

**SERVICIO DE GESTIÓN INTEGRAL DEL PROYECTO: MONITORIZACIÓN Y SEGURIDAD, SECUENCIACIÓN GENÓMICA Y POSTERIOR ANÁLISIS ASÍ COMO CREACIÓN MODELOS AVATARES DEL ENSAYO CLÍNICO ERCAVATAR2015 (PNSP S 19/002)**

**1. LÍNEAS DE SERVICIO**

En el proyecto se contemplan tres líneas de Servicio:

- 2.1 Monitorización y seguridad del ensayo clínico
- 2.2 Coordinación de secuenciación genómica y posterior análisis
- 2.3. Coordinación de creación modelos avatares

**2.1. MONITORIZACIÓN Y SEGURIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO**

**2.1.1. OBJETIVO**

*Monitorización del Ensayo Clínico ERCAVATAR2015, de acuerdo a la legislación actual.*

El estudio debe ser monitorizado de manera adecuada según el RD 1090/2015 por el que se rige la aplicación de los ensayos clínicos se debe hacer un seguimiento adecuado de todos los procedimientos en todos los centros donde se va a desarrollar el ensayo clínico. Es obligatorio reportar los efectos adversos graves y se debe hacer monitorizaciones:

a) Según el nuevo RD 1090/2015:

En el artículo 38, 39 y 40, donde describen las responsabilidades del promotor:

*Artículo 38. Normas de buena práctica clínica.*

1. El promotor de un ensayo clínico y el investigador garantizarán que el ensayo clínico se lleva a cabo de conformidad con el protocolo y con los principios de la buena práctica clínica.
2. Sin perjuicio de otras disposiciones, el promotor y el investigador, al elaborar el protocolo y aplicar este real decreto y el protocolo, tendrán debidamente en cuenta las normas de calidad y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre buena práctica clínica.

*Artículo 39. Promotor.*

1. Son responsabilidades del promotor:

a) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en este real decreto. Deberá disponer de procedimientos normalizados de trabajo que garanticen estándares de calidad en todas las fases de la documentación de un acontecimiento adverso, recogida de datos, validación, evaluación, archivo, comunicación y seguimiento.

h) Designar el monitor que vigilará la marcha del ensayo.

i) Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 49 a 53.

*Artículo 40. Monitor.*

1. Son responsabilidades del monitor:

a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo, en función del tipo de estudio, para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado

PNSP S 18/007 GESTION INTEGRAL DEL PROYECTO: MONITORIZACION Y SEGURIDAD, SECUENCIACION GENOMICA Y POSTERIOR ANALISIS ASI COMO CREACION DE MODELOS AVATARES DE ENSAYO CLINICO ERCAVATAR2015 A ADJUDICAR POR PROCEDIMIENTO NEGOCIADO SIN PUBLICIDAD



La autenticidad de este documento se puede comprobar en [www.madrid.org/csv](http://www.madrid.org/csv) mediante el siguiente código seguro de verificación: **1258505080786598185275**

de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo.

c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor, especialmente en materia de supervisión de la seguridad del ensayo.

d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.

e) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.

f) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

b) Según las normas de Buenas Prácticas Clínicas (CPMP/ICH/135/95):

En el punto 5.18 que hablan de las monitorizaciones como responsabilidad del promotor:

## 5.18 Monitorización

### 5.18.1 Objetivos

Los objetivos de la monitorización de un ensayo son verificar que:

a) Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.

b) Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.

c) La realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con la normativa vigente.

### 5.18.3 Alcance y naturaleza de la monitorización

El promotor se asegurará que la monitorización de los ensayos sea adecuada. El promotor deberá determinar el alcance y naturaleza apropiados de la monitorización. La determinación del alcance y la naturaleza de la monitorización deberán basarse en consideraciones tales como el objetivo, propósito, diseño, complejidad, enmascaramiento, tamaño y variables principales del ensayo. En general, es necesaria la monitorización en el lugar del ensayo antes, durante y tras la finalización del mismo. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el promotor puede determinar que la monitorización centralizada junto con otros procedimientos tales como la formación de los investigadores y reuniones con ellos y una guía detallada por escrito, puedan garantizar la realización adecuada del ensayo de acuerdo con la BPC. La selección aleatoria puede ser un método aceptable para seleccionar los datos que van a ser verificados.

## 2.1.2. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

Con el fin de alcanzar los estándares máximos de calidad, y dado que en la Host Institution previa utilizó este método para los primeros 22 pacientes incluidos en el estudio, es por ello que se requiere una Contract Research Organization (CRO) con experiencia previa monitorización de proyecto Advanced Grant (AdG), ERC-2014-ADG, que incluye monitorización de proyectos en tumores de páncreas traslacionales con modelos animales y clínicos, así como la gestión de secuenciación y análisis de la misma y creación de modelos Avatares.

Se requiere:

1. Actualización del Registro del Ensayo Clínico en el Registro Español de EECC así como en la página web [clinicaltrial.gov](http://clinicaltrial.gov)
2. Elaboración y envío a los centros participantes del Informe personalizado del tratamiento seleccionado basado en el resultado de la Secuenciación genética y modelo Avatar, de

*PNSP S 18/007 GESTION INTEGRAL DEL PROYECTO: MONITORIZACION Y SEGURIDAD, SECUENCIACION GENOMICA Y POSTERIOR ANALISIS ASI COMO CREACION DE MODELOS AVATARES DE ENSAYO CLINICO ERCAVATAR2015 A ADJUDICAR POR PROCEDIMIENTO NEGOCIADO SIN PUBLICIDAD*



acuerdo a la opinión del Comité Médico.

3. Apertura de dos Hospitales que se incorporan al Ensayo Clínico:  
Hospital Miguel Servet (Zaragoza)  
Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center (Boston, USA)
4. Visitas de inicio ( N =2)
5. Monitorización de presencia física: 1 visita cada 6 meses/centro
6. Monitorización “on line” 100% SDV (del inglés Source Data Verification, Verificación Datos Fuente) con herramienta con tracking de e-CRF (cuaderno de recogida de datos electrónico)
7. Actualización archivos generales del estudio y archivos por centro y promotor siguiendo PNTs (Procedimientos normalizados de trabajo)
8. Formación continuada a los investigadores y personal implicado en manejo de kits, biopsia tumoral y sangre periférica
9. Coordinación comité de tumores para evaluación de casos individuales
10. Coordinación recogida muestra tumoral y de sangre el mismo día de la extracción para asignación de tratamiento
11. Coordinación creación modelos de ratón Avatar para implantación biopsia
12. Coordinación transporte de muestra para posterior secuenciación genómica
13. Coordinación para análisis del resultado de la secuenciación genómica
14. Envío de informes sobre los resultados obtenidos tanto de secuenciación como de modelos Avatar a los médicos participantes en el estudio para selección individualizada de tratamiento.
15. Mantenimiento de e-CRF durante 12 meses en servidor seguro con audit trail de 1500 variables
16. Soporte técnico investigadores “on line” 24h/365d e-CRF y gestión de acontecimientos adversos
17. Hosting aplicación segura de recogida datos durante 24 meses con firewall y copias diarias de la información
18. Diseño aplicación recogida datos clínicos compatible con recogida datos biológicos
19. Gestión de SAEs del estudio: Preparación de Base de datos, actualización y evaluación de SAEs; Reconciliación mensual de SAEs con Base de datos clínica y de seguridad
20. Preparación de informes mensuales de reclutamiento y status estudio.
21. Ejecución y preparación plan gestión datos, seguridad y control de calidad.

## **2.2 COORDINACION DE SECUENCIACIÓN GENÓMICA Y POSTERIOR ANÁLISIS**

### **2.2.1. OBJETIVO**

*Coordinar las tareas de secuenciación genómica y posterior análisis de los resultados obtenidos en la base de datos utilizada previamente para selección de tratamiento individualizado.*

### **2.2.2. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS**

#### **a) Secuenciación genómica:**

Con el fin de alcanzar los estándares máximos de calidad, y dado que en la Host Institution previa utilizó este método para los primeros 22 pacientes incluidos en el estudio, es por ello que se llevará a cabo la coordinación del análisis genómico en las muestras de sangre y células tumorales del paciente con el fin de identificar las mutaciones presentes. Se procederá a la extracción del DNA para la construcción de bibliotecas enteras de exoma o genoma para posterior secuenciación de acuerdo a la tecnología Next Generation Sequence (NGS) siguiendo los mismos protocolos utilizados con los 22 primeros pacientes incluidos en el ensayo:

*Preparación de librerías y secuenciación*

*PNSP S 18/007 GESTION INTEGRAL DEL PROYECTO: MONITORIZACION Y SEGURIDAD, SECUENCIACION GENOMICA Y POSTERIOR ANALISIS ASI COMO CREACION DE MODELOS AVATARES DE ENSAYO CLINICO ERCAVATAR2015 A ADJUDICAR POR PROCEDIMIENTO NEGOCIADO SIN PUBLICIDAD*



El material inicial que se utiliza son 50 ng de DNA total de alta calidad, habiendo previamente verificado su integridad y pureza con geles de agarosa y análisis en el nanodrop respectivamente. Para la realización de las librerías se utiliza el kit comercial “SureSelectQXT Target Enrichment for Illumina Multiplexed Sequencing” (Agilent Technologies). Con este Kit se realiza una fragmentación enzimática del DNA genómico obteniéndose fragmentos a los que se les unen adaptadores específicos en los extremos en una única reacción. Posteriormente se procede a hibridar estos fragmentos con las sondas específicas para exoma y a su captura mediante bolas de estreptavidina. Finalmente se procede a la amplificación de los fragmentos capturados mediante una reacción de PCR, en la que se une un index específico a cada muestra para su posterior identificación. Una vez realizadas las librerías, son verificadas y normalizadas a una concentración de 10 nM, para su posterior secuenciación en la plataforma HiSeq2500 (Illumina). Las carreras de secuenciación se realizan en modo Rapid Run y se incluyen 4 muestras por calle generándose un mínimo de 30 millones de reads paired end por muestra. La longitud de estas reads es de 100 pares de bases (2x100) por lo tanto las muestras son secuenciadas a una profundidad 100x. Tras la secuenciación, las secuencias generadas son demultiplexadas utilizando el programa CASAVA (Illumina).

#### **b) Análisis de secuenciación:**

Se han desarrollado e implementado dos componentes esenciales para el análisis de datos del paciente:

- 1) bases de datos, manejo de datos y sistema de distribución de datos
- 2) las herramientas de bioinformática para identificar objetivos útiles basadas en los datos genómicos recogidos de pacientes.

*Bases de datos:* Con el fin de alcanzar los estándares máximos de calidad, y dado que en la Host Institution previa utilizó este método para los primeros 22 pacientes incluidos en el estudio, esto es, se va a utilizar la misma base de datos ya creada, basada en el sistema de código abierto Biomart que permite organizar y almacenar tanto los datos como los metadatos generados durante el análisis inicial, primario. El esquema de datos se diseñará teniendo en cuenta los requerimientos del proyecto e incluirá la posibilidad de almacenar datos de muestras humanas y sus correspondientes datos de modelos AVATAR. Se añadirá un sistema de seguridad para garantizar el adecuado acceso a datos confidenciales. Este sistema se diseñará siguiendo las directrices de seguridad de ICGC. El equipo de estudio será también responsable de proporcionar el mecanismo para acceder y consultar estos datos, incluyendo la base de datos e interfaces de acceso a los datos a través de recursos computacionales (es decir, servicios web), en consonancia con los avances en los proyectos mencionados.

*Herramientas de bioinformática:* Con el fin de alcanzar los estándares máximos de calidad, y dado que en la Host Institution previa utilizó este método para los primeros 22 pacientes incluidos en el estudio, esto es, las herramientas de bioinformática estarán enfocadas a: 1) la selección de mutaciones patológicas; 2) la interpretación de las mutaciones a nivel de pathways/nivel metabólico y 3) la selección de los fármacos potencialmente relacionados con dichas vías y procesos. Para cada uno de estos tres objetivos se desarrollarán métodos bioinformáticos utilizando las herramientas adecuadas. El equipo investigador, junto con estas herramientas bioinformáticas, también desarrollará otras estrategias que permitan visualizar y ayudar en la interpretación de los resultados descritos anteriormente, incluida la integración de servicios auxiliares y bases de datos disponibles en internet. Por último, un componente clave del flujo de trabajo conectará los datos genómicos del paciente con el feedback obtenido a partir de los modelos AVATAR del paciente en un contexto adecuado para ayudar a los médicos en la tarea de clasificación del tumor y la selección de los tratamientos farmacológicos. Dedicaremos



una infraestructura computacional compuesta de un cluster y un sistema de almacenamiento para hospedar la base de datos y las herramientas bioinformáticas necesarias en este estudio.

## 2.3. COORDINACIÓN DE CREACIÓN MODELOS AVATARES

### 2.3.1. OBJETIVO

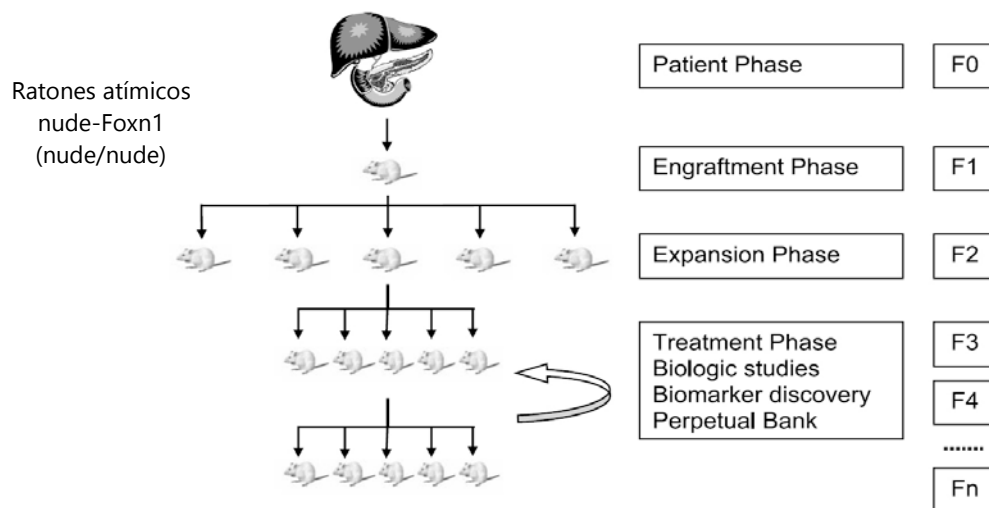
*Xenoinjerto de biopsias tumorales para la creación de modelos de ratón Avatar para posterior administración de tratamientos quimioterápicos seleccionados en función de la secuencia genómica del tumoral*

### 2.3.2. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

#### a) Obtención e implantación de biopsia:

Con el fin de alcanzar los estándares máximos de calidad, y dado que en la Host Institution previa utilizó este método para los primeros 22 pacientes incluidos en el estudio, por lo que se procederá a coordinar el siguiente protocolo de actuación: Obtención del tejido fresco quirúrgico en el Hospital participante en el ensayo clínico, para posterior fragmentación en trozos de 3 mm de lado, seguido de la implantación subcutánea en el flanco de un ratón inmunodeficiente de la línea NOD scid gamma (NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ) (NSG) en las siguientes 24 horas a la obtención del tejido tumoral. De esta manera se obtendrá la primera generación de ratones que alberga el tejido tumoral del paciente se denomina (F0') y las generaciones posteriores se numeran consecutivamente (F1' F2' F3 y así sucesivamente). La cantidad de tiempo necesaria para que el xenoinjerto empiece a crecer (implantación) es variable según el tipo de tumor, pero en general oscila entre 2 y 4 meses, aunque el fracaso en la implantación no debe evaluarse hasta al menos 6 meses después (**Figura 1**).

**Figura 1.** Generación de los modelos AVATAR.



Estos procedimientos se llevarán a cabo utilizando protocolos de trabajo aprobados por el Comité de Bienestar Animal. Se observarán los ratones dos veces por semana para detectar el crecimiento del tumor (**Figura 3 y 4**).

**b) Establecimiento del modelo AVATAR:**

Una vez que los tumores hayan adquirido un tamaño adecuado se procederá a iniciar la fase de expansión, para poder así disponer de un conjunto de 50-60 ratones por paciente.



**Figura 3.** Implantación del tumor.



**Figura 4.** Xenoinjerto de tamaño palpable.

**c) Tratamiento de los modelos AVATAR:**

Cada cohorte de ratones xenoinjertados con el tumor de un paciente recibirán tratamiento, siendo su número máximo de diez (agentes únicos o combinaciones clínicamente utilizables), analizando como máximo 8-10 grupos de ratones (8-10 xenoinjertos por grupo) por experimento. La elección de los tratamientos será llevada a cabo por el equipo investigador y se basará en la información genómica obtenida del tumor de cada paciente. Los fármacos se administrarán en las dosis y esquemas convencionales durante aproximadamente 28 días, comenzando cuando los tumores alcancen un tamaño de aproximadamente 250 mm<sup>3</sup>. El tamaño del xenoinjerto se medirá dos veces por semana para determinar la respuesta al tratamiento incluyendo el cálculo de T/C y TGI. El tratamiento continuará hasta que los xenoinjertos en los ratones control no tratados alcancen un tamaño de 1500 mm<sup>3</sup>. El crecimiento del tumor se medirá dos veces a la semana con calibre (pie de rey) para determinar el TGI mediante la ecuación  $T/C \times 100$ . Estos parámetros oscilan entre 0 si hay una respuesta completa y 100 si no hay actividad. Los fármacos se considerarán activos si el TGI es  $\leq 40\%$ . Los fármacos activos se clasificarán de acuerdo al parámetro T/C: Mayor actividad (menor T/C) a menos activos (mayor T/C). Todos los datos obtenidos a partir de los xenoinjertos se introducirán en una página web de gestión animal. La herramienta M.I.C.K.E.I proporciona datos en tiempo real de todos los parámetros relevantes, genera las curvas de crecimiento del tumor y calcula los parámetros TGI y T/C.

**d) Elaboración de listado de tratamientos potencialmente activos:**

Al final del proceso se generará un listado de los tratamientos potencialmente activos para el paciente, ordenado según eficacia, basado en la respuesta al tratamiento observado en el modelo AVATAR, y que podrán ser administrados al paciente una vez la enfermedad progrese.

## 2.4: PROTECCION DEL MEDIO AMBIENTE

Dentro de las actividades del HUF, ocupa un lugar destacado la protección del Medio Ambiente y pasa a ser un importante objetivo más allá de la propia actividad.

*PNSP S 18/007 GESTION INTEGRAL DEL PROYECTO:* MONITORIZACION Y SEGURIDAD, SECUENCIACION GENOMICA Y POSTERIOR ANALISIS ASI COMO CREACION DE MODELOS AVATARES DE ENSAYO CLINICO ERCAVATAR2015 A ADJUDICAR POR PROCEDIMIENTO NEGOCIADO SIN PUBLICIDAD





Por este motivo, es fundamental que las empresas que nos ofrecen sus productos y / o servicios adquieran el compromiso de prevenir y reducir los impactos ambientales con una actitud responsable frente al Medio Ambiente.

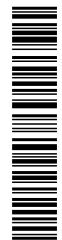
#### PROHIBICIONES Y OBLIGACIONES:

- Prohibido realizar cualquier tipo de vertido de productos peligrosos que no esté autorizado.
- Obligación de cumplir con los Requisitos Legales aplicables en el desarrollo de la actividad.
- Obligación de Informar de todos los incidentes con repercusión ambiental que tengan lugar en el desarrollo de la actividad al HUF.
- Evitar las emisiones al aire, suelo y agua.
- Reducción de ruidos y olores.
- Realizar un uso controlado de la energía y optimizar el consumo de recursos naturales no renovables.
- Minimizar y gestionar adecuadamente los residuos manteniendo un cuidado ambiental durante el manejo, transporte, preparación, utilización y eliminación final de los mismos fundamentalmente cuando se trate de residuos peligrosos.
- Reducir en lo posible y de forma continúa los impactos ambientales importantes que genere su actividad haciendo uso de unas buenas prácticas ambientales.

#### CONDICIONES PARTICULARES SOBRE RESIDUOS

- Los residuos serán segregados en origen, los contenedores que los contienen estarán perfectamente identificados y etiquetados.
- Los residuos urbanos (papel, cartón, orgánicos, etc.) serán gestionados en los contenedores municipales o a través de gestores autorizados.
- Promover el uso racional de los recursos naturales (agua, energía, etc) y la minimización, reutilización, reciclado de los residuos. (p.e no malgastar el agua, apagar las luces de aquellas instalaciones que no vayan a ser utilizadas).
- No utilizar, en la medida de lo posible, productos de limpieza que estén considerados como peligrosos (si son peligrosos, viene indicado en la etiqueta del envase mediante un pictograma).
- En caso de utilizar productos peligrosos de limpieza, no realizar vertidos de los mismos a la red de saneamiento que no esté autorizado en las especificaciones del producto.

#### BUENAS PRÁCTICAS AMBIENTALES



- Retirada y adecuada gestión de los residuos generados en el desarrollo de la actividad, prestando especial atención a los residuos peligrosos que pudieran generarse, como: Envases de los productos químicos utilizados que puedan ser peligrosos (productos de limpieza).
- No malgastar el agua.
- Apagar las luces de aquellas instalaciones que no van a ser utilizadas y de aquellas donde se terminan las tareas de limpieza.

## **2.5: INCORPORACIÓN AL CONTRATO.**

El presente Pliego, así como el de Cláusulas Administrativas Particulares, será incorporado como estipulación al Contrato que se suscriba con el adjudicatario.

Fuenlabrada, 15 de marzo de 2019  
Por el Hospital Universitario de Fuenlabrada

EL DIRECTOR GERENTE

CONFORME:  
EL ADJUDICATARIO  
FECHA Y FIRMA

Fdo.: Carlos Mur de Víu Bernard  
Director Gerente  
Ente Público Hospital Universitario de  
Fuenlabrada



La autenticidad de este documento se puede comprobar en [www.madrid.org/csv](http://www.madrid.org/csv) mediante el siguiente código seguro de verificación: **1258505080786598185275**