

INFORME DE CONCLUSIONES DE LA CONSULTA PRELIMINAR DEL MERCADO EN EL AMBITO DE PLATAFORMAS DE BIORREACTORES DE UN SOLO USO PARA LA PRODUCCIÓN DE BIOFÁRMACOS BASADOS EN CÉLULAS AUTÓLOGAS

Introducción

El Centro para el Desarrollo Tecnológico y la Innovación E.P.E. (en adelante, CDTI), entidad pública empresarial adscrita al Ministerio de Ciencia e Innovación, convocó con fecha 7 de octubre de 2022 una Consulta Preliminar del Mercado (CPM) asociada al reto tecnológico de de plataformas de biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas, con el objetivo de recabar la información necesaria para, por un lado, preparar una eventual contratación pública de innovación, y por el otro, informar a los operadores económicos acerca de sus planes y sus requisitos de contratación.

Esta iniciativa se enmarca en el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR), que dedica su componente 17 a la Reforma institucional y fortalecimiento de las capacidades del Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación.

Una de las actuaciones del PRTR identificadas en el referido componente es la Inversión 03 (C17. I03) dedicada a: *“Nuevos proyectos de I+D+I Público Privados, Interdisciplinarios, Pruebas de concepto y concesión de ayudas consecuencia de convocatorias competitivas internacionales. I+D de vanguardia orientada a retos de la sociedad. Compra pública pre-comercial (CPP).”*

Esta actuación, se encuentra así mismo integrada en el Proyecto Estratégico para la Recuperación y Transformación Económica (PERTE) para la Salud de Vanguardia, respondiendo el reto planteado en el objetivo específico 1 del mismo (*Medicina Personalizada*), y a la actuación del PERTE denominada *Incorporación de Técnicas y Tecnologías en el Sistema Nacional de Salud*. El presente reto tecnológico también contribuye a otros aspectos estratégicos del mencionado PERTE: (i) *“...los abordajes clínicos en Medicina Personalizada de Precisión requieren incorporación de capacidades biotecnológicas en el SNS y técnicas y tecnologías innovadoras, a través de la colaboración con*

empresas del sector biotecnológico...” y (ii) “...también podrán ser objeto de licitación el desarrollo de prototipos de bienes de equipo, o partes de líneas de producción, que aseguren la cadena de suministro hacia el paciente...”

En la actualidad, existe una gran demanda en el SNS de este tipo de terapias celulares avanzadas basadas en células autólogas, cuya fabricación implica frecuentemente más pasos que la fabricación de otros productos biológicos y cuya preparación se realiza de forma mayoritaria, de forma manual, en los propios hospitales del Sistema Nacional de Salud, lo que plantea un reto tecnológico sin precedentes. Las terapias celulares autólogas utilizan las células del paciente. Estas células autólogas, una vez extraídas expandidas y, en ocasiones, manipuladas se infunden de nuevo al mismo paciente como medicamento personalizado. Estas terapias autólogas son, por tanto, diferentes a otras terapias celulares que utilizan donantes distintos del paciente (terapias alogénicas). La fabricación de biofármacos para terapias celulares autólogas, tiene requerimientos específicos y actualmente es una tarea muy manual y laboriosa.

Aunque diversas casas comerciales ofrecen soluciones, estas son actualmente solo parciales y poco versátiles, pensadas para un único tipo celular o alguna aplicación en particular. En muchas ocasiones esta tecnología sigue siendo demasiado manual y/o no controla los parámetros ambientales y biológicos en el cultivo celular y/o no se ha implementado con una aproximación de trazabilidad extremo a extremo aplicando tecnología puntera.

Existe una necesidad en el SNS de obtener una plataforma de biorreactores de un solo uso, trabajando en paralelo para producir, de manera automatizada, cultivos celulares autólogos a pequeña escala, para células de diversos tipos y procedencia (distintos pacientes), con el fin de generar biofármacos basados en células autólogas que sirvan para distintos tratamientos de terapias celular y para diferentes enfermedades o problemas de salud. El desarrollo de una plataforma de biorreactores de un solo uso con de este tipo de prestaciones implicará aplicar técnicas y tecnologías avanzadas de forma integrada en automatización y optimización de los procesos de producción, controles de calidad farmacéutica para uso humano (BFP, buenas prácticas de fabricación o GMP de sus siglas en inglés) y trazabilidad de lotes de producto de extremo a extremo, según la legislación vigente. Asimismo, la plataforma de biorreactores de un solo uso deberá someterse a un proceso de

validación, que muestre que los productos de terapia celular autóloga que en ellos se produzcan mantiene inalteradas sus actividades biológicas para el tratamiento de terapia celular específico en el que eventualmente se utilizarían. Así mismo, es parte del desarrollo de la plataforma de biorreactores de un solo uso que se plantea, el desarrollar un módulo dedicado a Transferencia de Conocimiento o buenas prácticas de uso de la misma, con el propósito de garantizar la transmisión de resultados y estandarización de los procedimientos de producción de biofármacos basados en células autólogas para tratamientos celulares avanzados, como parte de la implantación de la medicina personalizada en el SNS.

Por ello, como fase previa a la eventual licitación, se publicó en la Plataforma de Contratación del Sector Público (PLACSP), así como en la página web del CDTI, la *Resolución del Director General del CDTI de Convocatoria de la Consulta preliminar del Mercado (CPM) para conocer el grado de desarrollo de la tecnología en el ámbito de las plataformas de biorreactores de un solo uso para producción de biofármacos basados en células autólogas.*

La CPM se mantiene abierta a participación, en primera instancia, a lo largo de 66 días naturales. Finalizado este plazo, tiene lugar una valoración preliminar del número y alcance de las propuestas. Con fecha 31 de Enero de 2023 se publica en la Plataforma de Contratación del Sector Público (PLACSP), así como en la página web del CDTI, la *Resolución del Director General del CDTI para la Reapertura de la Convocatoria de la CPM con el objeto de conocer el grado de desarrollo de las tecnologías en el ámbito de las plataformas de biorreactores de un solo uso para producción de biofármacos basados en células;* para posibilitar una mayor concurrencia en el ámbito del reto planteado, permaneciendo abierta otros 32 días naturales.

Finalizado este plazo ha tenido lugar el análisis de las propuestas recibidas, y la solicitud de documentación adicional en los casos que ha sido necesario. Por último, se realiza el Informe Final de Conclusiones de la CPM.

El presente Informe Final de Conclusiones de la CPM describe las características del proceso e incorpora las principales conclusiones a las que se ha llegado teniendo en cuenta las necesidades del proyecto y las propuestas recibidas de las entidades participantes.

Resumen de la CPM

La CPM de la Plataforma de biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas ha constado de las siguientes fases o hitos:

1. Publicación de la resolución de convocatoria de la CPM en la Plataforma de Contratación del Sector Público y en la página web de CDTI con fecha 07/02/2022.
2. Jornada de presentación de la CPM del reto tecnológico: 'Plataforma de biorreactores de un solo uso para producción de biofármacos basados en células autólogas' (formato online organizado por el CDTI en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) con fecha 02/11/2022).
3. Finalización del plazo inicial de recepción de propuestas (11/12/2022)
4. Preanálisis de las propuestas.
5. Publicación de la resolución de Reapertura de la convocatoria de la CPM en la Plataforma de Contratación del Sector Público y en la página web de CDTI con fecha 31/01/2023.
6. Jornada Técnica de presentación de la CPM del reto tecnológico: 'Plataforma de biorreactores de un solo uso para producción de biofármacos basados en células autólogas' (formato online organizado por el CDTI en colaboración con el ISCIII con fecha 22/02/2023).
7. Finalización del plazo final de recepción de propuestas (13/03/2023)
8. Análisis de las propuestas.
9. Solicitud y análisis de información complementaria.
10. Publicación del Informe Final de Conclusiones y cierre de la CPM.

Acciones de divulgación

El objetivo principal de la CPM es obtener de los operadores económicos la mayor cantidad de información que ayude a decidir sobre la viabilidad del proyecto, en términos de viabilidad técnica y económica; en caso afirmativo, la documentación aportada en cada una de las propuestas ayudará a definir las principales características de la licitación.

La divulgación de la CPM, por lo tanto, debe ser lo más amplia posible, dando oportunidad a todos los operadores económicos interesados en aportar sus soluciones.

Entre las principales actividades de difusión realizadas se encuentran:

1. Publicación de la resolución de convocatoria de la CPM en la Plataforma de Contratación del Sector Público y en la web del CDTI (www.cdti.es). Difusión en la web del CDTI (www.cdti.es), y en RRSS a través de la cuenta oficial de CDTI oficial (Twitter, LinkedIn), así como a través de las Listas de Distribución de CDTI.
2. Publicación de la resolución de ampliación de plazo de la convocatoria de la CPM en la Plataforma de Contratación del Sector Público y en la web del CDTI (www.cdti.es), en la web del CDTI (www.cdti.es) y a través de las Listas de Distribución de CDTI.
3. Publicación de la resolución de reapertura de la convocatoria de la CPM en la Plataforma de Contratación del Sector Público y en la web del CDTI (www.cdti.es), en la web del CDTI (www.cdti.es) y en RRSS a través de la cuenta oficial de CDTI oficial (Twitter, LinkedIn), así como a través de las Listas de Distribución de CDTI.
4. *“Jornada de presentación de la Consulta Preliminar del Mercado asociada al reto tecnológico de una Plataforma de biorreactores de un solo uso para producción de biofármacos basados en células autólogas”*, y su correspondiente difusión en RRSS a través de la cuenta oficial de CDTI oficial (Twitter, LinkedIn), así como a través de las Listas de Distribución de CDTI.
5. *“Jornada Técnica de presentación de la Consulta Preliminar del Mercado sobre el reto tecnológico: Plataforma de biorreactores de un solo uso para producción de biofármacos basados en células autólogas”*, y su correspondiente difusión por RRSS a través de la cuenta oficial de CDTI oficial (Twitter, LinkedIn), así como a través de las Listas de Distribución de CDTI.
6. Actualización de las FAQs en la web del CDTI.
7. Difusión en RRSS de la proximidad del fin de plazo para la presentación de propuestas en la convocatoria de la CPM realizada en primera instancia, a través de la cuenta oficial de CDTI oficial (Twitter, LinkedIn). Igualmente en el caso del fin de plazo de la reapertura de la convocatoria de la CPM.

Participación y desarrollo del período de consulta

Durante el período de recepción y análisis de las solicitudes se recibieron preguntas a través del buzón ocie@cdti.es, las cuales fueron resueltas a través de ese mismo medio; aquellas cuestiones consideradas de interés

general se incorporaron al documento de preguntas frecuentes (FAQs) publicado en www.cdti.es¹.

Se indican a continuación las empresas participantes que aportaron sus propuestas dentro de los plazos publicados, habiéndose recibido una propuesta fuera de plazo que no se considera en este análisis. Las propuestas que se han recibido dentro de plazo, a través de la cumplimentación del formulario incluido como Anexo II de la Convocatoria se enumeran son:

Propuesta	Empresas proponentes
Propuesta 1	CYTIVA EUROPE GmbH (Sucursal en España)
Propuesta 2	AGLARYS CELL S.L. & KLINEA INGENIERÍA FARMACÉUTICA, S.L.U.
Propuesta 3	TECNIC PROCESS EQUIPMENT MANUFACTURING, S.L.U.
Propuesta 4	BIONET SERVICIOS TÉCNICOS, S.L.

El objetivo final de los servicios de contratación precomercial es la construcción y prueba en un entorno real de una Plataforma de Biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas; sin embargo, con el fin de facilitar la participación de los distintos operadores interesados, las bases de la convocatoria incluyeron la posibilidad de que se presentasen soluciones parciales y/o complementarias al reto tecnológico planteado. De entre todas las propuestas recibidas, tres de ellas han abordado el reto tecnológico completo, mientras que una de ellas ha presentado una solución parcial al reto tecnológico, tal y como se muestra en la tabla a continuación:

¹ <https://www.cdti.es/index.asp?MP=100&MS=934&MN=2&TR=A&IDR=1&iddocumento=10128>
<https://www.cdti.es/index.asp?MP=100&MS=934&MN=2&TR=A&IDR=1&iddocumento=10129>

Propuesta	Ámbito de participación
Propuesta 1	Reto completo – Plataforma de Biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas, incluyendo el Módulo de Transferencia de Buenas Prácticas de Uso, tal como se especifica en la convocatoria de la CPM. <i>Interesante pero no pertinente</i>
Propuesta 2	Reto completo – Plataforma de Biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas, incluyendo el Módulo de Transferencia de Buenas Prácticas de Uso, tal como se especifica en la convocatoria de la CPM. <i>Interesante y pertinente</i>
Propuesta 3	Reto parcial- Plataforma de Biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas, excluyendo el Módulo de Transferencia de Buenas Prácticas de Uso. <i>Interesante pero no pertinente</i>
Propuesta 4	Reto completo – Plataforma de Biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas, incluyendo el Módulo de Transferencia de Buenas Prácticas de Uso, tal como se especifica en la convocatoria de la CPM. <i>Interesante y pertinente</i>

Tras un primer análisis de las propuestas, se consideró necesario aclarar ciertos aspectos de las propuestas 2 y 4, por lo que se mantuvieron sendas reuniones, presencial y virtual respectivamente, los días 8 y 17 de febrero de 2023 con los representantes de las empresas proponentes. Tras las reuniones, se solicitó la presentación de nueva documentación, estableciendo como plazo de entrega de 7 días tras el envío de CDTI, a las empresas autoras de las propuestas 2 y 4, de los respectivos cuestionarios consolidados por CDTI solicitando información adicional (10/02/2023 y 23/02/2023, respectivamente). Ambas empresas remitieron la documentación solicitada al CDTI dentro de plazo (16/02/2023 y 03/03/2023, respectivamente).

Grado de interés de las soluciones presentadas y resultados técnicos obtenidos

Una vez finalizado el periodo de admisión de propuestas, y siguiendo la metodología habitual de otras CPM, el grado de interés de las soluciones se ha clasificado como:

-*Interesante y pertinente*: si la propuesta es técnicamente relevante y responde al reto planteado en la CPM.

-*Interesante pero no pertinente*: si la propuesta es técnicamente relevante pero no responde al reto planteado en la CPM.

-*Sin interés*: si la propuesta carece de interés técnico y, por tanto, no responde al reto planteado en la CPM.

De las cuatro propuestas recibidas, 2 de ellas se han calificado como *interesantes y pertinentes*, y dos de ellas han sido calificadas como *interesantes, pero no pertinentes*. El motivo de no considerar una propuesta pertinente no es la mayor o menor calidad de la propuesta, sino que viene derivado de otras circunstancias, tales como no adaptarse a las características técnicas específicas y requisitos del reto planteado o presentar un contenido de I+D que no alcanza el mínimo requerido en las CPPs.

Se presenta a continuación una tabla que indica la clasificación de cada una de las propuestas:

Ámbito de participación	Clasificación	Nº propuestas/entidad
Reto completo - Plataforma de Biorreactores de un solo uso incluyendo el Módulo de Transferencia	Interesante y pertinente	2 -AGLARIS CELL S.L.&KLINEA INGENIERÍA FARMACEÚTICA S.L.U., -BIONET SERVICIOS TECNICOS, S.L.
Reto completo - Plataforma de Biorreactores de un solo uso incluyendo el Módulo de Transferencia	Interesante pero no pertinente	1 -CYTIVA EUROPE GmbH (Sucursal en España)
Reto parcial – Plataforma de Biorreactores de un solo uso excluyendo el Módulo de Transferencia	Interesante y pertinente	0
Reto parcial – Plataforma de Biorreactores de un solo uso excluyendo el Módulo de Transferencia	Interesante pero no pertinente	1 -TECNIC PROCESS EQUIPMENT MANUFACTURING, S.L.U.

Finalmente, del análisis de las propuestas recibidas, y teniendo en cuenta que los participantes han considerado confidencial gran parte de la información recogida en el formulario de solicitud, se realiza la siguiente valoración general:

- Han participado 5 operadores económicos, en un total de 4 propuestas, tres de las cuales se presentaban al reto completo.
- La calidad y coherencia de las propuestas recibidas se ha considerado adecuada, habiéndose clasificado todas ellas como interesantes.
- Las propuestas económicas oscilan entre 1,0 M€ y 4,5 M€. La gran disparidad de estos datos es debida a que el alcance de las soluciones tecnológicas que se plantea es diferente, siendo menores los montantes de aquellas soluciones escasamente orientadas a adaptarse a las características técnicas específicas y requisitos del reto planteado o que incluyen soluciones parciales -no globales- del reto. Otros motivos han sido la inclusión de activos fijos de alto coste no financiados en una CPP o las diferencias en la TRL de partida existentes entre las distintas propuestas.
- Por el contrario, no se observa gran disparidad en los periodos de ejecución necesarios para cada uno de los desarrollos, situándose en una horquilla de entre 2 y 2,5 años, la cual es compatible con los periodos de ejecución establecidos en el Mecanismo de Recuperación y Resiliencia.
- Siguiendo la escala de niveles de maduración tecnológica (TRL) de la Comisión Europea², el grado de madurez actual de las propuestas calificadas como interesantes y pertinentes está en el entorno de TRL3 - TRL5 y, tras el desarrollo, todas las propuestas podrían alcanzar un grado de madurez equivalente a un TRL 7 - TRL 8. En consecuencia, de entre los instrumentos existentes de Compra Pública Innovadora, el más adecuado para acometer el reto tecnológico planteado es la Compra Pública Precomercial³, abarcando las fases de construcción, desarrollo y validación en entorno operativo real de un prototipo precomercial.
- Las propuestas que han sido clasificadas como *interesantes* han abordado el reto tecnológico completo, mostrando que existen actualmente operadores económicos operativos dentro del ámbito

² Technology readiness levels (TRL); Extract from Part 19 - Commission Decision C(2014)4995. *ec.europa.eu*. 2014. Consultado el 11 de noviembre de 2019

³ Procurement procedures to buy solutions at different TRL. EAFIP (European Assistance for Innovation Procurement)

tecnológico de la CPM. Sin embargo solo dos propuestas se han clasificado como *interesantes y pertinentes* para abordar el reto tecnológico adaptándose a las características técnicas específicas y requisitos del reto planteado para la construcción, integración y validación en entorno operativo real precomercial, de una plataforma de biorreactores de un solo uso compuesta por biorreactores de distintos tipos trabajando en paralelo, para producir, de manera automatizada, cultivos celulares autólogos a pequeña escala, de células de diversos tipos y procedencia (distintos pacientes), con el fin de generar biofármacos basados en células autólogas que sirvan para distintos tratamientos de terapias celulares autólogas de diferentes enfermedades o condiciones de salud.

Una plataforma de biorreactores con este tipo de prestaciones implicará aplicar técnicas y tecnologías avanzadas de forma integrada, en automatización y optimización de los procesos de producción, controles de calidad farmacéutica para uso humano o buenas prácticas de fabricación (BPF, o GMP de sus siglas en inglés) y trazabilidad de lotes de producto de extremo a extremo, según la legislación vigente. La plataforma de biorreactores trabajando en paralelo deberá someterse a un proceso de validación, que muestre que los productos de terapia celular autóloga que se produzca en sus biorreactores mantienen inalteradas la actividad biológica de las células producidas para el tratamiento de terapia celular específico en el que eventualmente se utilizarían.

El módulo de la Plataforma dedicado a Transferencia de Conocimiento o buenas prácticas de uso deberá validarse respecto a su capacidad de garantizar la transmisión de resultados y conocimiento, visualización de los mismos y simulación de condiciones óptimas, proporcionando la conectividad requerida para facilitar la futura estandarización de los procesos de producción de biofármacos basados en células autólogas para tratamientos celulares avanzados de Medicina Personalizada, y su implantación en el Sistema Nacional de Salud.

Resumen y conclusiones

La CPM del reto tecnológico “Plataforma de biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas” quedó abierta el día 07/10/2022, día en que se publica la resolución de

la convocatoria en la Plataforma de Contratación del Sector Público (PLACSP) y en la página web de CDTI (www.cdti.es). El plazo de recepción de propuestas finalizó el día 11/12/2022. Tras una valoración preliminar de las respuestas obtenidas se resuelve y publica, en la PLACSP y la web de CDTI, la reapertura de la CPM el 31/01/ para posibilitar una mayor concurrencia, quedando abierto el nuevo plazo de presentación de propuestas hasta el 13/03/2023.

A la luz del estado actual de la tecnología y de la documentación recibida en la presente Consulta Preliminar de Mercado, se estima pertinente la viabilidad de la Compra Pública Precomercial de una plataforma de biorreactores de un solo uso para la producción de biofármacos basados en células autólogas, si bien durante la licitación se deberá asegurar que las soluciones presentadas se ajustan a los plazos y los requisitos impuestos por las normas relativas a los fondos del Mecanismo de Recuperación y Resiliencia (MRR), y entre ellos, el principio de no causar perjuicio significativo al medio ambiente (o DNSH por sus siglas en inglés).

La difusión de este informe, mediante publicación en la PLACSP y en el sitio web del CDTI (www.cdti.es) responde a los criterios de transparencia y libre competencia que deben regir en el eventual proceso de Compra Pública Precomercial.