Vergabeverfahren „Next Generation Sequencing (NGS) und zugehörige bioinformatische Analyse der PC3-Zell-abgeleiteten klonalen „Working Cell Bank“ (WCB) C6_2 zum Ausschluss von kontaminierenden Viren“,

Az.: VGS # 25/2026

Anlage 1 – Leistungsbeschreibung zum Dienstleistungsvertrag VGS # 25/2026

Inhaltsverzeichnis

1 Vertragsgegenstand / Leistungsgegenstand 2

2 Anforderungen 2

2.1 Aufgabenstellung 2

2.2 Testprinzip 3

2.3 Testprozedur 3

2.4 Dokumentation / Rückstellprobe 4

3 Zusammenarbeit zwischen dem Auftraggeber und dem Auftragnehmer / Mitwirkung des Auftraggebers 5

4 Leistungsänderungen / Änderungsverlangen 5

1 Vertragsgegenstand / Leistungsgegenstand

1.1 Der Auftragnehmer erbringt folgende Leistungen: Next Generation Sequencing (NGS) und die zugehörige bioinformatische Analyse einer PC3-Zell-abgeleiteten „Working Cell Bank“ (WCB) zum Ausschluss von kontaminierenden Viren. Hierbei sind die unter Punkt 2 aufgeführten Anforderungen zu berücksichtigen bzw. umzusetzen.

1.2 Der Auftragnehmer nimmt die Leistungserbringung unverzüglich auf, nachdem der Auftraggeber ihm das Testmaterial / die Probe übermittelt hat.
Die Durchführung der gegenständlichen Laborleistungen / -analysen sind spätestens innerhalb von _____**Wochen** nach dem Eingang des Testmaterials / der Probe beim Auftragnehmer abzuschließen **(Mindestanforderung: spätestens 4 Wochen nach dem Eingang des Testmaterials bzw. Beauftragung bei bereits vorliegender Probe; Es ist hier zwingend eine Eintragung vorzunehmen! Die eingetragene / angebotene Zeitangabe wird im Rahmen der Angebotsbewertung berücksichtigt.)**. D.h., dass dem Auftraggeber spätesten zu diesem Zeitpunkt der zu erstellender Prüfbericht zu übergeben ist.

2 Anforderungen

2.1 Aufgabenstellung

Durchführung einer Testmethode zur Detektion kontaminierender Viren in einer Workingzellbank des PC3-abgeleiteten Klons C6_2 samt Erstellung eines diesbezüglichen, GMP-konformen Prüfberichts.

Vor der Durchführung der Testmethode bzw. nach dem Eingang des Testmaterials / der Probe beim Auftragnehmer hat der Auftragnehmer zu prüfen, ob während des Transports stets die Temperaturvorgaben eingehalten worden; hierzu hat der Auftragnehmer insbesondere die mit dem Testmaterial / der Probe mitgeführten Temperaturlogger auszulesen / zu prüfen.

Folgende Richtlinien sind bei der Testmethode / Durchführung der Tests und der Erstellung des Prüfberichts zwingend einzuhalten:

- EMA: ICH Guideline Q5A(R2) on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human and animal origin
- Ph.Eur.: European Phamacopeia 12.2, insbesondere Detektion von kontaminierenden viralen Agenzien mittels NGS beschrieben im Kapitel 2.6.41
- WHO: Annex 3 – Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks

2.2 Testprinzip

Detektion von im Testmaterial (WCB einer PC3-abgeleiteten klonalen Zelllinie) enthaltenden endogenen und kontaminierenden ssDNA-, dsDNA-, ssRNA- und dsRNA-Viren gemäß nachfolgender Tabelle 1 mit der nachfolgend beschriebenen NGS-Methodik und bioinformatischer Analyse (siehe Punkt 2.3 Testprozedur).

Tabelle 1

- Adenoviridae	- Birnaviridae	- Hepadnaviridae	- Pneumoviridae
- Alphairidovirinae	- Bornaviridae	- Hepeviridae	- Polyomaviridae
- Alphavirus	- Bunyavirales	- Herpesvirales	- Poxviridae
- Anelloviridae	- Caliciviridae	- Orthomyxoviridae	- Reoviridae
- Arteriviridae	- Circovirus	- Papillomaviridae	- Retroviridae
- Asfarviridae	- Cornidovirineae	- Paramyxoviridae	- Rhabdoviridae
- Astroviridae	- Filoviridae	- Parvoviridae	- Rubivirus
- Betanodavirus	- Flaviviridae	- Picornavirales	

2.3 Testprozedur

- Testmaterial: Das Testmaterial sind in Zellkulturüberstände und Zellpellets, welche aus einem Kryovial der WCB rekultiviert wurde und auf Trockeneis mittels Kuriers zum Auftragnehmer gesendet wird. Der Auftragnehmer stellt dem Auftraggeber ein Protokoll zur Herstellung des Testmaterials zur Verfügung.

- Ein Aliquot des Testmaterials muss mit einer Mischung von 5 Viren (dsDNA, ssDNA, dsRNA, ssRNA, behüllt und unbehüllt) gespikt werden. Der Nachweis dieser Viren im eigentlichen NGS-Test-Verfahren dient als interne Validierung.
- Zum Nachweis von kontaminierenden Viren in den Zellen der WCB wird sowohl RNA als auch DNA aus dem Testmaterial extrahiert und getrennt voneinander analysiert.
- Extrahierte RNA wird nach DNase-Verdau über Magnetbeads aufgereinigt und in doppelsträngige cDNA umgeschrieben. Für extrahierte DNA wird eine „Second Strand"-Synthese durchgeführt und das Produkt mittels Magnetbeads aufgereinigt, um auch potentiell kontaminierende ssDNA-Viren in dsDNA-Format zu überführen.
- Die aus dem RNA-Pool synthetisierten cDNA-Produkte und die aus dem DNA-Pool extrahierte bzw. synthetisierte DNA werden jeweils mittels „Whole Genome Amplification" (WGA) amplifiziert, über Magnetbeads aufgereinigt und an Sequenzieradapter ligiert.
- Zur Anreicherung von DNA und cDNA, die virale Erbinformationen enthalten, hat eine Hybridisierung mit biotinylierten „Enrichment"-Proben zu erfolgen, welche aus Virussequenzen aus den in Tabelle 1 enthaltenden Viren stammen.
- Biotinylierte Proben müssen chromatographisch oder magnetisch aufgereinigt werden und nach einem Amplifikationsschritt mittels eines NGS-Systems mit einer Auflösung von mindestens 25 Mio. „paired-end reads" von 75 bp sequenziert werden.
- Mittels bioinformatischer Analysen durch validierte Software müssen die sequenzierten DNAs gegen die in Tabelle 1 aufgeführten Viren abgeglichen werden und somit kontaminierende Virussequenzen im Testmaterial identifiziert oder ausgeschlossen werden.

2.4 Dokumentation / Rückstellprobe

Der Auftragnehmer hat einen GMP-konformen Prüfbericht zu erstellen und dem Auftraggeber in digitaler Form an die ausführende Stelle (Prof. Dr. Achim Temme, Sektion Experimentelle Neurochirurgie/Tumorimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, E-Mail: achim.temme@ukdd.de) zu übergeben. Im Prüfbericht muss die Abwesenheit oder das Vorhandensein einer Kontamination von viralen RNA- und DNA-Nukleinsäuresequenzen im Testmaterial bescheinigt werden. Im Falle des Vorhandenseins von viralen RNA und DNA-Sequenzen im Testmaterial muss im Prüfbericht bescheinigt werden, ob es sich hierbei um potentiell replikationskompetente Viren oder um nicht-replikationsfähige Nukleinsäure-Fragmente von Viren handelt.

Der Auftragnehmer hat die digitalen Daten und Rückstellproben für 30 Jahre einzubehalten und zu lagern bzw. den einschlägigen Vorgaben / Regelungen entsprechend aufzubewahren und ist

zudem verpflichtet, die digitalen Daten und Rückstellproben dem Auftraggeber und / oder prüfberechtigten Institutionen auf Verlangen bereitzustellen.

3 Zusammenarbeit zwischen dem Auftraggeber und dem Auftragnehmer / Mitwirkung des Auftraggebers

3.1 Im Rahmen der durchzuführenden Labor- / Analyseleistungen wird vorausgesetzt, dass zwischen dem Auftraggeber und dem Auftragnehmer eine enge Zusammenarbeit / Abstimmung telefonisch, mittels Online-Besprechungen oder E-Mails stattfindet bzw. von Seiten des Auftragnehmers ermöglicht / gewährt wird.

3.2 Der Auftraggeber ist grundsätzlich im Rahmen des Zumutbaren zur Mitwirkung / Erbringung von Mitwirkungsleistungen, die für die Durchführung der Labor- / Analyseleistungen notwendig sind, im angemessenen Umfang verpflichtet.

Dem Auftraggeber obliegen insbesondere folgende Mitwirkungsleistungen:

- Bereitstellung des Testmaterials / der Probe (der Auftraggeber veranlasst einen gekühlten Transport auf Trockeneis; mit Temperaturlogger)

Der Auftraggeber wird des Weiteren die für die Auftragsausführung notwendigen Informationen aus seiner Sphäre dem Auftragnehmer auf Anfrage zur Verfügung stellen, soweit dies zur Erbringung der Leistung erforderlich ist.

Der Auftragnehmer kann Rechte aus der Unterlassung einer der voranstehend aufgeführten oder sonstigen Mitwirkungspflichten nur geltend machen, wenn er den Auftraggeber zuvor schriftlich zur Vornahme der betreffenden Handlung innerhalb einer angemessenen Frist aufgefordert hat.

4 Leistungsänderungen / Änderungsverlangen

4.1 Der Auftragnehmer berücksichtigt bei der Angebotserstellung / der Angebotskalkulation, dass bei der Durchführung der vertragsgegenständlichen Leistungen grundsätzlich Änderungen / Ergänzungen im Sinne einer Konkretisierung der in dieser Leistungsbeschreibung festgelegten Anforderungen / Vorgaben (siehe Punkt 1 „Vertragsgegenstand / Leistungsgegenstand“ und 2 „Anforderungen“), d.h. hinsichtlich Labor- / Analyseleistungen und der diesbezüglichen Anforderungen, erforderlich werden können. Der Auftraggeber ist daher berechtigt, entsprechende Ergänzungs- und Änderungswünsche anzubringen, die der Auftragnehmer bestmöglich berücksichtigen / umsetzen wird, ohne dass dem Auftraggeber in diesem Zusammenhang zusätzliche, gesonderte Kosten entstehen.

4.2 Der Auftraggeber ist weiterhin berechtigt, über eine Konkretisierung der in dieser Leistungsbeschreibung zu den Labor- / Analyseleistungen festgelegten Anforderungen / Vorgaben (siehe Punkt 1 „Vertragsgegenstand / Leistungsgegenstand“ und 2 „Anforderungen“) hinausgehende Änderungen zu verlangen, wenn sich solche insbesondere aus seinen Anforderungen (siehe Punkt 2 „Anforderungen“) ergeben sollten.

In diesem Fall wird der Auftraggeber hinsichtlich einer entsprechenden Anpassung / Ergänzung / Änderung ein förmliches Änderungsverlangen an den Auftragnehmer stellen. Der Auftragnehmer wird ein solches Änderungsverlangen kurzfristig, spätestens innerhalb einer Woche (nach dem Zugang des förmlichen Änderungsverlangen beim Auftragnehmer), gegenüber dem Auftraggeber mit einer ersten unverbindlichen Einschätzung bzgl. der Umsetzung beantworten.

Innerhalb von zwei Wochen (nach dem Zugang des förmlichen Änderungsverlangen beim Auftragnehmer) erstellt der Auftragnehmer eine ausführliche Antwort. In der Antwort geht der Auftragnehmer insbesondere darauf ein, welche Änderungen sich aus seiner Sicht gegenüber den bestehenden vertraglichen Vereinbarungen ergeben und welche Auswirkungen diese auf die Vergütung und die Termine / Fristen haben. Zugleich wird der Auftragnehmer mit seiner Antwort ein Angebot zur Ausführung des Änderungswunsches vorlegen. Dem Auftraggeber entstehen im Zusammenhang mit der Prüfung des Änderungswunsches sowie der Bearbeitung / Erstellung einer diesbezüglichen Antwort und des Angebots durch den Auftragnehmer keine zusätzlichen Kosten. Die Änderungen werden Vertragsbestandteil, wenn der Auftraggeber das Angebot des Auftragnehmers annimmt.

4.3 Im Hinblick auf nach Nr. 4.1 und 4.2 erfolgende Änderungen und Ergänzungen ist § 10 „Schriftform“ des Dienstleistungsvertrages VGS # 25/2026 zu beachten, nachdem Änderungen des Vertrages der Schriftform bedürfen.