

**PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA LA CONTRATACIÓN DE UN SERVICIO DE CONTRACT RESEARCH ORGANISATION (CRO) DEL ENSAYO CLÍNICO FASE I PARA EVALUAR LA SEGURIDAD, TOLERABILIDAD Y LA EFICACIA PRELIMINAR DE AlocELYVIR (CÉLULAS MESÉNQUIMALES ALOGÉNICAS + VIRUS ONCOLÍTICOS) EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES CON GLIOMA DIFUSO DE LA PROTUBERANCIA (DIPG) DE NUEVO DIAGNOSTICO EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA O MEDULOBLASTOMA EN RECAÍDA/PROGRESIÓN EN MONOTERAPIA PARA LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS A ADJUDICAR MEDIANTE PROCEDIMIENTO ABIERTO CON PLURALIDAD DE CRITERIOS. EXPEDIENTE 002/2020**

La totalidad de los requerimientos enumerados en este Pliego, se consideran de carácter esencial, salvo cuando otra cosa se establezca. La falta de cualquiera de ellos dará lugar a la exclusión de este procedimiento del licitador correspondiente.

## **1. OBJETO DEL CONTRATO**

El objeto del presente procedimiento es la contratación de un servicio de Contract Research Organisation (CRO), este servicio ha de estar especializado en Investigación Clínica para consultoría, asistencia en la generación y envío y gestión del paquete documental básico regulatorio, monitorización y gestión a nivel local de un ensayo clínico (EC) fase I unicéntrico, abierto, no aleatorizado. Este ensayo evaluará una estrategia de terapia celular con un virus oncolítico (AloCelyvir) en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos joven con glioma difuso de protuberancia (DIPG) de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y en pacientes con meduloblastoma en recaída/refractarios. Este estudio está promovido por la Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Niño Jesús.

## **2. DISEÑO DEL ESTUDIO GLOBAL**

Ensayo clínico fase I unicéntrico, abierto y no aleatorizado.

2 cohortes independientes:

- Cohorte A: Pacientes con DIPG de nuevo diagnóstico
- Cohorte B: Pacientes con meduloblastoma en recaída/refractarios

Un total de 6 pacientes en cada cohorte serán incluidos en esta primera fase.

### **3. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

#### OBJETIVOS COHORTE A:

Primario:

- Evaluar la seguridad de la combinación de AloCelyvir sumado a la radioterapia en pacientes con nuevo diagnóstico de DIPG

Secundarios:

- Medida de la actividad antitumoral (medida como tasa de respuesta objetiva [respuesta completa y respuesta parcial] de la combinación)
- Viabilidad de la combinación
- Seguridad (Fase de expansión)
- Cálculo de la supervivencia libre de progresión
- Cálculo de la supervivencia global

#### OBJETIVOS COHORTE B:

Primario:

- Evaluar la seguridad de AloCelyvir en pacientes con nuevo diagnóstico de meduloblastoma en recaída

▪

Secundarios:

- Medida de la actividad antitumoral (medida como tasa de respuesta objetiva [respuesta completa y respuesta parcial] de AloCelyvir en monoterapia)
- Viabilidad de la monoterapia
- Seguridad (Fase de expansión)
- Cálculo de la supervivencia libre de progresión
- Cálculo de la supervivencia global

### **4. CARACTERÍSTICAS DEL PROYECTO**

- Ensayo Clínico en Oncología Pediátrica Fase I.
- Promotor, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Niño Jesús (FIBHNJ).
- Número de centros: 1 (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid)
- Número de pacientes previsto incluir: 12 (6 pacientes en cada cohorte)
- Periodo de puesta en marcha: 4 meses
- Periodo de reclutamiento: 24 meses
- Periodo de seguimiento: 18 meses tras la inclusión del último paciente.
- Periodo de cierre: 1 mes
- Tipo de Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). Electrónico, validado y que cumpla normativa FDA/EMA

- Gestión del archivo maestro del estudio: Sí
- Fases de ejecución:
  - o Consecución de aprobación por CEIM
  - o Consecución de aprobación por AEMPS
  - o Entrada del primer paciente en el estudio
  - o Entrada de un 50% de pacientes reclutados
  - o Entrada de 100% de pacientes reclutados
  - o Informe final del estudio

## 5. COMPROMISOS DEL CONTRATISTA

El contratista se compromete a:

- Colaborar en la elaboración, coordinar y remitir en plazos a los organismos reguladores toda la documentación necesaria para la puesta en marcha del estudio, así como coordinar todas las acciones adicionales necesarias para la obtención de las aprobaciones previstas en la legislación
- La realización de todas sus actividades sobre el ensayo clínico objeto de este contrato según la Legislación Vigente sobre EECC en España, y a actuar como garantes de la ejecución de este EC por parte del equipo investigador según la mencionada legislación
- Trabajar con el equipo investigador y el promotor para garantizar un reclutamiento adecuado de los pacientes, según se especifica por protocolo, dentro de los plazos previstos
- Tratamiento de los datos del estudio según la legislación vigente sobre la gestión de datos de EECC y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).
- **Compromiso específico en Protección de datos en ejecución del contrato.**

El adjudicatario, en la medida en que acceda y trate datos de carácter personal de los sujetos participantes en el Proyecto queda obligado a la más estricta observancia de lo establecido en el reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, así como la normativa española concordante, y a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.

El adjudicatario es, asimismo, responsable de garantizar la más estricta observancia de lo establecido a la normativa nacional y de la Unión Europea en materia de protección de datos, así como en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente,

por el personal por él contratado para la realización del objeto del contrato, debiendo gestionar las autorizaciones de acceso a la documentación clínica, que resultaran pertinentes, de los pacientes incluidos en los ensayos con cada uno de los centros bajo la supervisión del/la investigador/a responsable y a los solos efectos de comprobar los datos aportados por éste en lo referente al cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se hayan obtenido el consentimiento informado de todos los pacientes antes de su inclusión en el ensayo.

La adjudicataria tendrá la consideración de encargada de tratamiento en relación con los centros de realización de los ensayos clínicos y únicamente tratará los datos conforme a las instrucciones del responsable del tratamiento, que no los aplicará o utilizará con fin distinto al que figura en este contrato, ni los comunicará, ni siquiera para su conservación, a otras personas, debiendo aplicar medidas de seguridad de nivel alto.

FIB, en su calidad de promotor, no accede a datos personales ni facilitará al adjudicatario datos personales de los sujetos participantes en los ensayos clínicos objeto del contrato. La CRO adjudicataria deberá comprobar que el proceso de disociación se ha llevado a cabo de manera correcta y que los datos que llegan al promotor no contienen datos identificativos de los sujetos participantes.

## **6. TAREAS Y COMPROMISOS ESPECÍFICOS DEL CONTRATISTA**

La lista completa de tareas que debe realizar el promotor se describen en el Anexo A (Columna CRO), incluyendo los "pass through-costs".

Conforme a lo dispuesto en el Pliego de Prescripciones Técnicas de este procedimiento, es imprescindible que las personas designadas del equipo del contratista (Monitor, Project Manager, etc) para llevar a cabo este estudio tengan experiencia demostrada en:

- Área de Ensayos Clínicos en Pediatría (Enfermedades Raras y/o Onco-Hematología) de más de tres años.
- Ensayos clínicos de fase temprana.
- Ensayos clínicos con Celyvir.
- Adherencia a la legislación Española vigente en materia de Ensayos Clínicos y Normas de Buena Práctica Clínica.

Dado que el equipo de trabajo es objeto de valoración, no podrá ser objeto de modificación durante la ejecución del contrato, salvo

autorización expresa por parte de la FIB y siempre por personas de formación y experiencia similar.

## **7. PLAZO DE EJECUCIÓN**

El plazo de ejecución para la realización del estudio y entrega de los correspondientes informes será de 42 meses contados a partir de la firma del contrato. El presente contrato se podrá prorrogar o enmendar, previo acuerdo entre ambas partes como consecuencia de la necesidad, en su caso, de incorporar un mayor número de pacientes o necesidad de ampliar la duración prevista inicialmente por otro motivo relacionado con el desarrollo del ensayo clínico (e.g. bajo reclutamiento, etc).

## **8. REUNIONES DE SEGUIMIENTO**

Se mantendrán obligatoriamente reuniones de seguimiento entre la Fundación y el adjudicatario con la finalidad de controlar el avance del estudio y resolver las incidencias que se presenten con las siguientes frecuencias:

- Hasta que el centro este activado: reuniones mensuales
- Periodo de reclutamiento: reuniones trimestrales
- Cierre del ensayo: reunión final para cierre de trabajos

## **9. NORMATIVA DE APLICACIÓN**

Para la realización del servicio objeto de esta licitación se aplicará la normativa de referencia de índole comunitaria, estatal, autonómica y local.

Madrid a ... de Abril de 2020

Fdo. Dr. Alvaro Lassaletta.

## Anexo A

### Checklist for Allocation of Sponsor's Responsibilities

**Trial Name:** ENSAYO CLÍNICO FASE I PARA EVALUAR LA SEGURIDAD, TOLERABILIDAD Y LA EFICACIA PRELIMINAR DE ALoCELYVIR (CÉLULAS MESÉNQUIMALES ALOGÉNICAS + VIRUS ONCOLÍTICOS) EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES CON GLIOMA DIFUSO DE LA PROTUBERANCIA (DIPG) DE NUEVO DIAGNOSTICO EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA O MEDULOBLASTOMA EN RECAÍDA/PROGRESIÓN EN MONOTERAPIA

**Coordinating SPONSOR:** Fundación para la Investigación Biomédica (FIB) del Hospital Niño Jesús, Madrid, España

**Coordinating Investigator:** Dr. Alvaro Lassaletta

Responsibility	SPONSOR	Authorized Institution	CRO
<b>Trial Development</b>			
Trial Design	✓		
Risk Assessment (maybe included in the monitoring plan)	✓		✓
Obtain EudraCT number	✓		✓
Register trial in clinical trial registration database (clinicaltrials.gov)	✓		✓
Protocol development	✓		
Develop Patient Information Sheet, Consent Form and other patient focused documents in Spanish	✓		
Case Report Form development	✓		✓
Develop, test and maintain trial database	✓		✓
Statistical Analysis Plan	✓		
Statistical Analysis	✓		
Develop Monitoring Plan	✓		✓
Provision of finalised trial essential documents and guidance in English. Including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk Assessment (maybe included in the monitoring plan)</li> <li>• Protocol</li> <li>• Pharmacy manual (optional)</li> <li>• Patient Information Sheet, Consent Form</li> <li>• Investigational Medicinal Product (IMP) Labels</li> <li>• XML of CTA</li> <li>• Case Report Form</li> <li>• Monitoring Plan</li> <li>• SPONSOR proof of insurance</li> </ul>	✓		✓
Train Authorized Institution staff on protocol and responsibilities undertaken as an Authorized Institution	✓	✓	✓
Acceptance and authorisation of protocol and CRF in Country and submit to relevant Authorities	✓		✓
Obtain Country specific clinical trial insurance/indemnity and provide copy to SPONSOR	✓		✓
Develop specific guidance documents e.g. Pharmacy Manual, Laboratory Guidelines when	✓		

deemed necessary			
<b>Funding and Finance</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Obtain funding for conduct of trial within Country/Participating Sites	✓		
Manage financial budget	✓		
Provide progress reports to funder(s) as requested	✓		
<b>Trial Authorisation</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Prepare and apply for ethical approval within Country	✓		✓
Apply for Clinical Trials Authorisation (CTA) within Country	✓		✓
Apply for additional Country specific authorisations as applicable.	✓		✓
Ensure Participating Sites obtain appropriate local approval (if applicable)	✓	✓	✓
Determine which amendments are substantial and supply documentation to Authorized Institution	✓		✓
Prepare and apply for competent authority and ethical approval of amendments in Country	✓		✓
Generate and submit Country specific progress reports to competent authority and ethical committee(s) as required	✓		✓
Distribute amendments, reports and other documentation (as required) to the Participating Sites	✓		✓
<b>Trial Management</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Ensure trial conducted according to protocol and GCP in Country	✓	✓	✓
Ensure investigators are adequately qualified/trained to conduct the trial in accordance with national requirements Provide a list of the investigators	✓	✓	✓
Maintain a list of Participating Sites contacts e.g. medically qualified investigators (physicians), research nurses, etc	✓	✓	✓
Grant permissions to access trial database	✓		✓
Creation and provision of written agreement between Authorized Institution and Participating Site(s).	✓	✓	✓
Provision of Investigator Site File to the Country's	✓	✓	✓



Participating Sites			
Country specific Participating Sites set up and initiation, including training on protocol and preparation of a site initiation report	✓	✓	✓
Act as a point of contact for clinical queries (including eligibility)	✓		
Maintain Trial Master File and essential documents	✓	✓	✓
Decide on the need for implementation of urgent safety measures	✓		
Implement urgent safety measure in Country	✓	✓	✓
Report potential serious breaches of GCP or the Protocol to the SPONSOR		✓	✓
Perform assessment of potential serious breaches	✓		
Report serious breaches to the competent authority and ethics committee as required by Country specific regulations	✓	✓	✓
Decide on need for temporary halt to trial	✓		
Notify competent authority and ethics committee of any temporary halt to the trial in Country	✓		✓
<b>Data Management</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Data entry by electronic remote data capture (eRDC)		✓	
Data entry of paper CRF if system unavailable	✓	✓	
Data entry of pharmacovigilance data	✓	✓	
Creation of Data Clarification Forms (DCF)	✓		✓
Distribution of DCF to Participating Sites	✓		✓
Distribution of reminders for CRF/DCF to Participating Sites	✓		✓
Provision of statistical data cleaning requests specific for Country	✓		
Distribution of statistical data cleaning requests to Participating Sites	✓		✓
<b>Adverse Event Reporting (Pharmacovigilance)</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Clinical evaluation and categorisation of Serious Adverse Events (SAEs)	✓	✓	
Generate Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) reports and provide to Country	✓	✓	✓

Report Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) to its national competent authority in accordance with regulatory requirements	✓	✓	✓
Report Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) to the national ethics committee and investigators in accordance with regulatory requirements	✓	✓	✓
Generate the annual Development Safety Update Report and supply to Country/Competent Authorities	✓		✓
Submit the annual Development Safety Update Report to the competent authority and ethics committee annually.	✓		✓
Notify the SPONSOR of any potential safety issues		✓	
Notify the competent authority, ethics committee and investigators of safety issues as specified by the Sponsor	✓		✓
<b>Medicinal Supply Management</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Provision of master IMP label	✓		
Supply of study drugs to Participating sites	✓		
Perform specific accountability in compliance with Country specific Pharmacy Manual and Monitoring Plan	✓	✓	✓
<b>Monitoring and Audit</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Set-up and maintain a quality management system	✓	✓	✓
Provision of training to Monitors	✓		
Perform on site monitoring of Participating Sites in accordance with GCP, protocol and monitoring plan	✓		✓
Perform central monitoring in accordance with Monitoring Plan (if applicable)	✓		✓
Perform audit of National Coordinating Centre	✓		✓
<b>Data Provision, Statistical Analysis and Publication</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Provide summaries (e.g. number patients recruited, CRF return etc) for inclusion in Country specific reports	✓		✓
Perform analyses in accordance with the Statistical Analysis Plan	✓		

Preparation and submission of main trial publications	✓		
<b>Central Pathology Review for Biomarker assessments</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Coordinate central review	✓		
Perform and document central review	✓		
Organisation of samples shipping	✓		
Payment of sample shipping (if applicable)	✓		
Payment of sample analyses (if applicable)	✓		
<b>Samples Collection (Whole blood and Tumour Tissue)</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Coordinate samples collection	✓		
Identify appropriate biobank	✓		
Organisation of samples shipping	✓		
Analysis of translational samples	✓		
Payment of sample shipping (if applicable)	✓		
Payment of sample analyses (if applicable)	✓		
Provide access to raw data of molecular profiling data to SPONSOR (if available)		✓	
<b>Central tumour imaging Review</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
Coordinate image collection	✓		
Perform and document central review	✓		
<b>End of Trial</b>	<b>SPONSOR</b>	<b>Authorized Institution</b>	<b>CRO</b>
On early termination of trial notify competent authority and ethics committee within regulatory timeframe for reporting	✓		✓
Submit end of trial declaration to competent authority and ethics committee in compliance with regulatory timeframe for reporting	✓		✓
Closure of Participating Sites including preparation of closure report	✓		✓
Prepare End of Trial Report and provide to Country	✓		✓
Submit Summary of End of Trial Report to competent authority and ethics committee	✓		✓
Ensure Participating Sites' archive investigator site file	✓		✓
Archiving of Country/Participating site specific trial master file	✓		✓

Fundación para la Investigación Biomédica  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús  
Av. Menéndez Pelayo nº 65, 28009 Madrid  
[www.fibhnjs.org](http://www.fibhnjs.org)



**Pass through costs to be included in the CRO budget proposal:**

- Traveling costs (monitoring visits)
- Insurance policy cost

## ANEXO A

### Checklist de delegación de responsabilidades del Promotor

**Nombre del ensayo clínico:** ENSAYO CLÍNICO FASE I PARA EVALUAR LA SEGURIDAD, TOLERABILIDAD Y LA EFICACIA PRELIMINAR DE AIOCELYVIR (CÉLULAS MESÉNQUIMALES ALOGÉNICAS + VIRUS ONCOLÍTICOS) EN NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES CON GLIOMA DIFUSO DE LA PROTUBERANCIA (DIPG) DE NUEVO DIAGNOSTICO EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA O MEDULOBLASTOMA EN RECAÍDA/PROGRESIÓN EN MONOTERAPIA

**Promotor:** Fundación para la Investigación Biomédica (FIB) del Hospital Niño Jesús, Madrid, España

**Investigador Coordinador:** Dr. Alvaro Lassaletta

Actividad/Responsabilidad	Promotor	Institución Autorizada	CRO
<b>Desarrollo del Ensayo Clínico</b>			
Diseño del ensayo	✓		
Evaluación del riesgo (puede ser incluida en el plan de monitorización)	✓		✓
Obtención del número EudraCT	✓		✓
Registro del ensayo en la base de datos de ensayos clínicos (clinicaltrials.gov)	✓		✓
Elaboración del protocolo	✓		
Elaboración de las hojas de información del paciente, formularios de consentimiento y otros documentos relativos al paciente que apliquen	✓		
Elaboración de los cuadernos de recogida de datos	✓		✓
Elaboración, prueba y mantenimiento de la base de datos	✓		✓
Elaboración del plan estadístico	✓		
Análisis estadístico	✓		
Elaboración del plan de monitorización	✓		✓
Elaboración de documentos esenciales y guía del protocolo. Se incluyen pero no limitan a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación del riesgo (puede ser incluida en el plan de monitorización)</li> <li>• Protocolo</li> <li>• Manual de farmacia (opcional)</li> <li>• Hojas de información del paciente, formularios de consentimiento y otros documentos relativos al paciente que apliquen Risk Assessment (maybe included in the monitoring plan)</li> <li>• Etiquetas del producto en investigación (PEI)</li> <li>• XML CTA</li> <li>• Cuadernos de recogida de datos</li> <li>• Plan de monitorización</li> <li>• Seguro del promotor</li> </ul>	✓		✓
Entrenamiento del personal de la institución autorizada en el protocolo y responsabilidades	✓	✓	✓

como institución autorizada			
Aceptación y autorización del protocolo y cuadernos de recogida de datos y envió a las autoridades relevantes del país	✓		✓
Obtención del seguro/indemnización específico requerida por el país y proporcionar una copia al Promotor	✓		✓
Elaboración de documentos guía específicos (e.g. manual de farmacia, guías de laboratorio cuando se consideren necesarias)	✓		
<b>Financiación y financiero</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Obtener la financiación para el desarrollo del ensayo clínico dentro del país y los sitios participantes	✓		
Manejo del presupuesto	✓		
Proporcionar informes de seguimiento y progreso a los financiadores	✓		
<b>Autorización del ensayo</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Preparar y solicitar aprobación ética dentro del país	✓		✓
Solicitar la autorización de ensayos clínicos (CTA) dentro del país	✓		✓
Solicite autorizaciones adicionales específicas del país, según corresponda.	✓		✓
Asegurarse de que los sitios participantes obtengan la aprobación local adecuada (si corresponde)	✓	✓	✓
Determinar qué enmiendas son sustanciales y proporcionar documentación a la institución autorizada	✓		✓
Preparar y solicitar la autoridad competente y la aprobación ética de las enmiendas en el país	✓		✓
Generar y presentar informes de progreso específicos del país a la autoridad competente y a los comités éticos según sea necesario	✓		✓
Distribuir enmiendas, informes y otra documentación (según sea necesario) a los Sitios participantes	✓		✓
<b>Manejo del ensayo clínico</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>

Garantizar que el ensayo se realiza de acuerdo con el protocolo y las guías de buena práctica clínica (BPC) del país	✓	✓	✓
Asegurarse de que los investigadores estén adecuadamente calificados / capacitados para realizar el ensayo de acuerdo con los requisitos nacionales Proporcionar una lista de los investigadores.	✓	✓	✓
Mantener una lista de contactos de los sitios participantes, p. investigadores médicamente calificados (médicos), enfermeras de investigación, etc.	✓	✓	✓
Conceder permisos para acceder a la base de datos de prueba	✓		✓
Creación y aporte de un acuerdo por escrito entre la institución autorizada y los sitios participantes.	✓	✓	✓
Aportar el archivo del investigador a los sitios participantes del país	✓	✓	✓
Establecimiento e inicio de sitios participantes específicos del país, incluida la capacitación sobre protocolo y la preparación de un informe de inicio del sitio	✓	✓	✓
Actuar como punto de contacto para consultas clínicas (incluida la elegibilidad)	✓		
Mantener el archivo maestro del ensayo y los documentos esenciales	✓	✓	✓
Decidir sobre la necesidad de implementar medidas urgentes de seguridad	✓		
Implementar medidas urgentes de seguridad en el país	✓	✓	✓
Informe posibles infracciones graves de BPC o del Protocolo al Promotor		✓	✓
Realizar una evaluación de posibles infracciones graves	✓		
Informe las infracciones graves a la autoridad competente y al comité de ética según lo exijan las reglamentaciones específicas de cada país.	✓	✓	✓
Decidir sobre la necesidad de detener temporalmente el ensayo	✓		
Notificar a la autoridad competente y al comité de ética sobre cualquier detención temporal del ensayo en el país	✓		✓
<b>Manejo de datos</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución</b>	<b>CRO</b>



		<b>Autorizada</b>	
Entrada de datos mediante captura electrónica remota de datos (eRDC)		✓	
Entrada de datos de CRF en papel si el sistema no está disponible	✓	✓	
Entrada de datos de datos de farmacovigilancia	✓	✓	
Creación de formularios de aclaración de datos (DCF)	✓		✓
Distribución de DCF a los sitios participantes	✓		✓
Distribución de recordatorios para CRF / DCF a los sitios participantes	✓		✓
Suministro de solicitudes de limpieza de datos estadísticos específicos para el país	✓		
Distribución de solicitudes de limpieza de datos estadísticos a los sitios participantes	✓		✓
<b>Reporte de eventos adversos (Farmacovigilancia)</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Evaluación clínica y categorización de eventos adversos graves (SAE)	✓	✓	
Generar informes de reacciones adversas graves sospechosas inesperadas (SUSAR) y proporcionar a las autoridades competentes	✓	✓	✓
Informar de las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas (SUSAR) a su autoridad nacional competente de acuerdo con los requisitos reglamentarios	✓	✓	✓
Informar las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas (SUSAR) al comité de ética nacional y a los investigadores de acuerdo con los requisitos reglamentarios	✓	✓	✓
Generar el Informe anual de actualización de seguridad en el desarrollo y suministrarlo a las autoridades competentes / del país	✓		✓
Presentar el Informe anual de actualización de seguridad del desarrollo del ensayo a la autoridad competente y al comité de ética anualmente.	✓		✓
Notificar al Promotor de cualquier posible problema de seguridad		✓	
Notificar a la autoridad competente, al comité de ética y a los investigadores sobre los problemas de seguridad según lo especificado por el Patrocinador	✓		✓

<b>Aporte del producto en investigación</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Provisión de etiqueta maestra del producto en investigación (IMP/PEI)	✓		
Suministro de medicamentos de estudio a los sitios participantes	✓		
Realizar una responsabilidad específica de conformidad con el Manual de Farmacia y el Plan de Monitorización específicos del país	✓	✓	✓
<b>Monitorización y auditoría</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Establecer y mantener un sistema de gestión de calidad	✓	✓	✓
Provisión de entrenamiento a Monitores	✓		
Realizar la monitorización on-site de los Sitios participantes de acuerdo con BPC, protocolo y plan de monitorización	✓		✓
Realizar monitorización central de acuerdo con el Plan de monitorización (si corresponde)	✓		✓
Realizar auditoría del Centro Nacional de Coordinación	✓		✓
<b>Provisión de datos, análisis estadístico y publicación</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Proporcionar resúmenes (por ejemplo, número de pacientes reclutados, retorno de IRC, etc.) para su inclusión en informes específicos del país	✓		✓
Realizar análisis de acuerdo con el Plan de Análisis Estadístico	✓		
Preparación y presentación de las principales publicaciones del ensayo	✓		
<b>Revisión centralizada de la anatomía patológica y biomarcadores</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Coordinación de la revisión centralizada	✓		
Realizar y documentar la revisión central	✓		
Organización del envío de muestras.	✓		
Pago de envío de muestra (si corresponde)	✓		
Pago de análisis de muestra (si corresponde)	✓		
<b>Recolección de muestras (Sangre y tumor)</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Coordinación de la recolección de muestras	✓		
Identificación de un biobanco apropiado	✓		
Organización de los envíos de muestras	✓		

Análisis de las muestras traslacionales	✓		
Pago de los envíos de muestras (si aplica)	✓		
Pago de los análisis de muestras (si aplica)	✓		
Proporcionar acces a los datos raíz de los estudios moleculares al promotor (si disponible)		✓	
<b>Revisión centralizada de la imagen</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
Coordinar la recolección de imágenes	✓		
Realizar y documentar la revisión centralizada	✓		
<b>Fin del ensayo</b>	<b>Promotor</b>	<b>Institución Autorizada</b>	<b>CRO</b>
En caso de terminación anticipada del ensayo, notificación a la autoridad competente y al comité de ética dentro del plazo reglamentario para la presentación de informes	✓		✓
Presentar la dedaración de fin del ensayo a la autoridad competente y al comité de ética de conformidad con el marco regulatorio para la presentación de informes	✓		✓
Cierre de sitios participantes, incluida la preparación del informe de cierre	✓		✓
Preparar el informe de fin de ensayo y proporcionarlo al promotor y autoridades competentes	✓		✓
Envíe el resumen del informe de fin de ensayo a la autoridad competente y al comité de ética	✓		✓
Garantizar la custodia y gestión del archivo del investigador de los sitios participantes	✓		✓
Custodia y gestión del archivo maestro de prueba específico del país / sitio participante	✓		✓

### Costes incluibles en el presupuesto de la CRO

- Costes de viaje (visitas de monitorización)
- Seguro del ensayo