



L.Dz. 157 /IS/25

Zabrze, 30.01.2025

Uczestnicy postępowania / Participants in the proceeding

Dot.: postępowania na wyłonienie Wykonawcy na wytwarzanie kontraktowe badanego produktu leczniczego w standardzie GMP, opartego na technologii liposomów do zastosowania w badaniu klinicznym I fazy, wraz z wymaganą dokumentacją (18/Z/24).

Subject: Procurement procedure for Contractor selection for contract manufacturing of a GMP-standard investigational medicinal product based on liposome technology for use in a Phase I clinical trial, with the required documentation (18/Z/24).

English version below.

Zgodnie z treścią Rozdziału X ust. 2 SIWZ, w związku ze zgłoszonymi przez Wykonawców uwagami do SIWZ, Zamawiający przekazuje następujące wyjaśnienia.

1. Czy Zamawiający dopuszcza proces wytwarzania liposomów co najmniej równocenny do Ekstruzji ciśnieniowej liposomów

Odpowiedź: Nie, gdyż wszystkie badania przedkliniczne zostały przeprowadzone na preparacie wytworzonym w technologii ekstruzji ciśnieniowej.

2. Czy Zamawiający opracował etap Oczyszczania zgodnie z wytycznymi GMP i może udostępnić dane na ten temat z uwzględnieniem opisu etapu?

Odpowiedź: Tak, Zamawiający opracował etap Oczyszczania zgodnie z wytycznymi GMP.

3. Czy Zamawiający opracował parametry In-Process Control i w wycenie należy uwzględnić ich transfer do wytwórni Wykonawcy?

Odpowiedź: Zamawiający opracował parametry In-Process Control w zakresie: Farmaceutycznego Systemu Jakości zgodnie z GMP. Opracował testy IPC w zakresie testów chemicznych badanego produktu, monitoringu środowiska, inspekcji widzianej itp.

Śląski Park Technologii Medycznych Kardio-Med Silesia Sp. z o.o. z siedzibą w Zabrzu, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 10c, 41-800 Zabrze, zarejestrowana w Rejestrze Przedsiębiorców Krajowego Rejestru Sądowego prowadzonym przez Sąd Rejonowy w Gliwicach, X Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem KRS 0000396540, NIP 648-276-15-15, Regon 242742607

Nr konta bankowego: 09-1130-1091-0003-9119-1820-0007

e-mail: biuro@kmptm.pl, www: <http://www.kmptm.pl>

Opracowano część Standardowych Procedur Operacyjnych. W wycenie należy uwzględnić ich transfer do wytwórni Wykonawcy i dostosowanie dokumentacji do konkretnego miejsca wytwarzania badanego produktu leczniczego.

4. Czy Zamawiający dopuszcza zastąpienie etapu Dializa równocennym procesem, zgodnym z wymaganiami GMP?

Odpowiedź: Tak, Zamawiający dopuszcza zastąpienie etapu Dializa równocennym procesem, zgodnym z wymaganiami GMP po walidacji procesu.

5. Czy na etapie Filtracja została zweryfikowana kompatybilność zaproponowanych filtrów względem produktu końcowego?

Odpowiedź: Tak.

6. Czy proces filtracji został rozwinięty i w wycenie należy uwzględnić jego transfer do wytwórni Wykonawcy?

Odpowiedź: W opinii Zamawiającego pytanie zadane jest nieprecyzyjnie. Wykonawca powinien zastosować system zgodny z GMP zapewniający końcowe właściwości produktu.

7. Czy etap Sterylne pakowanie rozumiany jest jako rozlew sterylny zgodny z aktualnym Aneks 1 rozporządzenia o Dobrej Praktyce Wytwarzania (GMP) odbywający się w klasie czystości A?

Odpowiedź: Tak.

8. Czy wymagane jest przeprowadzenie procesu Media-Fill?

Odpowiedź: Tak oraz powtórzenie procesu Media Fill co 6 miesięcy oraz przeprowadzenie walidacji procesu zgodnie z GMP. Wykonawca musi zagwarantować wymagane parametry preparatu.

9. Prosimy o przesłanie opisu oraz schematu procesu filtracji sterylizującej.

Odpowiedź: Wykonawca powinien dostarczyć opis procesu, na który posiada certyfikat.

10. Czy Zamawiający może przedstawić swoje wymagania odnośnie klas czystości pomieszczeń, w których będzie prowadzone wytwarzanie kontraktowe badanego produktu leczniczego?

Odpowiedź: Zgodnie z GMP wytwarzanie sterylne prowadzone powinno być:

W klasie A w otoczeniu klasy B, operacje najwyższego ryzyka kontaminacji,

w klasie C mniej krytyczne etapy zgodnie z GMP,

w klasie D przygotowanie materiałów do procesu sterylnego.

Zamawiający dopuszcza również wytwarzanie w klasie D z wykorzystaniem systemu izolatora lub RABS, po przeprowadzeniu oczywiście procesu Media Fill i walidacji procesu zgodnie z GMP.

11. Czy Zamawiający dopuszcza możliwość wykorzystania w procesie produkcji technologii, które nie wymagają procesu czyszczenia i jego walidacji, jak SUS (Single Use System)?

Odpowiedź: Tak, ale dedykowane do wytwarzania sterylnego zgodnie z GMP.

12. Prosimy o podanie zakresu wymaganego procesu skalowania wskazanego w Protokole Zdawczo-Odbiorczym (załącznik do umowy).

Odpowiedź: Pytanie dotyczy Załącznika nr 4 do SIWZ, nie protokołu Zdawczo-Odbiorczego. Obecna produkcja znajduje się w skali do 50 ml, zgodnie z SIWZ należy wyprodukować preparat w ilości 3 x 1000 ml.

13. Prosimy o przesłanie specyfikacji dla buteleczek polietylenowych 5 ml nieprzezroczystych i przezroczystych.

Odpowiedź: Specyfikacja buteleczek opisana została w SIWZ: „5 ml buteleczki polietylenowe nieprzezroczyste jałowe, przebadane na zgodność z wymaganiami Farmakopei Europejskiej” oraz w dokumencie „zadania sponsor-wytwórca” przesłanym oferentom po podpisaniu umowy o zachowaniu poufności.

14. Czy Zamawiający dopuści możliwość rozlewu badanego produktu leczniczego oraz NaCl do opakowań jednostkowych szklanych (fiolki 5 ml) spełniających wymagania farmakopealne GMP?

Odpowiedź: Zamawiający nie znajduje merytorycznych przeciwwskazań do stosowania opakowań szklanych z ciemnego szkła, natomiast wszystkie dotychczasowe badania prowadzone były na opakowaniach wskazanych w SIWZ oraz dokumencie „zadania sponsor-wytwórca”. Wprowadzenie nowego opakowania, tj. nowych zmiennych w procesie produkcyjnym mogłoby rzutować na potencjalne wyniki badań. Dodatkowo Zamawiający wskazuje, iż mając na uwadze bezpieczeństwo oraz zmniejszenia ryzyka uszkodzenia np. w trakcie transportu, wybrano opakowania wskazane w SIWZ. Opakowania szklane stwarzają większe ryzyko uszkodzenia w trakcie transportu i jak bezpośredniego dalszego wykorzystywania, zaznaczając, iż produkt ma zostać przeznaczony do badania klinicznego I fazy.

15. Czy Zamawiający posiada wiedzę o parametrach badanego produktu leczniczego uniemożliwiających pakowanie go w opakowania szklane? Jeśli tak to prosimy o wyspecyfikowanie i/lub uzasadnienie.

Odpowiedź: Zamawiający przeprowadził dotychczasowe badania na opakowaniach wskazanych w SIWZ oraz dokumencie „zadania sponsor-wytwórca”. Nie przeprowadzono badań, które mogłyby wykluczać lub potwierdzać pakowanie produktu w opakowania szklane, natomiast wskazujemy, iż wprowadzenie nowego typu opakowania (innego niż wskazane w SIWZ i dokumentach), mogłoby spowodować wprowadzenie nowych zmiennych, a tym samym potencjalnie rzutować na wyniki badań. Jeżeli wykonawca zdecydowałby się na pakowanie produktu w opakowania szklane, w obowiązku wykonawcy jest wykonanie badań, które byłyby równoważne z dotychczas przeprowadzonymi na produkcie i spełniające wymagania do badań klinicznych I fazy.

16. Czy Zamawiający wymaga zastosowania buteleczek polietylenowych nieprzezroczystych jak w zapisach SIWZ czy przezroczystych jak w pliku Zadania sponsor – wykonawca?

Odpowiedź: Zamawiający wymaga nieprzezroczystych opakowań.

17. Prosimy o przesłanie specyfikacji produktu końcowego.

Odpowiedź: Skład produktu końcowego jest przedmiotem patentu. Nie jest możliwe na tym etapie postępowania udostępnienie specyfikacji produktu końcowego, tak jak opisano to w SIWZ, informacje niezbędne do przygotowanie oferty są udostępniane po podpisaniu umowy poufności – „Zamawiający przekazuje potencjalnemu Wykonawcy specyfikację, niezbędną do przygotowania oferty, tj. nazwy i szacunkowe ilości/liczby składników, nr katalogowy soli fizjologicznej (NaCl) wymaganej do zakupu wyprodukowanej w standardzie GMP, które niezbędne są do wytworzenia produktu leczniczego, **wraz z informacją o długości sekwencji peptydu (sekwencja aminokwasowa, ze względu na tajemnicę przedsiębiorstwa, zostanie przekazana tylko wybranemu, na drodze niniejszego postępowania Wytwórcy po podpisaniu umowy na wytworzenie) oraz właściwości wytwarzanego preparatu, informacje na temat przeprowadzanej ewentualnej kontroli u Wykonawcy w ramach Systemu Jakości Zamawiającego**”.

English version

In accordance with Chapter X, paragraph 2 of the ToR, in connection with the comments submitted by Contractors, the Contracting Authority provides the following clarifications:

1. Does the Ordering Party allow a process for manufacturing liposomes that is at least equivalent to Pressure Extrusion of liposomes.

Answer: No, as all preclinical studies have been conducted on a formulation produced by pressure extrusion technology.

2. Has the Contracting Authority developed the Purification stage in accordance with the GMP guidelines and can provide data on this subject including the description of this stage?

Answer: Yes, the Procuring Entity has developed the Purification stage in accordance with the GMP guidelines.

3. Has the Ordering Party developed In-Process Control parameters and their transfer to the Contractor's plant should be included in the pricing?

Answer: The Ordering Party has developed In-Process Control parameters in terms of: Pharmaceutical Quality System in accordance with GMP. Developed IPC tests in terms of chemical testing of the product under test, environmental monitoring, inspection seen, etc.

Developed part of the Standard Operating Procedures. Their transfer to the Contractor's plant and adaptation of the documentation to the specific manufacturing site of the investigational drug product should be included in the quotation.

4. Does the Ordering Party allow the replacement of the Dialysis step with an equivalent process that complies with GMP requirements?

Answer: Yes, the Ordering Party allows the replacement of the Dialysis stage with an equivalent process that complies with GMP requirements after process validation.

5. Has the compatibility of the proposed filters against the final product been verified at the Filtration stage?

Answer: Yes.

6. Has the filtration process been developed and should its transfer to the Contractor's plant be included in the pricing?

Answer: In the opinion of the Ordering Party, the question asked is imprecise. The Contractor should use a GMP-compliant system to ensure the final properties of the product.

7. Is the Sterile Packaging step understood as a sterile bottling in accordance with the current Annex 1 of the Good Manufacturing Practice (GMP) regulation taking place in purity class A?

Answer: Yes.

8. Is a Media-Fill process required?

Answer: Yes, and repeat the Media Fill process every 6 months and perform process validation in accordance with GMP. The contractor must guarantee the required parameters of the formulation.

9. Please send a description and diagram of the sterilization filtration process.

Answer: The contractor should provide a description of the process for which he has a certificate.

10. Could the Purchaser provide its requirements for the cleanliness classes of the premises where the contract manufacturing of the investigational medicinal product will be carried out?

Answer: According to GMP, sterile manufacturing should be conducted:

In Class A in a Class B environment, operations of highest risk of contamination,

In Class C less critical steps according to GMP,

In Class D preparation of materials for the sterile process.

The purchaser also allows Class D manufacturing using an isolator or RABS system, after Media Fill process and process validation in accordance with GMP, of course.

11. Does the Ordering Party allow the use of technologies in the production process that do not require a cleaning process and its validation, such as SUS (Single Use System)?

Answer: Yes, but dedicated to sterile manufacturing according to GMP.

12. Please provide the scope of the required scaling process as indicated in the Take-Over Protocol (Annex to the contract).

Answer: The question refers to Appendix 4 to the ToR, not to the Take-over Protocol. The current production is on a scale of up to 50 ml, according to the ToR, the preparation should be produced in the amount of 3 x 1000 ml.

13. Please send specifications for 5 ml opaque and clear polyethylene bottles.

Answer: The specifications for the bottles are described in the ToR: "5 ml opaque sterile polyethylene bottles, tested for compliance with the requirements of the European Pharmacopoeia" and in the document "sponsor-developer tasks" sent to bidders after signing the confidentiality agreement.

14. Will the Ordering Party allow the possibility of bottling the investigational medicinal product and NaCl into glass unit packages (5 ml vials) meeting the pharmacopoeial GMP requirements?

Answer: The Ordering Party finds no substantive contraindications to the use of dark glass packaging, while all studies to date have been conducted on the packaging indicated in the ToR and the document "sponsor-formulator tasks". The introduction of new packaging, i.e. new variables in the manufacturing process, could affect the potential results of the study. In addition, the Ordering Party indicates that with a view to safety and reducing the risk of damage, e.g. during transportation, the packaging indicated in the ToR was chosen. Glass packaging poses a greater risk of damage during transport and as direct further use, noting that the product is to be intended for a phase I clinical trial.

15. Does the Ordering Party have knowledge of the parameters of the investigational medicinal product that prevent it from being packaged in glass containers? If so, please specify and/or justify.

Answer: The Ordering Party has conducted studies to date on the packaging indicated in the ToR and the Sponsor-Manufacturer Tasks document. No studies have been conducted that could exclude or confirm the packaging of the product in glass, while we point out that the introduction of a new type of packaging (other than that indicated in the ToR and documents), could introduce new variables and thus potentially affect the results of the study. If the contractor decides to package the product in glass packaging, it is the contractor's responsibility to perform tests that are equivalent to those conducted on the product to date and that meet the requirements for Phase I clinical trials.

16. Does the Ordering Party require the use of opaque polyethylene bottles as in the provisions of the ToR or transparent as in the file of the Task Sponsor - Contractor?

Answer: The Ordering Party requires opaque packaging.

17. Please send the specification of the final product.

Answer: The composition of the final product is subject to patent. It is not possible at this stage of the proceedings to share the specifications of the final product as described in the ToR, the information necessary for the preparation of the bid is shared after signing a confidentiality agreement - "The Purchaser will provide the potential Contractor with the specifications necessary for the preparation of the bid, i.e. names and estimated quantities/numbers of ingredients, catalog number of saline (NaCl) required for purchase produced in GMP standard, which are necessary for the manufacture of the medicinal product, along with information on the length of the peptide sequence (the amino acid sequence, due to company secrecy, will be provided only to the Manufacturer selected, through this



Śląski Park Technologii Medycznych

Kardio-Med Silesia Sp. z o.o.

ul. Marii Curie-Skłodowskiej 10c, 41-800 Zabrze

tel.: (32) / 705 03 05 • fax.: (32) / 705 03 00



procedure, after signing the manufacturing contract) and the properties of the preparation to be manufactured, information on the possible inspection to be carried out at the Contractor as part of the Ordering Party's Quality System."

Z poważaniem / Yours sincerely

Śląski Park Technologii Medycznych
Kardio-Med Silesia Sp. z o.o.
41-800 Zabrze, ul. M. Curie-Skłodowskiej 10c
tel. 32 / 705-03-05
NIP: 6482761515, REGON: 242742607

PREZES ZARZĄDU
Szymon Nowara

Śląski Park Technologii Medycznych Kardio-Med Silesia Sp. z o.o. z siedzibą w Zabrzu, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 10c, 41-800 Zabrze, zarejestrowana w Rejestrze Przedsiębiorców Krajowego Rejestru Sądowego prowadzonym przez Sąd Rejonowy w Gliwicach, X Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem KRS 0000396540, NIP 648-276-15-15, Regon 242742607

Nr konta bankowego: 09-1130-1091-0003-9119-1820-0007

e-mail: biuro@kmptm.pl, www: <http://www.kmptm.pl>