

**PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA LA CONTRATACIÓN DE UN SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL GENERAL PARA EL ENSAYO CLÍNICO RELATIVO AL ESTUDIO DE VIABILIDAD Y SEGURIDAD, ABIERTO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO, PARA EVALUAR EL EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA HEMODIÁLISIS DE GLUTAMATO PLASMÁTICO Y CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO. ESTUDIO DIAGLUTICTUS2.**

**Código de Protocolo:** JVM-HD-19, 27 de mayo de 2019.

**Nº EXP:** PAS 3/19.

<b>1. OBJETO .....</b>	<b>3</b>
<b>2. CONSIDERACIONES GENERALES .....</b>	<b>3</b>
<b>3. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS. ....</b>	<b>4</b>
<b>ANEXO I. RESUMEN DEL PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE VIABILIDAD Y SEGURIDAD, ABIERTO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO, PARA EVALUAR EL EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA HEMODIÁLISIS DE GLUTAMATO PLASMÁTICO Y CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO.....</b>	<b>10</b>

## 1. OBJETO

El presente pliego de prescripciones técnicas tiene por objeto definir las prestaciones y coberturas que habrá de reunir el seguro de responsabilidad civil para el ensayo clínico relativo al estudio de viabilidad y seguridad, abierto, aleatorizado y controlado, para evaluar el efecto neuroprotector de la hemodiálisis de glutamato plasmático y citocinas proinflamatorias en la fase aguda del ictus isquémico. Estudio DIAGLUTICTUS2.

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

Con este ensayo se pretende llevar a cabo el estudio unicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con un grupo de pacientes con ictus isquémico que reciben tratamiento convencional o tratamiento convencional + 2 sesiones de hemodiálisis en la fase aguda del ictus (Fase IIa). El objetivo principal del estudio es establecer la viabilidad y seguridad de un procedimiento de hemodiálisis en pacientes con ictus isquémico en fase aguda comparado con un grupo control. En el estudio se incluirán un mínimo de 20 pacientes que se asignarán a los siguientes grupos:

- Grupo activo (10 pacientes): pacientes con ictus isquémico en fase aguda que además del tratamiento convencional (mejor tratamiento médico posible en pacientes ingresados en una unidad de ictus) se someterán a dos sesiones de hemodiálisis unas 3h cada sesión, en la fase aguda del ictus.
- Grupo control (10 pacientes): pacientes de similares características clínicas y demográficas a los que sólo se les aplicará el tratamiento médico convencional.

La Ley de investigación biomédica 14/2007 que regula proyectos de investigación con procedimientos invasivos en seres humanos, como en el estudio de viabilidad y seguridad, abierto, aleatorizado y controlado, para evaluar el efecto neuroprotector de la hemodiálisis de glutamato plasmático y citocinas proinflamatorias en la fase aguda del ictus isquémico. Estudio DIAGLUTICTUS2, establece lo siguiente:

- 1. Las personas que hayan sufrido daños como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación, recibirán la compensación que corresponda, de acuerdo con lo establecido en los apartados siguientes.*
- 2. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto.*
- 3. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor de la investigación, el investigador responsable de la misma y el hospital o centro en el que se hubiere realizado responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité de Ética de la Investigación les eximirán de responsabilidad.*
- 4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a la investigación, durante su realización y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la*

*investigación. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto de aquélla estará obligado a probar el daño y el nexo entre la investigación y el daño producido.*

*5. En los demás aspectos relativos a la responsabilidad por daños y a su aseguramiento se aplicará lo dispuesto en la legislación sobre garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

### **3. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS.**

Se adjunta protocolo como **Anexo I.**

#### **3.1. Coberturas y sumas aseguradas:**

El seguro cubre la Responsabilidad Legal del Asegurado por Daños Personales o Materiales derivados del uso de Medicamentos o sustancias utilizadas en el Ensayo Clínico Humano autorizado, así como, de las medidas terapéuticas o diagnósticas adaptadas para la realización del ensayo.

Esta cobertura se extiende, exclusivamente, a la Responsabilidad Civil Legal del Tomador del Seguro y/o asegurados derivada de aquellos ensayos clínicos para los que el art. 61 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, del Medicamento, prescribe la contratación obligatoria de la correspondiente cobertura de seguro.

Se establecen los siguientes límites y sublímites máximos de indemnización para daños personales, materiales y sus consecuencias a cargo del Asegurador, incluyendo en cualquier caso los costes y gastos judiciales:

Por reclamación y en el agregado por ensayo clínico: 6.000.000,00 €.

└ Sublímite por víctima: 600.000,00 €.

└ Sublímite para daños materiales por paciente: 100.000,00 €.

└ Sublímite por siniestro y año para Protección de Datos: 60.000,00 €.

└ Sublímite por Inhabilitación Profesional: 3.000,00 €.

El máximo de las prestaciones del Asegurador por todos los siniestros ocurridos durante un año, o el período convenido del seguro, no podrá exceder del límite de la suma asegurada anteriormente señalada.

Si por un solo siniestro existiesen reclamaciones contra más de un asegurado la suma máxima a indemnizar por el Asegurador no superará, en ningún caso, la suma asegurada estipulada para un solo siniestro, cualquiera que sea el número de asegurados afectados y con independencia de que estos estuviesen asegurados conjunta o individualmente.

La delimitación temporal de este seguro, o el periodo de descubrimiento si fuese aplicable, no incrementarán, en ningún caso, los límites de indemnización aquí señalados.

### 3.2. Coberturas adicionales:

- **Protección de Datos:** Con los sublímites establecidos en el apartado correspondiente, quedan cubiertas las reclamaciones de terceros, así como, las sanciones impuestas por la Agencia Española de Protección de Datos como consecuencia de una infracción considerada como “Leve, de acuerdo al artículo 74 de la Ley Orgánica 3/18, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- **Inhabilitación Profesional:** Con los sublímites establecidos en el apartado correspondiente, quedarán cubiertas aquellas condenas de inhabilitación profesional impuestas al Asegurado, **siempre y cuando vengan dictadas por sentencia judicial firme** y sean consecuencia de una Reclamación amparada por la Póliza. La indemnización se calculará de acuerdo a los siguientes criterios:
  - ❖ El abono se producirá de forma mensual (a mes vencido), por un período máximo de 12 meses, a contar desde la sentencia judicial y siempre que dure dicha inhabilitación.
  - ❖ La indemnización mensual será el cálculo de los ingresos medios mensuales de los doce meses inmediatamente anteriores a la inhabilitación, hasta el límite correspondiente. Para la justificación de dichos ingresos, será necesario aportar toda la documentación oficial que el Asegurador solicite en cada momento.
  - ❖ En caso de existir cualquier otra cobertura, aseguradora o no, que cubra la pérdida de dichos ingresos, esta cobertura actuará en exceso de aquella, hasta completar los ingresos medios justificados.
- **Costes de Defensa (al Comité Ético):** El Asegurador indemnizará al Comité Ético, o a cualquiera de sus miembros, respecto a los costes y gastos incurridos, con el consentimiento previo por escrito del Asegurador, en la defensa de procedimientos criminales (o en apelación de sentencia resultante de tales procedimientos) como resultado de daños personales causados por un evento incluido en la Póliza, sujeto a:
  1. Procedimientos relacionados con una ofensa cometida, o presuntamente cometida, durante el Período del Seguro en relación con la actividad objeto del seguro.
  2. El Asegurador no cubrirá:
    - a. Multas o sanciones de ningún tipo.

- b. Procedimientos que sean consecuencia de:
  - i. Cualquier acción u omisión deliberado o intencionado.
  - ii. Daño Personal a un empleado del Asegurado como resultado y en el desempeño de su trabajo por cuenta del Asegurado.

- **Costes y gastos de defensa:** El Asegurador acuerda defender al Asegurado en cualquier procedimiento originado por daños, cubiertos por este seguro, incluso cuando cualquiera de las alegaciones fueran infundadas, falsas o fraudulentas; conviene asimismo que podrán realizar las investigaciones o pagos que consideren, aunque deberán informar al Asegurado, antes de realizar estos pagos. El Asegurador asumirá, en exceso a los límites de indemnización aquí previstos, dichos costes.

### **3.3. Personas aseguradas:**

La Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Princesa, como tomador del seguro y en su calidad de Promotor del Ensayo Clínico, y además, quedan aseguradas las siguientes personas:

- El Investigador y sus colaboradores.
- El Personal Sanitario y/o Médicos que intervengan en el Ensayo Clínico.
- Cualquier personal del Hospital, Clínica o Centro donde se desarrolla el Ensayo y que estén involucrados con el mismo.
- En general, cualquier persona que, de una u otra forma, estén involucradas en el desarrollo del Ensayo.

### **3.4. Número de participantes:**

Se incluirán un mínimo de 20 pacientes que se asignarán a grupo diálisis (10 pacientes) y a grupo control (**10** pacientes).

### **3.5. Delimitación temporal de la cobertura:**

Este seguro se extiende a reclamaciones realizadas por primera vez al asegurado durante el período de seguro como consecuencia del daño ocurrido después de la fecha de retroactividad, es decir, la fecha de efecto de la póliza suscrita, y cuya comunicación se haya realizado de forma inmediata atendiendo al procedimiento establecido en la Póliza.

Desde la inclusión del primer paciente hasta el seguimiento incluido. En todo caso, la duración global del estudio se estima en dos años y se pretende iniciar el reclutamiento de pacientes durante el primer cuatrimestre del año 2020.

En la póliza a contratar se entenderá que el siniestro ocurre en el momento en que el sujeto objeto del ensayo clínico consulta a un médico sobre los síntomas de su enfermedad durante la fase de seguimiento, y, en ese momento, o posteriormente, se compruebe como síntoma del daño en la salud producido por la realización del ensayo.

### **3.6. Ámbito territorial**

La cobertura de este seguro se extiende a la Responsabilidad Legal de siniestros ocurridos en el territorio español.

### **3.7. Obligaciones del Tomador de seguro y asegurados.**

- El Tomador del seguro y/o Asegurados informarán puntualmente al Asegurador sobre el inicio y finalización de cada ensayo clínico, remitiendo antes del inicio copia del protocolo del ensayo clínico, así como, de la resolución de autorización correspondiente.
- El Tomador del Seguro y/o las personas que tienen consideración de Asegurado notificarán inmediatamente la suspensión del ensayo clínico en caso de que ésta sea acordada por la autoridad competente, así como, su reanudación. La forma de cumplimiento de esta obligación consistirá en el envío inmediato al Asegurador de copia de la resolución administrativa de suspensión o la de su levantamiento si procede.
- El investigador principal del ensayo, o en su defecto, el Promotor del mismo en calidad de Asegurado y Tomador del Seguro respectivamente, notificará inmediatamente al Asegurador cualquier reacción adversa grave e inesperada que se observe en el de la Ley 29/2006, de 26 de Julio, del Medicamento.
- El investigador principal del ensayo, o en su defecto, el Promotor del mismo en calidad de Asegurado y Tomador del Seguro respectivamente, cuando se produzca un acontecimiento mortal durante la realización de un ensayo clínico, deberá de facilitar en la medida de sus posibilidades y siempre que haya sido dictaminado por una orden judicial, que le sea practicada la autopsia al paciente fallecido.

### **3.8. Exclusiones**

Además de las exoneraciones de Responsabilidad Civil previstas en el art. 13 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, se conviene expresamente que quedan excluidas del presente contrato las indemnizaciones que tengan su origen en:

- a. Ensayos clínicos no autorizados previa y expresamente por el Ministerio de Sanidad y Consumo o que incumplan manifiestamente las condiciones de su autorización.
- b. Daños que no estén en relación causal con el ensayo, aunque estos daños ocurran temporalmente durante la realización del mismo (por ejemplo, intoxicaciones alimentarias en el hospital, etcétera).
- c. Daños congénitos o malformaciones ocasionadas en las mujeres embarazadas participantes en los ensayos, salvo que, por desconocimiento o mala fe de las mismas, el Asegurado se viera implicado en un proceso.
- d. Daños genéricos y enfermedades genéticas o hereditarias, tales como las cromosopatías, metabolopatías, anomalías del óvulo, embrión o feto.

e. Daños nucleares derivados de:

- Radiaciones ionizantes o contaminación radioactiva originada por cualquier combustible nuclear o cualquier residuo de un combustible nuclear;
- Explosivos radioactivos tóxicos o cualquier otro componente peligroso empleado en el ensamblaje de cualquier explosivo nuclear.

f. Daños causados por la utilización en el ensayo clínico de cualquiera de los productos farmacéuticos siguientes:

- D.E.S. (Diethylstilbestrol).
- Dicycomine.
- Dorbanex/Canthaxanthin.
- Pertussis vaccine.

g. Ensayos Clínicos Humanos que se inicien antes de que transcurran treinta días desde la emisión del número de identificación del nuevo medicamento a investigar;

h. Ensayos Clínicos Humanos que no se interrumpan después de que la Administración haya interrumpido la autorización de dicho Ensayo, y antes de que la Administración haya aprobado su reinicio;

i. Cualquier Ensayo Clínico Humano desarrollado sin el consentimiento escrito de cada uno de los sujetos intervinientes firmado antes de su participación en dicho Ensayo Clínico Humano.



Madrid, a 5 de septiembre de 2019.

POR EL ÓRGANO DE CONTRATACIÓN,

<b>DIRECTORA FIBHLPR</b>
Doña. Rosario Ortiz de Urbina Barba

EL ADJUDICATARIO

FECHA Y FIRMA:

NOTA: Por la presente se hace saber que el presente documento asociado al expediente referenciado, y que se corresponde con la que ha sido publicada en el Portal de la Contratación de la Comunidad de Madrid, ha sido efectivamente firmada de forma manuscrita y se encuentra dentro del expediente sito en las instalaciones de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Princesa.

# **ANEXO I. RESUMEN DEL PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE VIABILIDAD Y SEGURIDAD, ABIERTO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO, PARA EVALUAR EL EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA HEMODIÁLISIS DE GLUTAMATO PLASMÁTICO Y CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO.**

## **ESTUDIO DIAGLUTICTUS2.**

### **RESUMEN:**

**ESTUDIO DE VIABILIDAD Y SEGURIDAD, ABIERTO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO, PARA EVALUAR EL EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA HEMODIÁLISIS DE GLUTAMATO PLASMÁTICO Y CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO.**

### **ESTUDIO DIAGLUTICTUS2**

**Tipo de solicitud.** Proyecto de investigación clínica independiente.

**Promotor.** Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario La Princesa.

**Título del ensayo clínico.** Estudio de viabilidad y seguridad, abierto, aleatorizado y controlado, para evaluar el efecto neuroprotector de la hemodiálisis de glutamato plasmático y citocinas proinflamatorias en la fase aguda del ictus isquémico.

**Código del protocolo.** JVM-HD-19, 27 de mayo de 2019.

**EUDRA CT number:** 2019-002775-34.

**Centro de trabajo.** Servicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León 62. 24006. Madrid. Tel y Fax: +34 91 5202416.

**Centros en los que se prevé realizar el ensayo.** Hospital Universitario de La Princesa.

**Comité de Ética de la Investigación con medicamentos que evalúa el ensayo.** CEIm del Hospital Universitario de la Princesa.

### **Fármaco experimental y control**

Grupo activo: pacientes con ictus isquémico en fase aguda que además del tratamiento convencional (mejor tratamiento médico posible, en pacientes ingresados en una unidad de ictus) se someterán a dos sesiones de hemodiálisis en la fase aguda del ictus.

Grupo control: pacientes de similares características clínicas y demográficas a los que sólo se les aplicará el tratamiento médico convencional.

**Fase del ensayo clínico.** Ensayo clínico en fase II-a con producto sanitario IIb.

### **Objetivos**

Establecer la viabilidad y seguridad de un procedimiento de hemodiálisis en pacientes con ictus isquémico en fase aguda comparado con un grupo control.

*Se establece este estudio como etapa preliminar para un ensayo clínico de mayor extensión que tenga como objetivo principal parámetros de eficacia.*

Objetivos secundarios:

- Determinar el beneficio clínico de la hemodiálisis estimado por el volumen del infarto y la situación neurológica y funcional de los pacientes.
- Cuantificar los niveles de glutamato y citocinas proinflamatorias en plasma y dializado en estos pacientes.

**Diseño.** Estudio unicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con un grupo de pacientes con ictus isquémico que reciben tratamiento convencional ó tratamiento convencional + 2 sesiones de hemodiálisis en la fase aguda del ictus (Fase IIa).

**Enfermedad o trastorno en estudio.** Ictus isquémico cerebral.

**Variable principal de valoración**

Seguridad:

- Mortalidad a los 30 días
- Deterioro neurológico (incremento del NIHSS>4)
- N° y gravedad de efectos adversos post-hemodiálisis
- Transformación hemorrágica sintomática

Viabilidad: se evaluará a criterio del investigador la posibilidad de, ante resultados positivos, transferirlo a práctica clínica, previo ensayo clínico en fase III basándose en la factibilidad y aplicabilidad del tratamiento de hemodiálisis en estos pacientes en la fase aguda del ictus isquémico.

Variables secundarias:

Niveles de Glu en plasma y dializado a distintos tiempos (0h o antes del inicio de la HD, 0.5h, 3h, 3.5h-(postHD) para evaluar la eficacia de la técnica en la depuración de Glu plasmático y citocinas proinflamatorias y su correlación con los parámetros clínicos y evolutivos: Volumen del infarto en la neuroimagen mediante TC multimodal y/o simple (basal, 24 y 72h), escala NIHSS (basal, 24h, 72h, 7días o alta), escala mRS (basal, 7días o alta, 1 mes, 3 meses).

**Población en estudio y número total de pacientes.** Se incluirán un mínimo de **20** pacientes que se asignarán a grupo diálisis (10 pacientes) y a grupo control (**10** pacientes).

**Duración del tratamiento.** Cada uno de los sujetos participantes en el grupo de diálisis se someterá a un procedimiento de dos sesiones de hemodiálisis, unas 3h cada sesión, para evitar el uso de anticoagulación adicional, en la fase aguda del ictus

**Calendario y fecha prevista de realización.** La duración global del estudio se estima en 2 años. Se pretende iniciar el reclutamiento durante el primer cuatrimestre de 2020.