **Minimización de la toxicidad:** dotar al CAR en su diseño de estrategias para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, toxicidad hematológica y/o enfermedad del injerto contra huésped, como p.ej. el diseño de receptores con una afinidad o sensibilidad mejorada por el antígeno tumoral, uso de dominios de señalización inhibidora o moduladora de la actividad de las células CAR-T, entre otras posibles soluciones.
- **Reducción de la inmunogenicidad:** incluir en el diseño del CAR mecanismo para minimizar la posibilidad de que el sistema inmunológico del paciente la reconozca y ataque como una amenaza las células CAR-T.
- **Mecanismo de intervención frente a respuesta inmune:** incluir en el diseño del CAR sistemas para regular la actividad de las células CAR-T y prevenir eventos adversos graves (EAG), como p.ej. el uso de interruptores suicidas, la co-expresión de moléculas inhibidoras y/o coestimuladores inducibles o receptores inhibidores y/o moduladores, entre otras posibles soluciones.

Estas características tienen un efecto directo sobre la seguridad del tratamiento y ofrece una serie de beneficios como:

- **Menor riesgo de efectos secundarios graves:** Disminución de las complicaciones asociadas al tratamiento y mejora de la calidad de vida de los pacientes.
- **Reducción del efecto de EAG:** Reducción de la tasa de pacientes que requieren reintervenciones debido a EAG y reducción del tiempo promedio que tarda en resolverse un EAG después de aparición de síntomas.
- **Tratamientos más seguros:** Mayor confianza en la aplicación de la terapia CAR-T para una amplia gama de pacientes.
- **Reducción de costos:** Disminución de los gastos asociados al manejo de efectos secundarios graves y a la hospitalización prolongada asociada a la dosificación de terapia CAR-T.

3. Características relacionadas con la fabricación: Contener estrategias para favorecer una fabricación de calidad y facilitar la incorporación de la terapia en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. El prototipo debe contener:

- **Procesos de fabricación escalables y robustos:** Métodos eficientes y consistentes para la producción de células CAR-T a gran escala, garantizando la calidad y la reproducibilidad del producto.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 10/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

- Requerimientos de fabricación y administración asequibles en el sistema público de salud:** Establecer procedimientos de fabricación con requerimientos técnicos ya disponibles o compatible con la infraestructura existente en los centros especializados de terapias avanzadas de Andalucía; con requerimiento de recursos humanos igual o inferior al de las terapias disponibles y que los tiempos de fabricación sean igual o inferior al de las terapias disponibles.

4.3. Requisitos Mínimos

De acuerdo con las descripciones técnicas y funcionales especificadas en el apartado precedente, los resultados de las actividades contratadas deben contener los siguientes requisitos:

Nº Id.	Requisitos mínimos	Descripción	Objetivo
Requisitos relacionadas con la eficacia:			
1	Diseño para mejorar la eficiencia: persistencia.	Que el diseño del CAR-T, ya sea en la secuencia génica, como en el constructo, como en el vector del CAR, disponga de mecanismos y/o estrategias específicamente diseñados para mejorar la persistencia con respecto a las terapias disponibles.	Plantear al menos una hipótesis de diseño*.
2	Diseño para mejorar la eficiencia: escape antigénico o heterogeneidad tumoral.	Que el diseño del CAR-T, ya sea en la secuencia génica, como en el constructo, como en el vector del CAR, disponga de mecanismos y/o estrategias específicamente diseñados para superar el escape antigénico o aumentar la eficacia contra la heterogeneidad tumoral con respecto a las terapias disponibles.	Plantear al menos una hipótesis de diseño.*
3	Tasa de respuesta al tratamiento (TR) en pruebas en modelo animal relevante	Estimación del porcentaje de animales tratados que experimentan una remisión del cáncer después del tratamiento CAR-T.	Al menos 70%**
4	Actividad Biológica (citotoxicidad) ratio E:T=10:1 en 24h (Ph. Eur. 5.14)	Muerte de células tumorales en un ensayo de citotoxicidad con una proporción de células efectoras (células CAR-T) a células diana (células tumorales) de 10:1 en 24 horas.	Muerte de células tumorales al menos 20%
5	Expresión del CAR+ (Ph. Eur. 5.14/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que expresan el receptor CAR en su superficie.	Expresión al menos 20%

Nº Id.	Requisitos mínimos	Descripción	Objetivo
Requisitos relacionados con la seguridad:			
6	Diseño para Reducción de la inmunogenicidad.	Que el diseño del CAR-T, ya sea en la secuencia génica, como en el constructo, como en el vector del CAR, disponga de mecanismos y/o estrategias específicamente diseñados para reducir la inmunogenicidad con respecto a las terapias disponibles.	Plantear al menos una hipótesis de diseño.*
7	Diseño para Minimización la Toxicidad o interrumpir el tratamiento en un EAG.	Que el diseño del CAR-T, ya sea en la secuencia génica, como en el constructo, como en el vector del CAR, disponga de mecanismos y/o estrategias específicamente diseñados para reducir o modular la toxicidad o para permitir que el equipo clínico pueda interrumpir el tratamiento.	Plantear al menos una hipótesis de diseño.*
8	Percepción de seguridad de los profesionales sanitarios y expertos en terapias avanzadas.	Encuestas, entrevistas o similar que evalúan la percepción de profesionales sanitarios y expertos en terapias avanzadas seleccionados, cuestionados sobre la percepción de seguridad de la terapia CAR-T desarrollada.	Percepción positiva de la seguridad.
Requisitos relacionados con la fabricación:			
9	Cumplimiento regulatorio en proceso de fabricación.	Conformidad del proceso de fabricación con los requisitos de la AEMPS para su uso en ensayos clínicos en términos de calidad, seguridad, robustez, reproducibilidad y eficacia. Especialmente los parámetros especificados en los apartados 5.2.1 y 5.3.1 del presente documento.	Obtención de las aprobaciones de la AEMPS necesarias para el ensayo piloto.
10	Facilidad de implementación en el sistema sanitario	Evaluación de la compatibilidad de los requerimientos de fabricación con la infraestructura y equipos disponibles en los centros sanitarios.	Alta compatibilidad con la infraestructura actual
11	Eficiencia de fabricación	Tiempo promedio desde el inicio del procedimiento de fabricación hasta la obtención de una cantidad suficiente de células CAR-T con la dosis clínica requerida según el protocolo de uso del prototipo, alcanzando una dosis clínicas de CAR+ (por encima de 1×10^6 CAR+/Kg).	≤ 10 días**.

Nº Id.	Requisitos mínimos	Descripción	Objetivo
<p>*La descripción debe ser clara, concisa y específica, indicando las técnicas específicas que se emplearán, los mecanismos de acción esperados y la evidencia científica que respalda la hipótesis.</p> <p>**Las estimaciones recogidas en cada propuesta deberán estar debidamente argumentadas, incluyendo los métodos de estimación empleados y los cálculos realizados.</p> <p>Los objetivos específicos para cada requisito de cumplimiento podrán reducirse en función de la enfermedad específica y del contexto clínico, siempre que se presente una justificación adecuada y validada por el Comité Científico.</p>			

4.4. Activos y desarrollos tecnológicos generados en el contrato

Con la definición de los activos y desarrollos tecnológicos se pretende identificar con precisión los productos o servicios que se esperan lograr con el contrato y cuáles son los resultados tecnológicos deseados.

Los principales activos y desarrollos tecnológicos a generar y desarrollar durante la ejecución del contrato son:

- Prototipo de Medicamento CAR-T:** Desarrollo de un medicamento CAR-T específicamente diseñado para abordar tipos concretos de neoplasias linfoides. El prototipo debe demostrar una alta eficacia antitumoral destacada, una persistencia mejorada de las células CAR-T en el organismo, y una reducción significativa de la toxicidad en comparación con terapias CAR-T existentes. Este desarrollo implica un diseño innovador a nivel de secuencia génica, el constructo o el vector del CAR, pruebas de testeo de las hipótesis científicas planteadas, optimización de los protocolos de producción y evaluación mediante estudios preclínicos exhaustivos la seguridad y eficacia del medicamento CAR-T desarrollado.
- Protocolo de Fabricación y Producción Validado:** Desarrollo de un protocolo de producción de vector CAR y de células CAR-T que garantice la reproducibilidad y la calidad a escala clínica; y que sea compatible con la infraestructura, con los equipos disponibles en los centros sanitarios y con los recursos asimilables por los centros especializados de producción de terapias avanzadas del SSPA. Incluye instrucciones precisas para cada etapa del proceso de fabricación, desde la fabricación del vector CAR hasta la transducción eficiente del vector en las células T, la purificación, el almacenamiento y la dosificación.
- Documentación Regulatoria Completa:** Preparación de toda aquella documentación requerida para la solicitud de autorización del ensayo clínico piloto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de forma que se permita la dosificación con fines de investigación del prototipo de medicamento CAR-T desarrollado para las indicaciones definidas según el desarrollo efectuado. El servicio incluye

consultas previas, solicitud de autorización del ensayo clínico piloto y del producto en investigación, así como el seguimiento y la elaboración de las respuestas a aclaraciones que pudiesen llegar de la AEMPS hasta la obtención de dichas autorizaciones, trabajando en colaboración con el equipo clínico y de fabricación del SSPA.

- **Informes Técnicos y Científicos:** Generación de informes detallados de todas las fases de desarrollo, incluyendo análisis y discusión de resultados, justificación de viabilidad, eficiencia y seguridad y de la dosificación y modo de empleo. Los informes deben ser exhaustivos, transparentes y proporcionar todos los datos recopilados, no solo aquellos que respalden la viabilidad y eficacia del medicamento CAR-T.
- **Transferencia Tecnológica y capacitación:** Prestación del servicio de formación en el conocimiento científico generado y capacitar a los profesionales para la fabricación del prototipo de medicamento CAR-T. El servicio debe equipar a los profesionales designados del SSPA con las habilidades necesarias para implementar el proceso de producción y administración del medicamento CAR-T.
- **Adaptación de los centros designados:** Prestación del servicio de adecuación de los centros de tratamiento del SSPA designados para la aplicación del prototipo de medicamento CAR-T. Incluye la provisión de equipamiento y fungibles necesarios para el uso terapéutico del prototipo de manera segura y eficiente. Soporte a la ejecución del ensayo clínico: Prestación del servicio de apoyo metodológico y soporte en la puesta en marcha, gestión, monitorización y resolución de incidencias durante el ensayo clínico fase I. Garantizar la ejecución eficiente y ética del ensayo clínico, abordando cualquier problema o desafío hasta su finalización.

5. FASES DE LA CPP. REQUERIMIENTOS TÉCNICOS Y FUNCIONALES

A lo largo de la ejecución del servicio de I+D de los contratos, las entidades contratistas serán las responsables de alcanzar los objetivos y los plazos marcados en cada fase, actuando como promotor y aportando los medios materiales y personales para su ejecución y asumiendo todas las obligaciones relacionadas con lo expuesto en su propuesta presentada.

Las entidades contratistas deberán responsabilizarse de la consecución de todos los hitos reflejados en su plan de proyecto, así como de cumplir con los plazos de ejecución establecidos en este, tanto en tiempo como en forma y nivel de calidad, incluyendo todos los entregables, informes de seguimiento, evaluación y finales que sean requeridos.

Del mismo modo, las entidades contratistas serán responsables de la calidad técnica de los trabajos que desarrollen y de las prestaciones y servicios realizados, así como de las consecuencias que se deduzcan para el órgano de contratación o para terceros de las omisiones, errores, métodos inadecuados o conclusiones incorrectas en la ejecución del contrato.

La presente contratación se estructura de manera que se garantice su adecuada ejecución en cada una de sus fases, desde la formalización de los contratos hasta su completa ejecución. Para ello, el órgano de contratación designará, en el momento de la formalización de los contratos, una

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 14/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Dirección Técnica del Contrato cuya función será la coordinación, gestión, seguimiento y control de todas las actividades relacionadas con el cumplimiento de las obligaciones contractuales.

La Dirección Técnica del Contrato será la encargada de monitorizar el progreso de los hitos y entregables, así como de asegurar la correcta utilización de los recursos y el cumplimiento de los plazos establecidos. Además, el órgano de contratación designará un Comité Científico-Técnico (CCT), cuyo objetivo será prestar soporte especializado a la Dirección Técnica en la validación y seguimiento de los aspectos científicos y técnicos del contrato, especialmente en aquellos casos donde se deban implementar soluciones innovadoras en el marco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

En cada fase del proceso de I+D, la Dirección Técnica del Contrato y el CCT podrán supervisar que el trabajo planificado y ejecutado por las entidades contratistas esté en línea con los requisitos de rendimiento, calidad y costes especificados en el plan de proyecto, en la oferta y en las condiciones de la licitación. Así, si el órgano de contratación, asistido por la Dirección Técnica del Contrato y el CCT, considera que no se están obteniendo resultados adecuados, dispone de tres opciones: 1) establecer requerimientos específicos de actividades correctivas y seguimiento del desempeño de las mismas, 2) resolver el contrato con la entidad contratista que no esté cumpliendo satisfactoriamente; o 3) si ninguna de dichas entidades está logrando tales resultados, puede resolver el contrato.

Los trabajos de I+D a realizar en el presente contrato se agrupan en cuatro fases sucesivas:

- Fase 1. Diseño de la solución, alcance y plan integral de proyecto.
- Fase 2: Desarrollo del prototipo de CAR-T y ensayos preclínicos exploratorios.
- Fase 3: Preclínica regulatoria y traslación a condiciones GMP.
- Fase 4: Despliegue demostrativo, validación e informes de resultados.

El cambio de fase quedará sujeto respectivamente a la realización y conclusión satisfactoria de un proceso de valoración del servicio ejecutado en la fase inmediatamente terminada que podrá incluir un dialogo con las entidades contratistas en cuanto al alcance, plazos, condicionantes, resultados y presupuesto de dicho servicio prestado y las implicaciones de estos aspectos sobre la fase subsiguiente.

Las entidades contratistas desarrollarán los trabajos de acuerdo con lo establecido en el programa de entregas y pagos parciales propuestos por la Mesa de Contratación al órgano de contratación, previo informe del Comité Científico-Técnico (CCT) de seguimiento del contrato, según lo establecido en el presente DPT.

Valoración del Servicio Ejecutado y Cambio de Fase

El proceso de valoración del servicio ejecutado en cada fase del contrato de CAR-T_ANDALUCIA se desarrolla en varias etapas fundamentales, cada una diseñada para evaluar de manera exhaustiva el desempeño de los trabajos por parte de la entidad contratista y determinar su idoneidad para continuar con la siguiente fase del contrato. A continuación, se detalla cada etapa de este proceso, destacando la estructura de evaluación de la ejecución y los aspectos destacados en cada etapa que permiten establecer un procedimiento secuencial y transparente que conduce a la tomar decisiones sobre el cambio de fase.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 15/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

El proceso de valoración del servicio ejecutado se compone de los siguientes pasos fundamentales:

1) Conformidad del Servicio: Se evalúa si las entidades contratistas han cumplido con los términos y condiciones del contrato, así como con el cronograma y los objetivos establecidos para la fase en cuestión. Se verifica la ejecución del plan de actividades y del alcance planificado en la línea base de tiempo y de alcance, según el Plan Integral del Proyecto en su última versión. Además, se analiza la integridad y consistencia de los entregables presentados por las entidades contratistas, evaluando que tanto los entregables como sus anexos estén completos y que la información sea clara, coherente y bien organizada. Durante esta evaluación, pueden presentarse dos escenarios:

- Ejecución Satisfactoria: Se constata la ejecución satisfactoria del contrato de acuerdo con los parámetros establecidos.
- Ejecución Incompleta: Se identifican deficiencias en la ejecución del contrato que requieren atención y corrección.

En caso de que se declare un contrato como de ejecución incompleta, ello será notificado a la entidad contratista disponiendo de un plazo de 2 días naturales para emitir una justificación de las actividades ejecutadas y aportar toda aquella documentación o información necesaria para la justificación y/o información requerida en la notificación. La evaluación como incompleta puede conllevar la aplicación de penalizaciones económicas equivalentes al importe estimado de las actividades no ejecutadas y, en casos graves, puede procederse a la resolución del contrato.

2) Susceptibilidad de Continuación: Una vez que se ha evaluado la conformidad del servicio, se procede a evaluar la susceptibilidad de continuación de cada contratista en el proyecto. En esta etapa, se analizan los resultados alcanzados por cada entidad contratista para determinar si son viables y contribuyen al logro de los objetivos del contrato. Se verifica la viabilidad técnica que permita alcanzar los aspectos comprometidos en cada propuesta.

Esta evaluación puede derivar en tres posibles resultados:

- Evolución Exitosa: Se constata que los resultados obtenidos se ajustan satisfactoriamente a los objetivos planteados y a los aspectos comprometidos en la propuesta. En este caso, no se requieren medidas correctivas, salvo la posibilidad de incluir recomendaciones menores, y la entidad contratista será susceptible de ser propuesta para ejecutar la siguiente fase sin restricciones.
- Evolución Prometedora: Aunque los resultados cumplen con los objetivos establecidos, se identifican áreas que requieren mejoras o ajustes para optimizar su ejecución en la siguiente fase. Se establece la obligación de implementar medidas correctivas de mejora, cuya aplicación será condición para la continuación en el proyecto. Por tanto, la entidad contratista será susceptible de ser propuesta para pasar a la siguiente fase con condicionantes de cumplimiento.
- Evolución No Exitosa: Los resultados obtenidos no cumplen con uno o más de los criterios comprometidos en la propuesta. Se pueden identificar deficiencias significativas en las hipótesis científicas, innovaciones planteadas o viabilidad

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 16/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

técnica. En este caso, se requiere la implementación de medidas correctivas urgentes y obligatorias antes de considerar la continuación en el proyecto. Si la situación no es reversible, se procederá a recomendar la no continuidad del contrato en las fases posteriores.

Los resultados obtenidos no cumplen con los criterios comprometidos en la propuesta. Se pueden identificar deficiencias en las hipótesis científicas, innovaciones planteadas o viabilidad técnica. Si la situación no es reversible, se procederá a recomendar la no continuidad del contrato en las fases posteriores.

Es importante destacar que la revisión de los aspectos técnicos está respaldada por la evaluación experta del CCT, cuyo conocimiento especializado contribuye a una valoración integral y objetiva de la viabilidad técnica de los resultados obtenidos por cada entidad contratista.

3) Proceso de Selección (solo para Fase 1 y Fase 2): Además de la evaluación de la conformidad del servicio y la susceptibilidad de continuación, en las primeras dos fases se incluye un Proceso de Selección para identificar qué contratos tienen mejores características para continuar a la fase siguiente.

En este proceso, el CCT califica los entregables presentados por cada entidad contratista, valorando los diferentes aspectos específicos que serán considerados en la evaluación de cada entregable y que serán definidos y detallados específicamente para cada fase como Criterios de Valoración. Se asigna una puntuación a cada propuesta en función de su cumplimiento de los criterios establecidos, con el fin de ofrecer una evaluación objetiva y equitativa de las mismas.

Es importante destacar que este proceso se realiza de manera transparente y objetiva, garantizando la igualdad de oportunidades para todas las entidades contratistas. Se busca seleccionar aquellas propuestas que demuestren la mayor capacidad para contribuir al éxito del proyecto.

Una vez completado el proceso de selección, el CCT dispondrá de un plazo máximo de 20 días naturales para la emisión del informe de valoración ofreciendo una baremación final de los contratistas participantes en la fase evaluada y comunicará a las entidades contratistas que, en base a la mejor puntuación en la baremación, son propuestas para continuar a la siguiente fase en la ejecución del contrato. Una vez emitido el informe y recibida la conformidad de la Dirección Técnica como persona responsable del contrato, éste será elevado a la Mesa de Contratación para su propuesta al órgano de contratación, que resolverá motivadamente, en el plazo máximo de 10 días naturales la decisión adoptada para cada entidad contratista.

Asimismo, cada entidad contratista recibirá una comunicación que incluye los comentarios, recomendaciones o directrices del CCT, manifestación del grado de cumplimiento de los trabajos comprendidos en la fase evaluada, exposición justificada de la remuneración correspondiente a la fase evaluada ya sea por remuneración, por compensación o por aplicación de penalidades.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 17/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

5.1. FASE 1: Diseño de la Solución, Alcance y Plan de Proyecto.

Esta etapa supone la primera etapa de desarrollo del contrato con la que se pretende que cada entidad contratista profundice en los aspectos teóricos-conceptuales y de gestión de proyecto para llevar a cabo la propuesta tecnológica innovadora. Esta etapa representa un paso crucial para reducir el riesgo y minimizar ambigüedades en la hipótesis planteada por cada entidad contratista para el desarrollo de la tecnología CAR-T innovadora y su plan de proyecto.

Objetivo de la Fase 1: El objetivo principal de la Fase 1 es avanzar en la planificación teórico-conceptual del proyecto en dos sentidos:

- Expandir la evidencia científica en torno a los desarrollos previstos en la propuesta inicial. Se busca obtener una descripción técnica detallada de la hipótesis de partida que fundamente la obtención, por medio de la ejecución del contrato, de un constructo y/o vector con componentes innovadores que mejoren la eficacia, incrementen la persistencia de los CAR-T y/o reduzca la toxicidad de las terapias CAR-T existentes. Este desarrollo busca ahondar en el soporte científico de la propuesta inicial presentada teniendo en consideración las directrices y aportaciones del CCT sobre esta propuesta inicial.
- Obtener el plan integral de proyecto que proporcione una guía detallada sobre cómo se llevará a cabo y controlará cada aspecto del proyecto para asegurar una gestión eficaz de las actividades y los objetivos del servicio de I+D del contrato. El plan integral de proyecto agrupará y extenderá el plan de proyecto presentado en la propuesta teniendo en consideración las directrices y aportaciones del CCT.

La Fase 1 es crucial para establecer las bases científico-tecnológicas y de gestión del proyecto, asegurando un enfoque detallado y completo desde la identificación de recursos hasta la elaboración de planes específicos que guiarán el desarrollo del contrato. Los entregables resultantes de esta fase no solo son elementos tangibles que documentan el progreso, sino también herramientas estratégicas para guiar el futuro desarrollo del proyecto.

Plazo de ejecución de la Fase 1: La Fase 1 se inicia el día siguiente a la formalización de los contratos con las entidades contratistas. El plazo de ejecución abarca todas las actividades mencionadas y tiene una duración de tres meses, lo cual comprende dos meses para que las entidades contratistas ejecuten las actividades previstas y un mes para que la Dirección Técnica del Contrato ejecute la fase de validación de los trabajos, el proceso de selección, y la Mesa de Contratación haga la propuesta de Resolución al órgano de contratación para la Fase 1. La entidad contratista será responsable de garantizar un avance continuo y eficiente del proyecto para alcanzar los objetivos establecidos.

Consideraciones adicionales:

- La FPS podrá solicitar datos técnicos previos, aclaraciones técnicas, pruebas básicas de concepto y/o simulaciones virtuales del sistema.
- Toda la información y documentación aportada por las entidades contratistas queda sujeta al deber de confidencialidad, a excepción de lo establecido por la normativa aplicable, en virtud de lo establecido en el art. 133 de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público (LCSP).

5.1.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 1

La prestación de servicio a desarrollar en esta fase comprende la elaboración de los siguientes documentos:

1. Desarrollo del Dossier Científico-Técnico de la Propuesta:

- Profundización en los aspectos teóricos-conceptuales de la propuesta tecnológica innovadora, teniendo en consideración las directrices y aportaciones que el CCT plantee sobre la propuesta inicial presentada por la entidad contratista. Ampliación de la revisión bibliográfica y recopilación de nueva evidencia científica publicada en torno a los desarrollos previstos, incluyendo una descripción técnica detallada.
- Elaboración de una descripción detallada de las hipótesis que sustentan los aspectos de innovación de la propuesta inicial, teniendo en consideración las directrices y aportaciones que el CCT plantee sobre la propuesta inicial presentada por la entidad contratista. Esta activada incluye describir los fundamentos de cualquier componente innovador de la propuesta inicial, como puede ser, aunque no se limitan a la obtención del constructo y/o vector innovador, así como la influencia de las innovaciones incluidas en el aumento de la persistencia de las células CAR-T o la capacidad de modular la toxicidad de la terapia. El diseño del CAR-T, ya sea en la secuencia génica, como en el constructo, como en el vector del CAR, disponga de mecanismos y/o estrategias específicamente diseñados para:
 1. Mejorar la persistencia con respecto a las terapias disponibles,
 2. Superar el escape antigénico o aumentar la eficacia contra la heterogeneidad tumoral con respecto a las terapias disponibles (al menos uno de los dos),
 3. Reducir o modular la toxicidad o reducir la inmunogenicidad con respecto a las terapias disponibles (al menos uno de los dos) y
 4. Una funcionalidad especial para interrumpir el tratamiento de forma intencionada por parte del equipo clínico.

2. Elaboración del Plan Integral de Proyecto:

- Diseño del plan de trabajo detallado para el proyecto completo, de Fase 2 a Fase 4 del contrato, estableciendo la estructura temporal en un cronograma del proyecto con, al menos, el detalle de hitos específicos, un desglose de actividades, entregables, plazos e interdependencias.
- Identificación de recursos necesarios para la ejecución del contrato, de Fase 2 a Fase 4, incluyendo RRHH, infraestructura, equipamiento y materiales.
- Desarrollo del plan de gestión de riesgos, de Fase 2 a Fase 4 del contrato, para identificar, documentar, categorizar, definir probabilidad y analizar de forma exhaustiva las implicaciones de cada circunstancia que puede afectar al

19

desarrollo de las actividades del contrato. Esta planificación debe concretar las acciones propuestas para evitar, transferir, mitigar o aceptar los riesgos negativos que se han determinado, junto con un plan de control de riesgos para el seguimiento, modificación y la aplicación de respuestas continuas durante el proyecto.

- Establecer los indicadores clave de rendimiento (KPIs) para el seguimiento y control del proyecto. Se deberá establecer un sistema de seguimiento y control del proyecto mediante una tabla de registro de KPI y disponer de un sistema de escalado para comunicar las desviaciones significativas a la Dirección Técnica del Contrato.
- Diseño del plan de comunicación y difusión, marcando estrategias claras y actividades concretas para dar a conocer el proyecto siguiendo las directrices para la difusión de proyectos financiados con fondos FEDER.
- Definición de la estrategia de protección y explotación de los resultados de I+D, incluyendo medidas para la salvaguardia de la propiedad intelectual y maximización de la explotación comercial.

Además de la elaboración de estos documentos se entregará por parte de cada entidad contratista un Informe de Seguimiento de Aspectos Comprometidos y del Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico, que son documentos cuya utilidad es la de constituir una declaración del avance y justificación de las actividades ejecutadas en esta fase. Estos entregables permitirán una evaluación detallada de los logros alcanzados y mantendrá un registro claro de los resultados del contrato para su posterior análisis y seguimiento por parte del CCT.

5.1.2. Entregables de Fase 1

Al final de la Fase 1, cada entidad contratista presentará la documentación descrita a continuación que será evaluada por parte del CCT del contrato. Los siguientes documentos no solo formarán parte de la documentación contractual sino también sirven como herramientas esenciales para guiar el desarrollo futuro del contrato.

Los documentos a presentar en esta fase son los siguientes:

- 1) **Dossier Científico-Técnico de la Propuesta:** Este entregable constituye un documento exhaustivo que abarca los aspectos teóricos-conceptuales que sustentan los desarrollos de aspectos técnicos previstos, con especial detalles de aquellos que suponen conceptos innovadores. Incluye una descripción detallada de la hipótesis de partida, fundamentando la obtención del constructo y/o vector innovador que mejorará la eficacia y reducirá la toxicidad de las terapias CAR-T existentes, cubriendo el alcance definido en el punto 1 del apartado 5.1.1.
- 2) **Plan Integral de Proyecto:** Este plan se trata del marco general gestión del contrato, estructurando el servicio de I+D como un proyecto, y es una herramienta estratégica esencial que aglutina diversos planes específicos para guiar el desarrollo completo del contrato. Este Plan Integral representa la estructura fundamental que regirá la ejecución de actividades en el contrato, proporcionando un enfoque estratégico y detallado para todas las fases del mismo. Este plan abarca la planificación minuciosa del cronograma de

20

actividades, la identificación precisa de los recursos esenciales requeridos para su realización y la gestión integral de los riesgos potenciales que puedan surgir durante su desarrollo. Mediante la implementación de indicadores clave de rendimiento, se establecerá un sistema de seguimiento para evaluar el progreso del proyecto y detectar desviaciones significativas en el proceso. La estrategia de comunicación y difusión delinearán las estrategias y canales de comunicación tanto internos como externos, asegurando una adecuada divulgación de los avances y logros alcanzados. Por último, la estrategia de protección y explotación de los resultados establecerá medidas para salvaguardar la propiedad intelectual generada y maximizar su potencial comercial. El contenido del entregable debe cubrir el alcance definido en el punto 2 del apartado 5.1.1.

- 3) **Informe de Seguimiento de Aspectos Comprometidos:** Este informe proporciona una revisión debidamente justificada de los avances vinculados específicamente a aquellos aspectos relacionados con el prototipo final que están definidos como requisitos mínimos y requisitos valorables en la oferta. Los avances para cada aspecto comprometido podrá ser nuevos resultados, modificación de los condicionantes previamente identificados o información nueva que afecten a los mismos. El análisis individual de cada requisito permitirá conocer el estado de desarrollo y una estimación sobre en qué grado se pueden, o no, satisfacer los requisitos identificados en el presente documento para cada alternativa propuesta.
- 4) **Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico:** Este informe contendrá un desglose detallado de las actividades y tareas realizadas durante la Fase 1, junto con el detalle de recursos empleado y del desempeño económico asociado. Este entregable servirá como una herramienta esencial para la transparencia y la rendición de cuentas en el uso de los recursos, brindando una visión completa de las acciones emprendidas y su impacto económico.

5.1.3. Criterios de valoración de Fase 1

En este apartado se establecen los Criterios de Valoración que serán empleados para evaluar los entregables de la Fase 1 del proyecto. Estos criterios definen los aspectos específicos que serán considerados en la evaluación de cada entregable una vez sean presentados. Su función es proporcionar una estructura objetiva y detallada para la valoración de los resultados obtenidos, asegurando así la coherencia y consistencia en el proceso de evaluación.

A continuación, se detallan los criterios de valoración para cada entregable de la Fase 1:

- **Dossier Científico-Técnico de la Propuesta** (0-50 puntos)
 1. **Rigor Científico** (0-15 puntos): Evaluación de la solidez y coherencia de los fundamentos científicos presentados. Análisis de la consistencia de la hipótesis de partida en relación con la literatura científica existente.
 2. **Relevancia de la Propuesta** (0-15 puntos): Evaluación de la pertinencia de la propuesta para abordar el reto planteado. Análisis de la innovación y contribución a la mejora de las terapias CAR-T existentes.
 3. **Viabilidad Técnica** (0-15 puntos): Evaluación de la viabilidad técnica de la propuesta presentada. Análisis de la factibilidad técnica para obtener el

21

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 21/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

constructo y/o vector innovador con las ventajas previstas con respecto a los CAR-T comerciales.

4. **Claridad en la Presentación** (0-5 puntos): Evaluación de la organización y estructura del documento. Análisis de la claridad y coherencia en la presentación de la información técnica y conceptual.

➤ **Plan Integral de Proyecto** (0-25 puntos)

1. **Plan de Trabajo Detallado** (0-5 puntos): Evaluación de la claridad y detalle en la estructura temporal del proyecto. Análisis de la coherencia en la delineación de hitos, desglose de actividades, alcance, entregables, plazos e interdependencias.
2. **Identificación de Recursos** (0-2,5 puntos): Evaluación de la exhaustividad en la especificación de recursos necesarios. Análisis de la planificación de la contratación para satisfacer las necesidades del plan de trabajo.
3. **Plan de Gestión de Riesgos** (0-5 puntos): Evaluación de la identificación y análisis exhaustivo de riesgos. Análisis de la efectividad de las acciones propuestas para evitar, transferir, mitigar o aceptar riesgos, así como el plan de control de riesgos.
4. **Indicadores Clave de Rendimiento** (KPIs) (0-5 puntos): Evaluación del sistema de KPIs para el seguimiento y control del proyecto. Análisis de la tabla de registro de KPI y del sistema de escalado para comunicar desviaciones significativas.
5. **Plan de Comunicación y Difusión** (0-2,5 puntos): Evaluación de la claridad y eficacia en la definición de estrategias de comunicación. Análisis de la adecuación de canales, medios de difusión y acciones concretas de comunicación en el marco temporal del contrato.
6. **Estrategia de Protección y Explotación de Resultados** (0-5 puntos): Evaluación de la claridad y robustez de la estrategia propuesta. Análisis de las medidas definidas para salvaguardar la propiedad intelectual y maximizar la explotación comercial.

➤ **Informe de Seguimiento de Aspectos Comprometidos** (0-12,5 puntos)

1. **Estimación de Satisfacción de Requisitos** (0-6,5 puntos): Evaluación de la estimación proporcionada sobre el grado de satisfacción de los requisitos comprometido. Análisis de la precisión en la evaluación de la viabilidad y cumplimiento de los requisitos.
2. **Profundidad y nivel de detalle en análisis de Requisitos** (0-3 puntos): Evaluación del nivel de desarrollo del análisis realizado para estimar el cumplimiento de cada requisito. Análisis sobre la suficiencia de la información facilitada para la estimación de cumplimiento realizada en cada requisito.
3. **Claridad en análisis de Requisitos** (0-3 puntos): Evaluación de la claridad del análisis realizado para cada requisito y la información, evidencias y argumentos empleados para la justificación. Análisis de la claridad y

coherencia en la presentación de avances y modificaciones en los aspectos comprometidos.

➤ **Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico en la Fase 1** (0-12,5 puntos):

1. **Cumplimiento de Normativas y Regulaciones** (0-6,5 puntos): Evaluación del cumplimiento de normativas y regulaciones pertinentes relativa a la gestión de actividades y desempeño económica en la Fase 1. Análisis de la coherencia con los requisitos legales y éticos aplicables.
2. **Transparencia en la Justificación** (0-3 puntos): Evaluación de la transparencia y exhaustividad en la justificación de las actividades realizadas durante la Fase 1. Análisis de la coherencia entre las actividades y los objetivos del proyecto.
3. **Claridad en la Presentación** (0-3 puntos): Evaluación de la organización y estructura del informe. Análisis de la claridad y coherencia en la presentación de la información económica y de desempeño de la Fase 1.

5.1.4. Reuniones con las entidades

Tras la presentación de los entregables por parte de las entidades participantes y, durante el proceso de evaluación, el CCT podrá recabar de las entidades cualesquiera información complementaria que aclare el contenido de los entregables y resultados recibidos, y podrá mantener un proceso de diálogo y negociación que permita perfilar el servicio de I+D.

Asimismo, se podrán mantener reuniones individuales o conjuntas con terceros, invitados por cualquiera de las partes, para tratar temáticas específicas, como pueden ser, pero sin limitarse a, las siguientes: la relación calidad-precio y coste-eficacia a lo largo de todo el ciclo de vida del producto; la calidad técnica, funcional y estética; la accesibilidad, coste de fabricación, mantenimiento estimado, condiciones de entrega y asistencia técnica previstas; las actividades relacionadas con la protección industrial e intelectual de los resultados; la regulación de los derechos de explotación y titularidad de los resultados obtenidos; o el plan de desarrollo y explotación una vez finalizado el contrato.

Con carácter general la periodicidad de las reuniones, salvo disposición en contrario por parte de la dirección técnica y/o el CCT, es la siguiente:

- Dirección Técnica del Contrato: semanal.
- Comité Científico-Técnico: mensual.

Sin perjuicio de lo anterior, la dirección técnica se reserva la posibilidad de convocar reuniones extraordinarias según las necesidades surgidas en el proyecto, ya sean reuniones individuales o conjuntas para obtener información adicional, solicitar aclaraciones o para la puesta en común sobre diversos aspectos del proyecto.

La Dirección Técnica del contrato redactará acta de cada reunión donde quede constancia de los asuntos tratados, quedando incorporadas al expediente de contratación.

Las reuniones quedarán sujetas al deber de confidencialidad salvo los supuestos previstos por la normativa aplicable, en virtud de lo establecido en el art. 133 de la LCSP.

5.1.5. Valoración del servicio ejecutado

En la Fase 1 del contrato CAR-T_ANDALUCIA, se llevará a cabo la valoración del servicio ejecutado de acuerdo con el Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado descrito en la introducción del apartado 5. Este proceso comprende tres etapas fundamentales destinadas a evaluar exhaustivamente el desempeño de las entidades contratistas y determinar su idoneidad para avanzar a la siguiente fase del contrato.

Durante la Fase 1, se ejecutarán las tres etapas del Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado, que incluyen la evaluación de la conformidad del servicio, la susceptibilidad de continuación y el proceso de selección. Se verificará el cumplimiento de los términos y condiciones del contrato, así como la integridad y consistencia de los entregables presentados por las entidades contratistas.

Es importante destacar que los entregables de esta fase se detallan en el apartado 5.1.2 del presente documento, mientras que los criterios de valoración de los entregables se encuentran en el apartado 5.1.3., por lo que se insta a las entidades contratistas a una lectura detenida de ambos apartados para comprender plenamente los requisitos y criterios de evaluación aplicables en esta fase del contrato.

Mediante la valoración del servicio ejecutado en la Fase 1, en la que se observarán los principios rectores de la contratación pública, se busca seleccionar aquellas propuestas que demuestren la capacidad para contribuir al éxito del proyecto, de acuerdo con los parámetros establecidos en el Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado y los criterios de valoración especificados en el presente documento.

5.2. FASE 2: Desarrollo del Prototipo de CAR-T y Ensayos Preclínicos Exploratorios

Esta etapa constituye el inicio de las actividades de desarrollo incluidas en el contrato, centrándose en la implementación de los conceptos técnicos innovadores planificados y ejecutando las actividades de investigación, testeo y optimización necesarias para obtener los objetivos planteados en cada etapa.

La Fase 2 se configura como un paso fundamental hacia la realización práctica de la propuesta tecnológica innovadora. Esta etapa busca no solo poner a prueba la evidencia científica y tecnológica del proyecto consolidando los cimientos de la hipótesis de partida, sino también caracterizar la seguridad y eficacia con pruebas preclínicas exploratorias, *in vitro* y en modelo animal relevante, que permita optimizar la solución y definir los aspectos particulares relevantes para las etapas posteriores del desarrollo.

Objetivo de la Fase 2: El objetivo central de la Fase 2 es llevar a cabo pruebas de biología molecular para obtener candidatos de constructo y vector del CAR y pruebas de biología celular para su integración en linfocitos T para el desarrollo de una primera versión de prototipo de medicamento CAR-T. Esta fase incluye también las pruebas de optimización y selección del mejor candidato, así como realizar pruebas demostrativas para validar la hipótesis de partida y caracterizar la seguridad y eficacia con pruebas preclínicas exploratorias, *in vitro* y en modelo

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 24/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

animal relevante. Este proceso implica también la optimización de la solución y la puesta a punta del procedimiento de fabricación, la purificación y almacenamiento del mismo. La fase culmina con la realización de pruebas demostrativas para validar la hipótesis de partida y la efectividad y características del prototipo y sus componentes. Además, la entidad contratista elaborará una memoria que muestre los resultados alcanzados en las pruebas y ensayos realizados en la Fase 2, analice y discuta dichos resultados para justifique la viabilidad de la hipótesis de partida del contrato, evalúe la compatibilidad con la infraestructura en los centros especializados de Andalucía y establezca el protocolo de fabricación de la célula CAR-T.

La Fase 2 constituye un punto crítico para materializar la propuesta tecnológica, llevando los aspectos teóricos-conceptuales a la realidad mediante pruebas y demostraciones concretas. Además, la elaboración de la memoria proporcionará una evaluación detallada de los avances y resultados obtenidos, sirviendo como base para la toma de decisiones estratégicas en las fases siguientes del proyecto.

Plazo de Ejecución de la Fase 2 y Subactividades: La Fase 2 se inicia inmediatamente después de la conclusión de la Fase 1. El plazo de ejecución abarca todas las actividades mencionadas y se extiende por un período de 12 meses, asegurando un avance continuo y eficiente del proyecto. El plazo comprende 11 meses para que las entidades contratistas ejecuten las actividades previstas y un mes para que la Dirección Técnica del Contrato ejecute la fase de validación de los trabajos, el proceso de selección, y la Mesa de Contratación haga la propuesta de Resolución al órgano de contratación para la Fase 2. La entidad contratista será responsable de garantizar un avance continuo y eficiente del proyecto para alcanzar los objetivos establecidos.

Consideraciones Adicionales:

- La FPS podrá solicitar datos técnicos adicionales, aclaraciones o pruebas específicas de concepto y/o simulaciones.
- Toda la información y documentación aportada por las entidades invitadas queda sujeta al deber de confidencialidad, a excepción de lo establecido por la normativa aplicable, en virtud de lo recogido en el art. 133 de la LCSP.

5.2.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 2

La prestación de servicio a desarrollar en esta fase comprende la elaboración de los siguientes documentos:

1. **Desarrollo científico de primeras versiones del prototipo:** Realización de pruebas de biología molecular para crear diferentes candidatos de la secuencia génica, constructo y/o vector del CAR-T; de las pruebas de biología celular de los linfocitos CAR-T, así como cualquier otro componente innovador que recoja cada propuesta. Esta etapa de investigación y desarrollo que se llevará a cabo antes de los ensayos clínicos en humanos, deberá contener los ensayos de optimización del procedimiento de obtención, estudios preclínicos exploratorios (no regulatorios) y estudios para evaluar sus características, sin estar sujetos a la normativa de las agencias reguladoras. Las pruebas en esta fase deberán demostrar que el prototipo alcanza los siguientes requisitos:

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 25/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Requisito	Descripción	Valor
Actividad Biológica (citotoxicidad) ratio E:T=10:1 en 24h (Ph. Eur. 5.14)	Muerte de células tumorales en un ensayo de citotoxicidad con una proporción de células efectoras (células CAR-T) a células diana (células tumorales) de 10:1 en 24 horas.	Muerte de células tumorales al menos 20%
Expresión del CAR+ (Ph. Eur. 5.14/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que expresan el receptor CAR en su superficie.	Expresión al menos 20%
Viabilidad (Ph. Eur. 2.7.29/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que están vivas y funcionales.	Al menos 70%

Asimismo, el CCT podrá solicitar a las entidades contratistas todas aquellas pruebas y parámetros específicos que consideren esenciales para asegurar la calidad, efectividad y seguridad del prototipo de medicamento CAR-T. Estos parámetros adicionales podrán depender específicamente de la solución propuesta, pero tendrá en cuenta aspectos como los datos de expansión del CAR+ (*fold expansion*) o la expresión de marcadores en superficie en las células CAR-T (Fenotipo), los cuales deberán obtener resultados que sean valorados como positivos por parte del CCT.

Las pruebas de preclínica exploratoria, suponen ensayos preclínicos para la evaluación de la seguridad y eficacia, así como para la caracterización de la terapia celular. Comprende la realización de ensayos control *in vitro* y en un modelo animal relevante, antes de las pruebas de preclínica regulatoria y de escalado de la Fase 3. Estas pruebas deberán emplear linfocitos T de células primarias para reflejar mejor la diversidad del sistema inmune humano y proporcionar una mejor predicción de la eficacia y seguridad de la terapia, pero no de líneas celulares.

- Elaboración del Dossier de Resultados Científico-Técnico:** Preparación de una memoria que recoja, analice y discuta los resultados y conclusiones obtenidos, justifique la viabilidad de la hipótesis de partida y establezca el protocolo de fabricación de la célula CAR-T.

Un aspecto específico que el Dossier de Resultados Científico-Técnico deberá abordar será un análisis sobre la compatibilidad de los requerimientos de fabricación del prototipo de medicamento CAR-T con la infraestructura y equipos disponibles en los centros especializados de Andalucía, designados por la dirección técnica y CCT, para asegurar una alta compatibilidad con la infraestructura actual. La entidad contratista será responsable de asegurar dicha compatibilidad y podrá aportar aquellas medidas, materiales y equipamientos para mitigar, corregir o superar cualquier incompatibilidad.

Además, cada entidad contratista actualizará el Plan Integral del Proyecto, el seguimiento de Aspectos Comprometidos y del Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico, que son documentos de seguimiento y control del avance y la justificación de las actividades ejecutadas en cada fase del contrato. Estos entregables permiten llevar un seguimiento preciso de las actividades ejecutadas, de los logros alcanzados y los recursos empleados, asegurando la

transparencia y obteniendo un registro claro de los resultados del contrato para su posterior análisis, justificación y puesta en valor.

5.2.2. Entregables de Fase 2

Al culminar la Fase 2, cada entidad contratista presentará una serie de entregables que han de cumplir con los requisitos contractuales y que, además, condicionarán el desarrollo de las fases posteriores del proyecto. Estos documentos permitirán constatar el progreso tangible y proporcionarán una visión detallada y coherente de los aspectos científicos, técnicos y de gestión alcanzados en esta fase, asegurando el eficaz avance del contrato. A continuación, se detallan los documentos a entregar en esta fase:

- 1) **Dossier de Resultados Científico-Técnico Fase 2:** Este entregable parte de una revisión de los aspectos teóricos-conceptuales desarrollados en el Dossier Científico-Técnico la Fase 1 y debe proporcionar una descripción completa de los resultados alcanzados en las pruebas y ensayos realizados en la Fase 2, analizar y discutir dichos resultados para justificar la viabilidad de la hipótesis de partida del contrato, evaluar la compatibilidad con la infraestructura en los centros especializados de Andalucía y detallar el protocolo de fabricación del prototipo de medicamento CAR-T, cubriendo el alcance definido en el apartado 5.2.1., en su primer punto.
Este dossier incluirá los anexos documentales de los resultados de todas las pruebas de desarrollo, de optimización metodológico, de las pruebas demostrativas y de validación, y ha de brindar una visión detallada de los candidatos desarrollados, las estrategias de optimización implementadas y los resultados de las pruebas demostrativas, así como cualquier otra prueba ejecutada. Asimismo, contendrá un análisis y discusión de todos los resultados obtenidos, incluyendo una justificación de la viabilidad de la hipótesis de partida y el detalle del protocolo de fabricación del CAR-T. Esta memoria proporciona una visión completa de los logros y desafíos enfrentados durante la fase, sirviendo como referencia estratégica para el desarrollo continuo del proyecto.
- 2) **Actualización del Plan Integral del Proyecto:** Se trata de una actualización del plan integral de proyecto presentado en la Fase 1, teniendo en cuenta los avances y resultados obtenidos durante la Fase 2. Incluye una revisión detallada del plan de trabajo, la identificación de recursos, el plan de gestión de riesgos, los indicadores clave de rendimiento (KPIs), el plan de comunicación y difusión, y la estrategia de protección y explotación de los resultados de I+D. Esta revisión reflejará las medidas correctoras y las acciones preventivas que el plan de proyecto precisa para la ejecución de las siguientes fases, en función de los resultados concretos obtenidos en la Fase 2.
- 3) **Informe de Seguimiento de Aspectos Comprometidos:** Este informe proporcionará una revisión detallada de los avances específicamente relacionados con el prototipo final, vinculados a requisitos mínimos y requisitos valorables en la oferta. Ofrece un análisis individual de cada requisito, permitiendo una evaluación precisa del estado de desarrollo y las estimaciones sobre la satisfacción de los requisitos identificados.
- 4) **Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico:** Este informe contendrá un desglose detallado de las actividades y tareas realizadas durante la Fase 2,

27

junto con el detalle de recursos empleado y del desempeño económico asociado. Este entregable servirá como una herramienta esencial para la transparencia y la rendición de cuentas en el uso de los recursos, brindando una visión completa de las acciones emprendidas y su impacto económico.

5.2.3. Criterios de valoración de Fase 2

Un aspecto clave a valorar en esta Fase, conjuntamente con las entidades invitadas, será la viabilidad técnica de llevar a cabo, de manera secuencial o simultánea, la demostración de más de una solución en el entorno seleccionado al efecto. Para llevar a cabo este análisis, se tendrán especialmente en cuenta los requerimientos, limitaciones, disfunciones y riesgos que de la ejecución simultánea o secuencial de más de una solución pudieran eventualmente derivarse en el entorno final de pruebas.

Si de esta evaluación se concluyera que existen limitaciones, riesgos técnicos o peligros significativos que impidan ejecutar de forma secuencial o simultánea la demostración de más de una solución en el entorno de pruebas seleccionado al efecto, y si no es justificadamente posible segmentar ni secuenciar las pruebas de más de una solución para las fases siguientes, se optará por aquella propuesta que haya recibido mejor puntuación en la Fase 2.

En cualquier caso, y con el objeto de fomentar la competencia, en la Fase 2 la FPS procurará que las soluciones desarrolladas alcancen el mayor nivel de madurez tecnológica posible de tal forma que las soluciones puedan demostrar lo máximo sus capacidades en régimen de competencia previo paso a la Fase 3, en la que únicamente existirá una propuesta en desarrollo.

En este apartado se establecen los Criterios de Valoración que serán empleados para evaluar los entregables de la Fase 2 del proyecto. Estos criterios definen los aspectos específicos que serán considerados en la evaluación de cada entregable una vez sean presentados. Su función es proporcionar una estructura objetiva y detallada para la valoración de los resultados obtenidos, asegurando así la coherencia y consistencia en el proceso de evaluación.

A continuación, se detallan los criterios de valoración para cada entregable de la Fase 2:

- **Dossier de Resultados Científico-Técnico Fase 2** (0-50 puntos)
 1. **Viabilidad Técnica** (0-25 puntos): Este criterio evalúa las características del Prototipo de Medicamento CAR-T desarrollado, la capacidad de los resultados para demostrar la viabilidad técnica de los resultados obtenidos durante la Fase 2 y su influencia en el desarrollo continuo del proyecto. Se analiza la calidad del análisis y discusión de los resultados, asegurando que se proporcionen explicaciones fundamentadas y justificaciones sólidas sobre la viabilidad de la hipótesis de partida. Además, se evalúa cómo estos resultados impactan en la planificación y ejecución futura del proyecto, sirviendo como referencia estratégica para la toma de decisiones y el avance efectivo del proyecto hacia sus objetivos finales.
 2. **Cumplimiento del plan de actividades y alcance en Fase 2** (0-15 puntos): Este criterio evalúa si se han ejecutado todas las actividades planificadas en el

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 28/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

cronograma de la Fase 2, dentro de los plazos establecidos y con el alcance esperado en cuanto a los resultados. Se considerará el grado de cumplimiento del plan de trabajo detallado, la realización de las pruebas y ensayos previstos, así como cualquier actividad correctora implementada para mitigar posibles desviaciones en la planificación. Se valorará positivamente la capacidad de adaptación y gestión de riesgos para mantener el proyecto en curso y alcanzar los objetivos establecidos para esta fase.

3. **Claridad y coherencia del contenido del Dossier y los Anexos Documentales** (0-10 puntos): Se evaluará la claridad y coherencia en la descripción de las actividades, los resultados obtenidos y logros alcanzados durante la Fase 2, asegurando que la información sea presentada de manera completa, comprensible y organizada. Al mismo tiempo, también se evaluará la calidad y relevancia de los anexos documentales que acompañan al dossier, asegurando que proporcionen evidencia adecuada de los resultados obtenidos en las pruebas y ensayos realizados.

➤ **Actualización del Plan Integral de Proyecto** (0-25 puntos)

1. **Actualización del Plan Integral de Proyecto** (0-20 puntos): Este criterio evalúa la calidad y pertinencia de la actualización del plan integral del proyecto, reflejando los avances y resultados obtenidos durante la Fase 2. Para la evaluación de este criterio se tendrá en consideración:

- **Revisión del Plan de Trabajo:** Evaluación de la actualización del plan de trabajo, asegurando que refleje los avances realizados y ajuste las actividades futuras de manera coherente.
- **Gestión de Recursos:** Análisis de la actualización en la identificación y gestión de recursos, incluyendo recursos humanos, infraestructura, equipamiento y materiales, para respaldar las actividades restantes del proyecto.
- **Revisión del Plan de Riesgos:** Evaluación de la revisión del plan de gestión de riesgos, considerando los nuevos riesgos identificados y las estrategias modificadas para mitigarlos o gestionarlos.
- **Ajuste de Indicadores Clave de Rendimiento (KPIs):** Análisis de la revisión y ajuste de los indicadores clave de rendimiento, asegurando que reflejen los objetivos actuales del proyecto y proporcionen una medida precisa del progreso y desempeño.

2. **Ejecución del Plan de Comunicación y Difusión Actualizado** (0-2,5 puntos): Evaluar la actualización del plan de comunicación y difusión, asegurando que se reflejen los nuevos resultados y estrategias de comunicación para mantener informadas a todas las partes interesadas.
3. **Ejecución de la Estrategia de Protección y Explotación de los Resultados de I+D Revisada** (0-2,5 puntos): Evaluar la revisión y ajuste de la estrategia de protección y explotación de los resultados de I+D, considerando los nuevos hallazgos y cambios en la dirección del proyecto.

➤ **Informe de Seguimiento de Aspectos Comprometidos** (0-12,5 puntos)

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 29/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

1. **Estimación de Satisfacción de Requisitos** (0-6,5 puntos): Evaluación de la estimación proporcionada sobre el grado de satisfacción de los requisitos comprometidos. Análisis de la precisión en la evaluación de la viabilidad y cumplimiento de los requisitos.
 2. **Profundidad y nivel de detalle en análisis de Requisitos** (0-3 puntos): Evaluación del nivel de desarrollo del análisis realizado para estimar el cumplimiento de cada requisito. Análisis sobre la suficiencia de la información facilitada para la estimación de cumplimiento realizada en cada requisito.
 3. **Claridad en análisis de Requisitos** (0-3 puntos): Evaluación de la claridad del análisis realizado para cada requisito y la información, evidencias y argumentos empleados para la justificación. Análisis de la claridad y coherencia en la presentación de avances y modificaciones en los aspectos comprometidos.
- **Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico en Fase 2** (0-12,5 puntos):
1. **Cumplimiento de Normativas y Regulaciones** (0-6,5 puntos): Evaluación del cumplimiento de normativas y regulaciones pertinentes relativa a la gestión de actividades y desempeño económica en la Fase 2. Análisis de la coherencia con los requisitos legales y éticos aplicables.
 2. **Transparencia en la Justificación** (0-3 puntos): Evaluación de la transparencia y exhaustividad en la justificación de las actividades realizadas durante la Fase 2. Análisis de la coherencia entre las actividades y los objetivos del proyecto.
 3. **Claridad en la Presentación** (0-3 puntos): Evaluación de la organización y estructura del informe. Análisis de la claridad y coherencia en la presentación de la información económica y de desempeño de la Fase 2.

5.2.4. Reuniones con las entidades contratistas

Tras la presentación de los entregables por parte de las entidades contratistas y, durante este proceso de evaluación, el CCT podrá recabar de las entidades cualesquiera información complementaria que aclare el contenido de los entregables y resultados recibidos, y podrá mantener un proceso de diálogo y negociación que permita perfilar el servicio de I+D.

Asimismo, se podrán mantener reuniones individuales o conjuntas con terceros, invitados por cualquiera de las partes, para tratar temáticas específicas, como pueden ser, pero sin limitarse a, las siguientes: la relación calidad-precio y coste-eficacia a lo largo de todo el ciclo de vida del producto; la calidad técnica, funcional y estética; la accesibilidad, coste de fabricación, mantenimiento estimado, condiciones de entrega y asistencia técnica previstas; las actividades relacionadas con la protección industrial e intelectual de los resultados; la regulación de los derechos de explotación y titularidad de los resultados obtenidos; o el plan de desarrollo y explotación una vez finalizado el contrato.

Con carácter general la periodicidad de las reuniones, salvo disposición en contrario por parte de la dirección técnica y/o el CCT, es la siguiente:

- Dirección Técnica del Contrato: semanal.
- Comité Científico-Técnico: mensual.

Sin perjuicio de lo anterior, la dirección técnica se reserva la posibilidad de convocar reuniones extraordinarias según las necesidades surgidas en el proyecto, ya sean reuniones individuales o conjuntas para obtener información adicional, solicitar aclaraciones o para la puesta en común sobre diversos aspectos del proyecto.

La Dirección Técnica del contrato redactará acta de cada reunión donde quede constancia de los asuntos tratados, quedando incorporadas al expediente de contratación.

Las reuniones quedarán sujetas al deber de confidencialidad salvo los supuestos previstos por la normativa aplicable, en virtud de lo establecido en el art. 133 de la LCSP.

5.2.5. Valoración del servicio ejecutado

En la Fase 2 del contrato CAR-T_ANDALUCIA, se llevará a cabo la valoración del servicio ejecutado conforme al Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado descrito en la introducción del apartado 5. Este proceso consta de tres etapas diseñadas para evaluar de manera exhaustiva el desempeño de las entidades contratistas y determinar su idoneidad para avanzar a la siguiente fase del proyecto.

Durante la Fase 2, se ejecutarán las tres etapas del Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado, que incluyen la evaluación de la conformidad del servicio, la susceptibilidad de continuación y el proceso de selección. Se verificará el cumplimiento de los términos y condiciones del contrato, así como la integridad y consistencia de los entregables presentados por las entidades contratistas.

Es relevante señalar que los entregables de esta fase se detallan en el apartado 5.2.2 del presente documento, mientras que los criterios de valoración de los entregables se encuentran en el apartado 5.2.3., por lo que se insta a las entidades contratistas a leer detenidamente estos apartados para comprender plenamente los requisitos y criterios de evaluación aplicables en esta fase del contrato.

Mediante la valoración del servicio ejecutado en la Fase 2, en la que se observarán los principios rectores de la contratación pública, se buscará seleccionar aquellas propuestas que demuestren la capacidad para contribuir al éxito del proyecto, de acuerdo con los parámetros establecidos en el Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado y los criterios de valoración especificados en el presente documento.

5.3. FASE 3: Preclínica Regulatoria y Traslación a Condiciones GMP

Esta fase marca un hito crucial en el desarrollo del proyecto al dirigirse hacia la realización de pruebas preclínicas regulatorias y validar el escalado para la producción en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Esta validación es crucial para garantizar la disponibilidad y accesibilidad del tratamiento CAR-T innovador a los pacientes en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, asegurando así su efectividad y seguridad en condiciones reales de uso.

Objetivo de la Fase 3: La Fase 3 del proyecto se centra en la realización de pruebas preclínicas en condiciones equivalentes a los estándares de normativa de buenas prácticas de laboratorio (GLP)

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 31/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

según la AEMPS y la validación del escalado para la fabricación en condiciones clínicas y la producción en el SSPA. El objetivo principal de esta fase será garantizar la calidad, fiabilidad y reproducibilidad del Prototipo de Medicamento CAR-T desarrollado, por medio de la realización de pruebas de laboratorio. Por otro lado, la entidad contratista realizará las pruebas necesarias para preparar en sus instalaciones la validación del escalado para la fabricación en condiciones clínicas, de forma que pueda planificar, prestar soporte y colaborar activamente con la Dirección Técnica del Contrato en la Validación de la escalabilidad del Prototipo de Medicamento CAR-T, lo cual busca asegurar que el proceso de fabricación pueda ser reproducido a gran escala de manera consistente y eficiente, cumpliendo con los requisitos regulatorios y de calidad necesarios para su implementación en un entorno clínico real.

Plazo de Ejecución y Subactividades: La Fase 3 se inicia inmediatamente después de la conclusión de la Fase 2 y tiene un plazo de ejecución de 12 meses para llevar a cabo todas las actividades mencionadas. La entidad contratista será responsable de garantizar un avance continuo y eficiente del proyecto para alcanzar los objetivos establecidos.

Consideraciones Adicionales:

- La Dirección Técnica del Contrato y el CCT podrán solicitar datos técnicos adicionales, aclaraciones o pruebas específicas de concepto y/o simulaciones.
- Toda la información y documentación aportada por las entidades invitadas queda sujeta al deber de confidencialidad, a excepción de lo establecido por la normativa aplicable, en virtud de lo recogido en el art. 133 de la LCSP.
- La Dirección Técnica del Contrato y el CCT realizarán a lo largo de esta Fase 3 una actividad de validación de los trabajos realizadas, denominada validación de la escalabilidad del Prototipo de Medicamento CAR-T para su producción a nivel clínico en las instalaciones del SSPA. La Dirección Técnica del Contrato y el CCT proporcionarán la infraestructura, los recursos humanos y el equipamiento disponible. La entidad contratista será la responsable de velar por la correcta ejecución de esta actividad de validación, colaborando activamente, planificando, aportando los resultados obtenidos y los medios materiales necesarios (incluido el equipamiento no disponible por parte del CCT) y el soporte técnico que permitan la ejecución de la validación.

5.3.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 3

La prestación de servicio a desarrollar en esta fase comprende las actividades siguientes:

- **Preclínica regulatoria:** Actividad que consiste en la ejecución de todas aquellas pruebas de investigación necesarias para la generación de datos específicos para cumplir con los requisitos de la AEMPS con objeto de la obtención de la autorización para la realización de ensayos clínicos en humanos. Estas pruebas deben evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con el Prototipo de Medicamento CAR-T en modelos celulares y animales antes de iniciar los ensayos clínicos con humanos.
- **Pruebas in vitro:** Fabricación de células CAR-T, desde la transducción del vector con el constructo del CAR en células T seleccionado para la prueba. Expansión y purificación de

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 32/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

las células CAR-T, cumpliendo estándares de las normas de buenas prácticas de laboratorio (GLP) de la AEMPS. Evaluación de la capacidad de las células CAR-T para reconocer y eliminar células tumorales, midiendo su activación, proliferación y supervivencia. Determinación de la especificidad y afinidad del CAR, cumpliendo estándares de las normas GLP.

- Pruebas in vivo:** Fabricación de células CAR-T, desde la transducción del vector con el constructo del CAR en células T seleccionado para la prueba. Expansión y purificación de las células CAR-T, cumpliendo estándares de las normas GLP de la AEMPS. Evaluación de la eficacia y la seguridad de las células CAR-T en modelos animales relevantes, cumpliendo estándares de las normas GLP. Específicamente, conforme con la Guía de aspectos de calidad, no clínicos y clínicos de los medicamentos que contienen células genéticamente modificadas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹, los ensayos de toxicidad deberán realizarse cumpliendo con la normativa GLP.

Las pruebas en esta fase deberán demostrar que el prototipo alcanza los siguientes requisitos:

Requisito	Descripción	Valor
Generales del Prototipo de Medicamento CAR-T		
Actividad Biológica (citotoxicidad) (Ph. Eur. 5.14)	Muerte de células tumorales en un ensayo de citotoxicidad con una proporción de células efectoras (células CAR-T) a células diana (células tumorales) de 10:1 en 24 horas.	Muerte de células tumorales al menos 20%
Expresión del receptor del CAR+ a 9 días de cultivo (Ph. Eur. 5.14/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que expresan el receptor CAR en su superficie.	Expresión al menos 20%
Número de copias del vector (VCN) (Ph. Eur. 5.14)	Número de copias del vector viral que contiene el gen CAR por célula CAR-T.	VCN al menos 10 copias del gen CAR por célula CAR-T
Viabilidad (Ph. Eur. 2.7.29/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que están vivas y funcionales.	Al menos 70%
Replication-competent viruses (RCL) (PE-CC-015)	Presencia de virus de replicación competente (RCL) en las células CAR-T.	Negativo (< 2 copias por célula CAR-T)

¹ Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT). EMA/CAT/GTWP/671639/2008 (2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf

Requisito	Descripción	Valor
Virus adventicios (Ph. Eur. 5.2.3)	Detectar la ausencia de virus adventicios en las células CAR-T.	Cero unidades de virus adventicios o test negativo.
Tasa de respuesta al tratamiento (TR) en pruebas en modelo animal relevante	Estimación del porcentaje de animales tratados que experimentan una remisión del cáncer después del tratamiento CAR-T.	Al menos 70%
Tiempo de fabricación	Tiempo promedio desde el inicio del procedimiento de fabricación hasta la obtención de una cantidad suficiente de células CAR-T con la dosis clínica requerida según el protocolo de uso del prototipo, alcanzando una dosis clínicas de CAR+ (por encima de 1×10^6 CAR+/Kg).	Como máximo 10 días
Específicas del Vector del CAR		
Multiplicidad de infección (MOI)	Determinar la relación entre el número de partículas del vector viral y el número de células diana (células T).	Entre 0.5 y 5 MOI
Nº partículas del vector viral (rango superior de MOI 5) en dos meses	Determinar la concentración de partículas de vector viral en una muestra del vector viral en un tiempo inferior a 2 meses.	500×10^6 partículas de vector viral
Integridad del vector viral	Evaluar la ausencia de mutaciones o daños en el ADN del vector viral.	Más del 90% de las partículas virales con ADN intacto
Pureza del vector viral	Evaluar la ausencia de contaminantes, como endotoxinas o virus adventicios, en el vector viral.	Menos de 0.05 EU/ml de endotoxinas y ausencia de virus adventicios.
Estabilidad del vector viral	Evaluar la capacidad del vector viral para mantener su integridad y funcionalidad durante el almacenamiento y la manipulación.	Más del 90% de partículas virales con ADN intacto y funcionalidad después de almacenamiento a -80°C durante 6 meses.

Requisito	Descripción	Valor
Específicas de Control del banco de células		
Homogeneidad y pureza de las células: determinación de ADN Fingerprint por STRs (Ph. Eur. 5.14.).	Proporción de células CAR-T con el perfil de STRs (Short Tandem Repeats) correcto	La proporción de células CAR-T con el perfil de STRs correcto debe ser superior al 99%.
Viabilidad celular.	Proporción de células CAR-T vivas	Más del 80% de las células viables
Presencia de virus porcinos (Ph. Eur. 5.1.7./ICHQ5A/USP<1237>4).	Ausencia de ADN o ARN viral de virus porcinos por PCR y/o RT-PCR	No se debe detectar ADN o ARN viral de ningún virus porcino por PCR y/o RT-PCR
Presencia de virus humanos (Ph. Eur. 5.1.7./ICHQ5A).	Ausencia de ADN o ARN viral de virus humanos	No se debe detectar ADN o ARN viral de ningún virus humano.
Presencia de Retrovirus endógenos (Ph. Eur. 5.1.7./ICHQ5A)	Ausencia de actividad de transcriptasa inversa de retrovirus endógenos	No se debe detectar actividad de transcriptasa inversa de retrovirus endógenos.
Efecto citopático (Ph. Eur. 5.1.7./ICHQ5A)	Ausencia de efecto citopático en las células CAR-T	No se debe observar ningún efecto citopático en las células CAR-T.
Estabilidad genética	Porcentaje de células CAR-T que muestran alteraciones en la secuencia de ADN después del almacenamiento y la manipulación. Las alteraciones pueden ser deleciones o duplicaciones de ADN, Inserciones o translocaciones cromosómicas y/o mutaciones en genes específicos.	Menos de 5% de células con cambios genéticos significativos.

Asimismo, el CCT podrá solicitar a las entidades contratistas todas aquellas pruebas y parámetros específicos que consideren esenciales para asegurar la calidad, efectividad y seguridad del prototipo de medicamento CAR-T. Estos parámetros adicionales podrán depender específicamente de la solución propuesta, pero tendrá en cuenta aspectos como:

- Eficiencia de la transferencia del gen CAR a las células diana, por medio de la realización de pruebas de titulación del vector viral con línea Jurkat o linfocitos T

humanos dependiendo de las características del prototipo. Los resultados deberán ser valorados como positivos por el CCT.

- Eficiencia del proceso de producción del vector viral, como la determinación de si es capaz de obtenerse el valor de MOI del rango objetivo en un plazo inferior a 2 meses. Alcanzar un MOI entre 0.5 y 5 en menos de 2 meses. Los resultados deberán ser valorados como positivos por el CCT.
- Expansión del CAR+ (fold expansion), parámetro que mide el crecimiento de las células CAR-T durante el proceso de fabricación en 8 días. Los resultados deberán ser valorados como positivos por el CCT.
- Expresión de marcadores en superficie en las células CAR-T (Fenotipo), los cuales deberán obtener resultados que sean valorados como positivos por parte del CCT.
- En caso de que el Prototipo de Medicamento CAR-T consistiera en un CAR de tipo alogénico o universales, se solicitara un estudio de Biodistribución para descartar enfermedad injerto contra receptor.

- **Acciones Preparativas del ensayo clínico:** Elaboración de la documentación relevante para el ensayo clínico piloto. Esta documentación consiste en:

- Consulta científica previa al ensayo clínico a la AEMPS. Esta consulta previa consistirá en la iniciación de la conversación con la AEMPS, recibir una revisión de las pruebas preclínicas realizadas, los resultados obtenidos y su relevancia para el diseño del ensayo clínico y los controles previstos en este. Esta solicitud, que llevará a cabo la entidad contratista, previa revisión de la documentación por el CCT, permite identificar y resolver posibles problemas con la solicitud de autorización del ensayo clínico antes de su presentación formal y aclarar las dudas sobre la interpretación de la normativa y los requisitos de la AEMPS. Esta actividad pretende aumentar la probabilidad de éxito en la solicitud de ensayo clínico, reducir el tiempo de revisión de la solicitud, anticipar posibles medidas correctoras o acciones adicionales para evitar retrasos en el cronograma.
- La entidad contratista entregará un Dossier de calidad del medicamento en investigación (IMPD-Q, por sus siglas en inglés). Esta documentación necesaria para la Solicitud de autorización de ensayo clínico será elaborada en la Fase 3 y será revisada y mejorada de cara a la solicitud en la Fase 4.
- Asimismo, la entidad contratista facilitará toda aquella documentación requerida por el CCT con la finalidad de preparar las actividades de validación de la Fase 4.

- **Soporte Técnico y Metodológico para Pruebas de Validación de Escalado:** La entidad contratista brindará soporte técnico y metodológico durante la actividad de validación de escalado en condiciones GMP ejecutada por la Dirección Técnica del Contrato y el CCT, respaldando continuamente a esta en todo el proceso. Esto incluye prestar asistencia técnica, capacitación del personal y el abastecimiento de equipamiento, reactivos y fungibles necesarios para garantizar la ejecución eficiente de las pruebas de validación de escalado de producción de vector viral y células CAR-T en condiciones y equipos destinados al uso clínico, asegurando así la confirmación de la escalabilidad del producto seleccionado para su producción a nivel clínico en las instalaciones del SSPA. La entidad contratista puede planificar esta actividad en cualquier momento dentro de la Fase 3, de

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 36/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

forma que puede beneficiarse del material generado durante la validación, como los lotes de constructo o vector del CAR, para las pruebas de preclínica regulatoria.

Además, cada entidad contratista actualizará el Plan Integral del Proyecto, llevará a cabo un seguimiento de los aspectos comprometidos según los resultados de la Fase 3 y monitoreará las actividades y el desempeño económico de la Fase 3, que es información requerida por parte de la Dirección Técnica del contrato para el control del avance y la justificación de las actividades ejecutados en cada fase del contrato; y que permiten llevar un seguimiento preciso de las actividades ejecutadas, de los logros alcanzados y los recursos empleados, asegurando la transparencia y obteniendo un registro claro de los resultados del proyecto para su posterior análisis, justificación y puesta en valor.

5.3.2. Entregables de Fase 3

Al concluir la Fase 3, la entidad contratista presentará una serie de entregables que no solo cumplirán con los requisitos contractuales, sino que también condicionarán el desarrollo de la fase posterior del proyecto. Estos documentos permitirán constatar el progreso tangible y proporcionarán una visión detallada y coherente de los aspectos científicos, técnicos y de gestión alcanzados en esta etapa, asegurando la transparencia y el eficaz avance del proyecto. A continuación, se detallan los documentos clave de esta fase:

1. **Dossier de Resultados Científico-Técnico en Fase 3:** Este entregable parte de una revisión de los aspectos teóricos-conceptuales desarrollados en el Dossier Científico-Técnico de la Fase 2 y proporciona una descripción completa y fundamentada de los resultados alcanzados en las pruebas preclínicas regulatorias y una descripción de todo el servicio prestado en la validación del escalado para la producción en el SSPA realizadas durante la Fase 3.

Este dossier incluirá los anexos documentales que respalden los resultados obtenidos en las pruebas preclínicas (*in vitro* e *in vivo*) y de escalado, y ha de brindar un análisis y discusión de todos los resultados obtenidos durante la Fase 3. Asimismo, contendrá toda la documentación preparativa del ensayo clínico elaborada.

2. **Actualización del Plan Integral del Proyecto:** Se trata de una actualización del plan integral de proyecto presentado en la Fase 2, teniendo en cuenta los avances y resultados obtenidos durante la Fase 3. Incluye una revisión detallada del plan de trabajo, la gestión de recursos, el plan de gestión de riesgos, los indicadores clave de rendimiento (KPIs), el plan de comunicación y difusión, y la estrategia de protección y explotación de los resultados de I+D. Esta revisión proporciona una visión completa de los logros y desafíos enfrentados durante la fase, sirviendo como referencia estratégica para el desarrollo continuo del proyecto.
3. **Informe de Seguimiento de Aspectos Comprometidos:** Este informe proporciona una revisión detallada de los avances específicamente relacionados con el prototipo final, vinculados a requisitos mínimos y requisitos valorables en la oferta. Ofrece un análisis individual de cada requisito, permitiendo una evaluación precisa del estado de desarrollo y las estimaciones sobre la satisfacción de los requisitos identificados.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 37/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

4. **Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico:** Este informe contendrá un desglose detallado de las actividades y tareas realizadas durante la Fase 3, junto con el detalle de recursos empleado y del desempeño económico asociado. Este entregable servirá como una herramienta esencial para la transparencia y la rendición de cuentas en el uso de los recursos, brindando una visión completa de las acciones emprendidas y su impacto económico.

5.3.3. Criterios de valoración de Fase 3

En este apartado se establecen los Criterios de Valoración que serán empleados para evaluar los entregables de la Fase 3 del proyecto. Estos criterios definen los aspectos específicos que serán considerados en la evaluación de cada entregable presentado. Su función es proporcionar una estructura objetiva y detallada para la valoración de los resultados obtenidos, asegurando así la coherencia y consistencia en el proceso de evaluación.

A continuación, se detallan los criterios de valoración para cada entregable de la Fase 3:

Dossier de Resultados Científico-Técnico Fase 3:

1. **Cumplimiento del plan de actividades y alcance en Fase 3:** Este criterio evalúa si se ejecutaron todas las actividades planificadas en el cronograma de la Fase 3, dentro de los plazos establecidos y con el alcance esperado en los resultados. Se considerará el grado de cumplimiento del plan de trabajo detallado para las pruebas preclínicas regulatorias y la validación del escalado para la producción en el SSPA, así como cualquier actividad correctora implementada para mitigar posibles desviaciones en la planificación. Se valorará una mayor capacidad de adaptación y de gestión de riesgos para mantener el proyecto en curso y alcanzar los objetivos establecidos para esta fase.
2. **Claridad y coherencia del contenido del Dossier y los Anexos Documentales:** Evaluar la claridad y coherencia en la descripción de actividades, los resultados obtenidos y logros alcanzados durante la Fase 3, asegurando que la información sea presentada de manera completa, comprensible y organizada. Al mismo tiempo, también se evaluará la calidad y relevancia de los anexos documentales que acompañan al dossier, asegurando que proporcionen evidencia adecuada de los resultados obtenidos en las pruebas preclínicas regulatorias y de validación del escalado.
3. **Viabilidad Técnica:** Este criterio evalúa las características del Prototipo de Medicamento CAR-T desarrollado, la capacidad de los resultados obtenidos en la Fase 3 para demostrar la viabilidad técnica del prototipo y su influencia en el desarrollo continuo del proyecto. Este criterio tendrá en consideración los resultados de la Validación de Escalado. Se analiza la calidad del análisis y discusión de los resultados, asegurando que se proporcionen explicaciones fundamentadas y justificaciones sólidas sobre la viabilidad de la hipótesis de partida. Además, se evalúa cómo estos resultados impactan en la planificación y ejecución futura del proyecto, sirviendo como referencia estratégica para la toma de decisiones y el avance efectivo del proyecto hacia sus objetivos finales.

38

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 38/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

4. **Documentación preparativa del ensayo clínico:** Este criterio evalúa la preparación y calidad de la documentación para la consulta ante la AEMPS y de los documentos preparativos del Ensayo clínico elaborados. Se considerará la exhaustividad y relevancia de la documentación proporcionada, así como su cumplimiento con los requisitos regulatorios y de calidad necesarios. Se valorará positivamente la atención a los detalles y la precisión en la preparación de la documentación, garantizando que se encuentre correctamente preparada para su presentación y evaluación por parte de la autoridad regulatoria.

Actualización del Plan Integral de Proyecto:

1. **Actualización del Plan Integral de Proyecto:** Este criterio evalúa la calidad y pertinencia de la actualización del plan integral del proyecto, reflejando los avances y resultados obtenidos durante la Fase 3. Este criterio aglutina:
 - **Revisión del Plan de Trabajo:** Evaluación de la actualización del plan de trabajo, asegurando que refleje los avances realizados y ajuste las actividades futuras de manera coherente.
 - **Gestión de Recursos:** Análisis de la actualización en la identificación y gestión de recursos, incluyendo recursos humanos, infraestructura, equipamiento y materiales, para respaldar las actividades restantes del proyecto.
 - **Revisión del Plan de Riesgos:** Evaluación de la revisión del plan de gestión de riesgos, considerando los nuevos riesgos identificados y las estrategias modificadas para mitigarlos o gestionarlos.
 - **Ajuste de Indicadores Clave de Rendimiento (KPIs):** Análisis de la revisión y ajuste de los indicadores clave de rendimiento, asegurando que reflejen los objetivos actuales del proyecto y proporcionen una medida precisa del progreso y desempeño.
2. **Ejecución del Plan de Comunicación y Difusión Actualizado:** Este criterio evalúa el cumplimiento de las actividades planificadas en materia de comunicación y difusión relacionadas con el proyecto CART_ANDALUCÍA. Se valorará la claridad, trazabilidad y transparencia de las actividades de comunicación realizadas, incluyendo la facilidad de acceso a enlaces a publicaciones, imágenes demostrativas y análisis de impacto. Asimismo, se evaluará la efectividad de la ejecución del plan de comunicación y difusión para maximizar el alcance y la visibilidad del proyecto, asegurando una comunicación clara y accesible con las partes interesadas.
3. **Ejecución de la Estrategia de Protección y Explotación de los Resultados de I+D Revisada:** Evalúa la revisión y ajuste de la estrategia de protección y explotación de los resultados de I+D, considerando los nuevos hallazgos y cambios en la dirección del proyecto. Se considerará la efectividad de la estrategia para proteger los resultados del proyecto mediante la propiedad intelectual y la gestión de la propiedad industrial. Se valorará positivamente la claridad, viabilidad y relevancia de la descripción de las actividades realizadas.

Informe de Seguimiento de Aspectos Comprometidos:

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 39/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

1. **Estimación de Satisfacción de Requisitos:** Evaluación de la estimación proporcionada sobre el grado de satisfacción de los requisitos comprometido. Análisis de la precisión en la evaluación de la viabilidad y cumplimiento de los requisitos.
2. **Profundidad y nivel de detalle en análisis de Requisitos:** Evaluación del nivel de desarrollo del análisis realizado para estimar el cumplimiento de cada requisito. Análisis sobre la suficiencia de la información facilitada para la estimación de cumplimiento realizada en cada requisito.
3. **Claridad en análisis de Requisitos:** Evaluación de la claridad del análisis realizado para cada requisito y la información, evidencias y argumentos empleados para la justificación. Análisis de la claridad y coherencia en la presentación de avances y modificaciones en los aspectos comprometidos.

Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico en Fase 3:

1. **Cumplimiento de Normativas y Regulaciones:** Evaluación del cumplimiento de normativas y regulaciones pertinentes relativa a la gestión de actividades y desempeño económica en la Fase 3. Asimismo, se evaluará el análisis de la coherencia con los requisitos legales y éticos aplicables.
2. **Transparencia en la Justificación:** Evaluación de la transparencia y exhaustividad en la justificación de las actividades realizadas durante la Fase 3. Análisis de la coherencia entre las actividades y los objetivos del proyecto.
3. **Claridad en la Presentación:** Evaluación de la organización y estructura del informe. Análisis de la claridad y coherencia en la presentación de la información económica y de desempeño de la Fase 3.

5.3.4. Reuniones con la entidad contratista

Tras la presentación de los entregables y, durante este proceso de evaluación, el CCT podrá recabar de la entidad contratista cualquier información complementaria que aclare el contenido de la documentación recibida, y podrá mantener un proceso de diálogo y negociación que permita perfilar el contenido.

Asimismo, se podrán mantener reuniones individuales o conjuntas con terceros, invitados por cualquiera de las partes, para tratar temáticas específicas, como pueden ser, pero sin limitarse a, las siguientes: la relación calidad-precio y coste-eficacia a lo largo de todo el ciclo de vida del producto; la calidad técnica, funcional y estética; la accesibilidad, coste de fabricación, mantenimiento estimado, condiciones de entrega y asistencia técnica previstas; las actividades relacionadas con la protección industrial e intelectual de los resultados; la regulación de los derechos de explotación y titularidad de los resultados obtenidos; o el plan de desarrollo y explotación una vez finalizado el contrato.

Con carácter general la periodicidad de las reuniones, salvo disposición en contrario por parte de la dirección técnica y/o el CCT, es la siguiente:

- Dirección Técnica del Contrato: semanal.
- Comité Científico-Técnico: mensual.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 40/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Sin perjuicio de lo anterior, la dirección técnica se reserva la posibilidad de convocar reuniones extraordinarias según las necesidades surgidas en el proyecto, ya sean reuniones individuales o conjuntas para obtener información adicional, solicitar aclaraciones o para la puesta en común sobre diversos aspectos del proyecto.

La Dirección Técnica del contrato redactará acta de cada reunión donde quede constancia de los asuntos tratados, quedando incorporadas al expediente de contratación.

Las reuniones quedarán sujetas al deber de confidencialidad salvo los supuestos previstos por la normativa aplicable, en virtud de lo establecido en el art. 133 de la LCSP.

5.3.5. Valoración del servicio ejecutado

En la Fase 3 del contrato CAR-T_ANDALUCIA, se procederá a la valoración del servicio ejecutado siguiendo el Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado descrito en la introducción del apartado 5. Este proceso se compone de tres etapas fundamentales diseñadas para evaluar el desempeño del contratista y determinar la idoneidad de los resultados obtenidos en el proyecto.

Durante la Fase 3, se llevarán a cabo únicamente las dos primeras etapas del Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado. Esto se debe a que no es necesario realizar el Proceso de Selección, dado que en esta fase solo hay una entidad contratista. Por lo tanto, la evaluación se centrará en determinar si los desarrollos y resultados de esta entidad son susceptibles de continuar a la Fase 4 del proyecto. La Dirección Técnica del contrato y el CCT evaluarán los desarrollos y resultados obtenidos y emitirán un informe razonado, antes de la finalización de la Fase 3, donde manifestará si la entidad contratista es susceptible de continuar con la ejecución del proyecto en la siguiente fase. Una vez emitido el informe técnico, éste será elevado a la Mesa de Contratación para su propuesta al órgano de contratación, que resolverá motivadamente la continuidad a Fase 4, en el plazo máximo de 10 días naturales. Asimismo, la Dirección Técnica del contrato y el CCT podrán ampliar el informe durante el primer mes de la Fase 4.

Es importante señalar que los entregables de esta fase se detallan en el apartado 5.3.2 del presente documento, mientras que los criterios de valoración de los entregables se encuentran en el apartado 5.3.3., por lo que se insta a la entidad contratista a leer detenidamente estos apartados para comprender plenamente los requisitos y criterios de evaluación aplicables en esta fase del contrato.

Mediante la valoración del servicio ejecutado en la Fase 3, en la que se observarán los principios rectores de la contratación pública, se busca determinar si los desarrollos y resultados presentados son consistentes con los objetivos del proyecto y si cumplen con los estándares de calidad y rendimiento establecidos en el contrato.

5.4. FASE 4: Despliegue Demostrativo, Validación e informes de resultados

La Fase 4 de Validación representa una etapa crucial en el desarrollo del proyecto al enfocarse en la validación que la Dirección Técnica del contrato y el CCT realiza sobre los diferentes resultados obtenidos en las fases previas ejecutadas por parte de la entidad contratista. Esta validación se realiza mediante el uso del Prototipo de Medicamento CAR-T en un entorno real controlado del

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 41/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

SSPA. En esta fase, la entidad contratista desempeñará un papel fundamental al brindar soporte integral a la ejecución del ensayo clínico fase I, abordando todas las etapas desde la validación de fabricación en condiciones GMP en el SSPA hasta la gestión y resolución de incidencias durante el ensayo clínico. Asimismo, debe gestionar la finalización del contrato, promoviendo la regulación de los derechos de explotación y titularidad de los resultados obtenidos, así como monitorear la protección industrial e intelectual de los mismos, trazar un plan de desarrollo y explotación una vez finalizado el contrato y elaborar un estudio coste-efectividad para la implantación del Prototipo.

El plazo para la evaluación de los entregables será como máximo de 30 días naturales desde su entrega. En caso de que el CCT comunique un incidente de ejecución por identificación de una desviación sustancial con respecto al plan de ejecución previsto, el plazo se ampliará hasta la resolución del incidente.

Objetivo de la Fase 4: El objetivo en esta fase será garantizar la ejecución eficiente y ética de las actividades de validación del Prototipo de Medicamento CAR-T. Para ello se ejecutarán por parte de la entidad contratista los siguientes servicios:

- Prestación de un servicio de soporte técnico y metodológico para la fabricación, gestión integral de la solicitud autorización y validación del Prototipo de Medicamento CAR-T. El soporte será continuado durante todo la Fase 4 de validación con la finalidad de asegurar una ejecución eficiente y ética de toda la fase, especialmente los hitos de validación de fabricación, fabricación en el marco del ensayo y la monitorización del ensayo clínico, abordando cualquier problema o desafío hasta su finalización.
- Prestación del servicio de redacción de la documentación necesaria para la solicitud de autorización del producto y del ensayo clínico a la AEMPS, incluido cualquier otro documento necesario. Los Investigadores Principales (IPs) del ensayo clínico, designados por la Dirección Técnica del contrato, tendrán un papel de liderazgo en la definición de los aspectos clínicos del estudio. Toda esta documentación será revisada y validada por el CCT y los IPs, cuyas aportaciones y directrices deberán ser considerados y debidamente incluidos por parte de la entidad contratista.
- La entidad contratista suministrará el equipamiento, reactivos y fungibles necesarios para garantizar la ejecución completa y eficiente de las actividades de fabricación, autorización y validación del Prototipo de Medicamento CAR-T en el SSPA. Asimismo, la entidad contratista prestará el soporte necesario en la adecuación de los centros de tratamiento del SSPA designados para la aplicación del prototipo de medicamento CAR-T. Asimismo, la entidad contratista realizará el aprovisionamiento de equipamiento y fungibles necesarios para el uso terapéutico del prototipo de manera segura y eficiente.
- Prestación del servicio de formación y capacitación de los profesionales SSPA. La entidad contratista prestará el servicio de formación en el conocimiento científico generado y capacitar a los profesionales para la fabricación del prototipo de medicamento CAR-T. El servicio debe equipar a los profesionales designados del SSPA con las habilidades necesarias para implementar el proceso de producción y administración del medicamento CAR-T.
- Elaboración de los informes de resultados finales.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 42/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Plazo de Ejecución y Subactividades: La Fase 4 se inicia inmediatamente después de la conclusión de la Fase 3 y tiene un plazo de ejecución de 14 meses para llevar a cabo todas las actividades mencionadas. La entidad contratista será responsable de garantizar un avance continuo y eficiente del proyecto para alcanzar los objetivos establecidos, asegurando la que sea posible la aplicación del tratamiento CAR-T innovador a los pacientes en el sistema sanitario público de Andalucía.

Consideraciones Adicionales:

- La FPS podrá solicitar datos técnicos adicionales, aclaraciones o pruebas específicas de concepto y/o simulaciones.
- Toda la información y documentación aportada por las entidades invitadas queda sujeta al deber de confidencialidad, a excepción de lo establecido por la normativa aplicable, en virtud de lo recogido en el art. 133 de la LCSP.

5.4.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 4

La prestación de servicio a desarrollar en esta fase comprende las siguientes actividades:

1. **Prestación de soporte técnico y metodológico:** La entidad contratista prestará el servicio de apoyo continuo durante toda la fase de validación del Prototipo de Medicamento CAR-T, asegurando una ejecución eficiente y ética de las actividades, incluyendo la validación de fabricación en el SSPA, la fabricación de los lotes para el ensayo clínico y la ejecución del mismo. Esto implica que abordará cualquier problema o desafío hasta su completa resolución y/o finalización.
2. **Redacción de documentación para la solicitud de autorización de ensayo clínico:** La entidad contratista elaborará la documentación necesaria, incluido el Protocolo de ensayo clínico, para la solicitud de autorización del ensayo clínico a la AEMPS. Asimismo, en esta actividad se encuentra incluida la consideración e inclusión de los comentarios del CCT tras su revisión.
3. **Provisión de equipamiento, reactivos y fungibles:** La entidad contratista suministrará todo el material necesario para garantizar la ejecución completa y eficiente de las actividades de fabricación, autorización y validación del Prototipo de Medicamento CAR-T en el SSPA. Esta actividad incluye la adecuación de los centros de tratamiento designados para la aplicación del prototipo. Por material necesario se entiende todo aquel equipamiento, reactivo y fungible que se emplee en el protocolo de fabricación, mantenimiento y dosificación del Prototipo de Medicamento CAR-T y que el CCT del Contrato designe como necesario. Asimismo, la entidad contratista contratará las actividades de gestión, monitorización y actividades de farmacovigilancia (CRO), así como la póliza de seguro de responsabilidad civil en ensayo clínico.
4. **Formación y capacitación de profesionales SSPA:** La entidad contratista prestará el servicio formación en el conocimiento científico generado que permita capacitar a los profesionales designados por parte del SSPA para la fabricación y administración del medicamento CAR-T.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 43/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

5. **Elaboración de los Informes de Resultados:** la entidad contratista deberá realizar una serie de actividades que permitan preparar la correcta conclusión del contrato, asegurando la adecuada finalización de todas las obligaciones contractuales y la entrega completa de los resultados obtenidos. Este servicio incluye actividades como la elaboración de informes finales detallados, la regulación de los derechos de explotación y titularidad de los resultados, y la supervisión de la protección industrial e intelectual. También implica la creación de un plan de desarrollo y explotación post-contrato, y la realización de un estudio de coste-efectividad. La importancia de esta tarea radica en su capacidad para consolidar los avances alcanzados durante el contrato, proporcionar una evaluación integral del rendimiento, asegurar la protección legal de los resultados y establecer una base sólida para su futura explotación comercial.

Además, la entidad contratista actualizará el Plan Integral del Proyecto, llevará a cabo un seguimiento de los aspectos comprometidos según los resultados de la Fase 4 y monitoreará las actividades y el desempeño económico en la Fase 4, que es información requerida por parte de la Dirección Técnica del contrato para el control del avance y la justificación de las actividades ejecutadas en cada fase del contrato; y que permiten llevar un seguimiento preciso de las actividades ejecutadas, de los logros alcanzados y los recursos empleados, asegurando la transparencia y obteniendo un registro claro de los resultados del contrato para su posterior análisis, justificación y puesta en valor.

5.4.2. Entregables de Fase 4

Al concluir la Fase 4, la entidad contratista presentará una serie de entregables que cumplirán con los requisitos contractuales, y que servirán como acreditación para certificar la finalización del contrato. Estos documentos permitirán constatar el progreso tangible y proporcionarán una visión detallada y coherente de los aspectos científicos, técnicos y de gestión alcanzados en esta etapa, asegurando la transparencia y la finalización eficaz del proyecto. A continuación, se detallan los documentos a presentar en esta fase:

1. **Informe de Validación del Prototipo de Medicamento CAR-T en Fase 4:** Este informe recogerá una revisión detallada de las actividades desarrolladas por la entidad contratista durante la Fase 4, centrándose en la validación del Prototipo de Medicamento CAR-T en un entorno real controlado del SSPA. El informe proporcionará una descripción completa y fundamentada de las actividades realizadas durante el proceso de validación del Prototipo de Medicamento CAR-T, la cual incluye la validación de fabricación, solicitud de autorización, fabricación en el marco de ensayo clínico y la monitorización y gestión de los datos del ensayo clínico. Se incluirán anexos documentales que respalden las actividades realizadas, entre los que se incluirán los siguientes:
 - Documentación elaborada por la entidad contratista para la solicitud de autorización del producto y del ensayo clínico a la AEMPS.
 - Base de datos completa del ensayo clínico, incluido los datos recopilados, tanteo en bruto como estadísticamente tratados de los que disponga la entidad contratista.
 - Detalle del plan formativo, justificación de la formación efectuada y los partes de asistencia a cada actividad.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 44/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

- Registro detallado del equipamiento, reactivos y fungibles necesario para la validación remitido por parte de la entidad contratista durante toda la Fase 4 (descripción, unidades, fecha, etc.).
- Cualquier otro documento que el CTT o la Dirección Técnica del contrato considere necesario.

2. **Informes de resultados del contrato:** Este entregable contendrá un análisis exhaustivo de todo el contrato. El contenido del mismo se distribuirá en los siguientes apartados o documentos:

- **Cierre del Plan Integral de Proyecto:** Informe de la gestión del proyecto CART_ANDALUCÍA en su totalidad, teniendo en cuenta todos los aspectos relevantes desde su inicio hasta la fase final. Se incluirá una evaluación detallada de la ejecución del plan integral del proyecto, revisando el cumplimiento de los indicadores clave de rendimiento (KPIs), la gestión de riesgos, la asignación de recursos, y la estrategia de protección y explotación de los resultados de I+D. Además, incluirá un análisis de las lecciones aprendidas durante el desarrollo del contrato, destacando los éxitos, los desafíos enfrentados y las oportunidades de mejora identificadas. Este análisis final proporcionará una visión integral de la gestión del proyecto, permitiendo extraer conclusiones significativas para futuras iniciativas similares.
- **Informe Final del Producto:** Características técnicas y funcionales del Prototipo de Medicamento CAR-T, protocolo de uso, requerimientos de uso, coste de fabricación, mantenimiento estimado, condiciones de entrega y asistencia técnica necesaria. Este informe es esencial para documentar las especificaciones del producto desarrollado y garantizar que toda la información relevante esté disponible para su implementación y uso posterior.
- **Plan de Desarrollo y Explotación:** Plan estratégico para el desarrollo y explotación comercial del Prototipo de Medicamento CAR-T, incluyendo análisis de mercado, estrategias de comercialización y distribución; y un plan de despliegue e implementación en el SSPA, detallando los pasos y recursos necesarios para una adopción exitosa y sostenida.
- **Informe de Coste-Efectividad:** Análisis coste-efectividad que evalúe los beneficios económicos y clínicos de implantar el Prototipo de Medicamento CAR-T en la práctica clínica del SSPA.

3. **Informe de Seguimiento de Aspectos Comprometidos:** Este informe proporciona una revisión detallada de los avances específicamente relacionados con el prototipo final, vinculados a requisitos mínimos y requisitos valorables en la oferta. Ofrece un análisis individual de cada requisito, permitiendo una evaluación precisa del desarrollo final obtenido para los requisitos fijados.

4. **Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico:** Este informe contendrá un desglose detallado de las actividades y tareas realizadas durante la Fase 4, junto con el detalle de recursos empleado y del desempeño económico asociado. Este entregable servirá como una herramienta esencial para la transparencia y la rendición de cuentas en el uso de los recursos, brindando una visión completa de las acciones emprendidas y su impacto económico.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 45/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

5.4.3. Criterios de valoración de Fase 4

En este apartado se establecen los Criterios de Valoración que serán empleados para evaluar los entregables de la Fase 4 del contrato. Estos criterios definen los aspectos específicos que serán considerados en la evaluación de cada entregable presentado. Su función es proporcionar una estructura objetiva y detallada para la valoración de los resultados obtenidos, asegurando así la coherencia y consistencia en el proceso de evaluación.

A continuación, se detallan los criterios de valoración para cada entregable de la Fase 4:

➤ **Informe de Validación del Prototipo de Medicamento CAR-T en Fase 4:**

1. **Cumplimiento del Plan de Actividades y Alcance en Fase 4:** Este criterio evaluará si se ejecutaron todas las actividades planificadas en la Fase 4: prestar soporte científico-técnico, suministro de materiales y fungibles necesarios y la prestación del servicio formación. Se valorará positivamente la capacidad de adaptación y gestión de riesgos para mantener el proyecto en curso y alcanzar los objetivos establecidos para esta fase.
2. **Claridad y Coherencia del Contenido del Informe y Anexos Documentales:** Se evaluará la claridad y coherencia en la descripción de las actividades realizadas, los resultados obtenidos y los logros alcanzados durante la Fase 4. Se verificará que la información sea presentada de manera completa, comprensible y organizada. Además, se evaluará la calidad y relevancia de los anexos documentales que respalden las actividades realizadas.
3. **Documentación para la Consulta ante la AEMPS:** Se evaluará independientemente la preparación y calidad de la documentación presentada para la consulta ante la AEMPS. Se considerará la exhaustividad y relevancia de la documentación proporcionada, así como su cumplimiento con los requisitos regulatorios y de calidad necesarios para obtener la aprobación de la AEMPS para realizar el ensayo clínico fase 1 con el Prototipo de Medicamento CAR-T desarrollado. Se valorará la atención a los detalles y la precisión en la preparación de la documentación, garantizando la correcta conclusión de la misma en el plazo establecido, para su presentación y evaluación por parte de la autoridad regulatoria.

➤ **Informes de resultados del contrato:**

1. **Evaluación de la Ejecución del Plan Integral del Proyecto:** Este criterio evaluará el grado de cumplimiento del plan integral del proyecto, considerando la implementación de las actividades planificadas, el uso eficiente de los recursos, la gestión de riesgos, las conclusiones de la revisión final de los KPIs y el logro de los objetivos establecidos. Se valorará el cumplimiento de los hitos temporales, la adaptación efectiva a cambios y desafíos, y la capacidad de mantener el proyecto en curso según lo previsto.
2. **Análisis de Lecciones Aprendidas y Relevancia de las Conclusiones:** Este criterio evaluará la calidad del análisis de las lecciones aprendidas durante el desarrollo del proyecto y la relevancia y aplicabilidad de las conclusiones

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 46/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

extraídas del análisis final del contrato. Se considerará la identificación y documentación adecuada de los éxitos, desafíos enfrentados y oportunidades de mejora identificadas. Asimismo, se valorará la profundidad de análisis, la relevancia de las lecciones extraídas y su aplicabilidad para futuras iniciativas similares.

3. **Evaluación del Informe Final del Producto:** Se valorará que el informe describa de manera detallada y clara las características técnicas y funcionales del Prototipo de Medicamento CAR-T, incluyendo el protocolo de uso, los requerimientos de uso, el coste de fabricación, el mantenimiento estimado, las condiciones de entrega y la asistencia técnica necesaria. La calidad del informe será evaluada en función de la integridad de la información, la coherencia en las especificaciones técnicas, la aplicabilidad práctica del protocolo de uso y la transparencia en los costes y requerimientos operativos.
4. **Evaluación del Plan de Desarrollo y Explotación de los Resultados de I+D:** Este criterio se centrará en evaluar la profundidad y pertinencia del análisis de mercado, la innovación y viabilidad de las estrategias de comercialización, y la precisión y factibilidad del plan de despliegue e implementación en el SSPA. También se valorará la exhaustividad en la identificación y justificación de los recursos necesarios, el impacto clínico y económico potencial, y la claridad y coherencia del documento. La capacidad del plan para adaptarse a cambios imprevistos será igualmente considerada.
5. **Validación del Informe de Coste-Efectividad:** Este criterio se centra en validar el análisis coste-efectividad realizado de los resultados del contrato. La validación se basará en la rigurosidad y precisión del análisis económico, la metodología empleada para comparar los costes y beneficios clínicos del Prototipo de Medicamento CAR-T frente a métodos alternativos, así como la claridad en la presentación de resultados. Se valorará la inclusión de datos relevantes y actualizados, la identificación de todas las variables y costes asociados, y la justificación de los supuestos utilizados. Asimismo, será fundamental la capacidad del informe para demostrar claramente los beneficios económicos y clínicos esperados, así como su aplicabilidad y sostenibilidad en la práctica clínica del SSPA.

➤ **Informe final de Seguimiento de Aspectos Comprometidos:**

1. **Satisfacción de Requisitos:** Evaluación del cumplimiento de los requisitos comprometidos y el análisis realizado para justificar cada uno de ellos.
2. **Profundidad y nivel de detalle en análisis de Requisitos:** Evaluación del nivel de desarrollo del análisis realizado para justificar el cumplimiento de cada requisito. Análisis sobre la suficiencia de la información facilitada para justificar haber realizado esfuerzos razonables para cumplir cada requisito.
3. **Claridad en análisis de Requisitos:** Evaluación de la claridad del análisis realizado para cada requisito y la información, evidencias y argumentos empleados para la justificación. Análisis de la claridad y coherencia en la presentación de avances y modificaciones en los aspectos comprometidos.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 47/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

➤ **Informe de Justificación de Actividades y Desempeño Económico:**

1. **Cumplimiento de Normativas y Regulaciones:** Evaluación del cumplimiento de normativas y regulaciones pertinentes relativa a la gestión de actividades y desempeño económico en la Fase 4. Análisis de la coherencia con los requisitos legales y éticos aplicables.
2. **Transparencia en la Justificación:** Evaluación de la transparencia y exhaustividad en la justificación de las actividades realizadas durante la Fase 4. Análisis de la coherencia entre las actividades y los objetivos del proyecto.
3. **Claridad en la Presentación:** Evaluación de la organización y estructura del informe. Análisis de la claridad y coherencia en la presentación de la información económica y de desempeño de la Fase 4.

5.4.4. Reuniones con la entidad contratista

Tras la presentación de los entregables por parte de la entidad contratista y, durante este proceso de evaluación, el CCT podrá recabar de la entidad cualquier información complementaria que aclare el contenido de la propuesta recibida, y podrá mantener un proceso de diálogo y negociación que permita perfilar la propuesta.

Asimismo, se podrán mantener reuniones individuales o conjuntas con terceros, invitados por cualquiera de las partes, para tratar temáticas específicas, como pueden ser, pero sin limitarse a, las siguientes: la relación calidad-precio y coste-eficacia a lo largo de todo el ciclo de vida del producto; la calidad técnica, funcional y estética; la accesibilidad, coste de fabricación, mantenimiento estimado, condiciones de entrega y asistencia técnica previstas; las actividades relacionadas con la protección industrial e intelectual de los resultados; la regulación de los derechos de explotación y titularidad de los resultados obtenidos; o el plan de desarrollo y explotación una vez finalizado el contrato.

Con carácter general la periodicidad de las reuniones, salvo disposición en contrario por parte de la dirección técnica y/o el CCT, es la siguiente:

- Dirección Técnica del Contrato: semanal.
- Comité Científico-Técnico: mensual.

Sin perjuicio de lo anterior, la dirección técnica se reserva la posibilidad de convocar reuniones extraordinarias según las necesidades surgidas en el proyecto, ya sean reuniones individuales o conjuntas para obtener información adicional, solicitar aclaraciones o para la puesta en común sobre diversos aspectos del proyecto.

La Dirección Técnica del contrato redactará acta de cada reunión donde quede constancia de los asuntos tratados, quedando incorporadas al expediente de contratación.

Las reuniones quedarán sujetas al deber de confidencialidad salvo los supuestos previstos por la normativa aplicable, en virtud de lo establecido en el art. 133 de la LCSP.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 48/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

5.4.5. Valoración del servicio ejecutado

En la Fase 4 del contrato CAR-T_ANDALUCIA, se llevará a cabo la valoración del servicio ejecutado aplicando el Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado descrito en la introducción del apartado 5. Este proceso se compone de tres etapas fundamentales diseñadas para evaluar el desempeño del contratista y determinar la idoneidad de los resultados obtenidos en el proyecto.

Durante la Fase 4, se ejecutarán únicamente las dos primeras etapas del Proceso de Valoración del Servicio Ejecutado. Esto se debe a que no es necesario realizar el Proceso de Selección, dado que en esta fase solo hay una entidad contratista y no hay cambio de fase, ya que es la última fase del contrato. Por lo tanto, la evaluación se centrará en determinar la conformidad con el servicio ejecutado y el éxito de los resultados obtenidos.

Es importante destacar que, en esta fase, el CCT se manifestará en relación con el éxito tecnológico de los desarrollos obtenidos en el proyecto. Se analizará si los resultados alcanzados cumplen con los objetivos establecidos y si representan una contribución significativa al avance tecnológico en el área de terapia CAR-T.

Los entregables de esta fase se detallan en el apartado 5.4.2 del presente documento, mientras que los criterios de valoración de los entregables se encuentran en el apartado 5.4.3., por lo que se insta a la entidad contratista a revisar detenidamente estos apartados para comprender plenamente los requisitos y criterios de evaluación aplicables en esta fase del contrato.

6. CALENDARIO DE ENTREGABLES Y PLAZOS.

El marco temporal de ejecución del contrato seguirá los plazos mencionados para cada una de las fases del contrato, los cuales se resumen en la siguiente tabla:

Fase	Plazo
Fase 1	3 meses: 2 meses de ejecución del contrato y 1 mes para el proceso de valoración del servicio ejecutado.
Fase 2	12 meses: 11 meses de ejecución del contrato y 1 mes para el proceso de valoración del servicio ejecutado.
Fase 3	12 meses.
Fase 4	14 meses.

En los plazos establecidos para los diferentes procesos de valoración del servicio ejecutado se podrán establecer ampliaciones de hasta 15 días que, a causa de circunstancias técnicas y/o administrativas, que puedan afectar a cualquier parte implicada en el proceso.

Al inicio de cada una de las fases del contrato, la Dirección Técnica del mismo, como persona responsable del contrato, establecerá un calendario de entregables y pagos parciales que permita evaluar los distintos niveles de cumplimiento de los objetivos:

Fase 1. A los 15 días naturales de la formalización del contrato la Dirección Técnica del contrato establecerá un Programa de entregas y pagos parciales para el desarrollo de la Fase 1 para las entidades contratistas. Este programa contendrá los entregables, los plazos, y el calendario de facturación a efectuar por cada entidad contratista de la Fase 1. El mencionado programa estará

basado en el plan de trabajo y el cronograma incluidos en la Memoria Técnica presentada por cada una de ellas. La cuantía de cada pago parcial será establecida por la Dirección Técnica del contrato en base a la estimación del porcentaje de realización que cada entrega suponga respecto al total de la Fase 1.

Fase 2. A los 15 días naturales a partir del día siguiente del inicio de la Fase 2, la Dirección Técnica del contrato establecerá un Programa de entregas y pagos parciales para el desarrollo de la Fase 2. Este programa contendrá los entregables, los plazos, y el calendario de facturación a efectuar por cada entidad contratista. El mencionado programa estará basado en el plan de trabajo y el cronograma del entregable Plan Integral del Proyecto (en su última versión validada por el CCT) presentado por parte de cada entidad contratista. La cuantía de cada factura será establecida por la Dirección Técnica del contrato en base a la estimación del porcentaje de realización que cada entrega suponga respecto al total de la Fase 2.

Fase 3. A los 15 días naturales a partir del día siguiente del inicio de la Fase 3, la Dirección Técnica del contrato establecerá un Programa de entregas y pagos parciales para el desarrollo esta fase. Este programa contendrá los entregables, los plazos, y el calendario de facturación a efectuar por la entidad contratista. El mencionado programa estará basado en el plan de trabajo y el cronograma del entregable Plan Integral del Proyecto (en su última versión validada por el CCT) presentado por parte de la entidad contratista. La cuantía de cada factura será establecida por la Dirección Técnica del contrato en base a la estimación del porcentaje de realización que cada entrega suponga respecto al total de la Fase 3.

Fase 4. A los 15 días naturales a partir del día siguiente del inicio de la Fase 4, la Dirección Técnica del contrato establecerá un Programa de entregas y pagos parciales para el desarrollo esta fase consistente en la verificación en el entorno real de SSPA.

Al igual que las anteriores fases, este programa contendrá los entregables, los plazos, y el calendario de facturación a efectuar por la entidad contratista. El mencionado programa estará basado en el plan de trabajo y el cronograma del estudio de viabilidad presentado por la entidad contratista. La cuantía de cada factura será establecida por la Dirección Técnica del contrato en base a la estimación del porcentaje de realización que cada entrega suponga respecto al total de la Fase 4.

Durante estas fases, la entidad contratista deberá trabajar para presentar los entregables indicados en el mencionado programa, conforme a los plazos establecidos.

7. GESTIÓN DE LOS SERVICIOS

En caso de sustitución de alguno de los perfiles profesionales, la entidad contratista propondrá al órgano de contratación con, al menos 15 días de antelación, a otra persona cuyo perfil profesional disponga de las características y requisitos profesionales mínimos. La solicitud se realizará por escrito. El órgano de contratación podrá autorizar su sustitución, que comunicará expresamente a la entidad contratista, que dispondrá de un plazo máximo de 10 días naturales para hacerla efectiva; en caso de no autorizar la sustitución, la entidad contratista realizará una nueva propuesta al órgano de contratación. En todo caso, la sustitución de los miembros del equipo se realizará garantizando la continuidad de los trabajos.

Asimismo, el órgano de contratación, a través de la persona responsable del contrato, podrá solicitar la sustitución de los medios personales por otros que cumplan el perfil profesional mínimo. La solicitud se realizará por escrito, la entidad contratista propondrá, al menos dos personas por perfil profesional solicitado, disponiendo la entidad contratista de 10 días naturales para hacer efectiva la sustitución.

8. OBLIGACIONES DE LA ENTIDAD CONTRATISTA

Cada entidad contratista designará a una persona responsable del contrato, con las funciones de Dirección del equipo técnico, que será responsable de la organización del servicio, de la calidad técnica de los trabajos que se desarrollen y de las prestaciones que se realicen, así como de las consecuencias que se deduzcan para la FPS, o para terceros, de las omisiones, errores y métodos inadecuados en la ejecución del contrato. Asimismo, será la interlocutora directa con la persona responsable del contrato designada por la Fundación. Además, será la responsable de la dirección y gestión del servicio y la encargada de coordinar y gestionar cuantas actuaciones se requieran para la correcta ejecución del servicio.

Cuando la entidad contratista, o personas de él dependientes, incurran en actos u omisiones que perturben la buena marcha del contrato, el órgano de contratación podrá exigir la adopción de medidas concretas para restaurar el buen orden de lo pactado.

La entidad contratista deberá disponer de la tecnología, los conocimientos técnicos y de las soluciones ofimáticas necesarios para generar la documentación requerida en el contrato. En todo caso, cada entidad contratista deberá proporcionar a los medios personales involucrados los recursos materiales necesarios para la correcta ejecución del contrato: dispositivos móviles, equipos informáticos, software necesario para la ejecución de las funciones asignadas, etc., así como los recursos necesarios para facilitar las comunicaciones de datos entre la FPS y las que los miembros del equipo técnico tengan asignadas.

Cada entidad contratista mantendrá permanentemente informada a la persona responsable del contrato designada por la FPS sobre el desarrollo de los trabajos y las posibles incidencias en el servicio.

Al inicio de la prestación de servicio, la entidad adjudicataria presentará una relación nominal completa de los perfiles profesionales que haya comprometido adscribir al contrato.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 51/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

9. PERSONA RESPONSABLE DEL CONTRATO

La FPS designará a una persona responsable del presente contrato que será la encargada de ejercer la dirección de los trabajos y tendrá las siguientes funciones:

- Dirigir y supervisar la realización y desarrollo de los trabajos, pudiendo requerir cuantos informes considere necesarios a fin de comprobar la marcha del contrato.
- Examinar y aprobar, en su caso, las propuestas presentadas por cada entidad contratista.
- Determinar y hacer cumplir las normas de procedimiento.
- Decidir sobre posibles modificaciones a lo largo del desarrollo de los trabajos, estando la entidad contratista obligada a llevarlas a cabo en el plazo que a tal efecto sea concedido.
- Velar por el buen cumplimiento de las tareas descritas en el presente documento, al objeto de la consecución de los objetivos previstos, expidiendo a tal fin las certificaciones de conformidad que correspondan.

En caso de divergencias en el desarrollo del trabajo prevalecerá el criterio del responsable del contrato.

En Sevilla, a la fecha de la firma electrónica.

Gonzalo Balbontín Casillas.
DIRECTOR GERENTE.
Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, M.P.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	27/02/2025 12:20:45	PÁGINA 52/52
VERIFICACIÓN	UUM32VTTQG3KFJYH337BR7KXQ43MC3	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	