

**PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA LA CONTRATACIÓN DE UN SERVICIO DE CONTRACT RESEARCH ORGANISATION (CRO) DEL ENSAYO CLÍNICO BIOMEDE 2.0 PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES CON GLIOMA DIFUSO INTRÍNSECO DE LA PROTUBERANCIA (DIPG) PARA LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS A ADJUDICAR MEDIANTE PROCEDIMIENTO ABIERTO CON PLURALIDAD DE CRITERIOS. EXPEDIENTE 002/2023**

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) BIOMEDE 2.0 para niños y adolescentes con glioma difuso intrínseco de la protuberancia (DIPG) (Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Eradication). Este estudio está promovido por la Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Niño Jesús.

**2. DISEÑO DEL ESTUDIO GLOBAL**

Ensayo clínico controlado multicéntrico, randomizado abierto fase 3 para evaluar la eficacia de ONC201 en comparación con everolimus.

Un total de 8 pacientes serán incluidos en esta fase

**3. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Primario:

- **Supervivencia libre de progresión (SLP)** desde la aleatorización definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la progresión clínica o radiológica inequívoca confirmada por revisión central, o la muerte cualquiera que sea la causa. El análisis principal se basará en la curva completa de supervivencia libre de progresión. La progresión se definirá según los criterios RANO y RAPNO. Para el

análisis primario, las estimaciones de la SLP se darán teniendo en cuenta todos los eventos, incluso después de la interrupción del tratamiento del estudio y el inicio de otra línea de tratamiento si la hubiera. En cualquier caso de progresión radiológica de la(s) lesión(es) que aumenta(n) el contraste que se produzca(n) en los primeros 6 meses después de la radioterapia, se explorará la pseudoprogresión mediante imágenes funcionales si es posible. En caso de duda, el paciente continuará su tratamiento hasta que se realice una RMN posterior en un plazo de 2 meses. Toda progresión o pseudoprogresión deberá confirmarse de forma centralizada antes de interrumpir el tratamiento del estudio asignado mediante aleatorización, en particular en caso de solicitud de cambio entre los brazos del estudio (revisión en tiempo real de las imágenes, factible para evitar un posible sesgo en la definición de la SLP). Se revisarán todas las imágenes desde el diagnóstico hasta la primera progresión confirmada y la fecha de progresión considerada para el análisis será la fecha de progresión definida por la revisión central (posiblemente retroactiva).

Secundarios:

- Para todas las comparaciones con controles históricos, la **supervivencia global** se definirá desde la fecha del diagnóstico radiológico hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Para la comparación interna de la SG entre grupos aleatorizados, la supervivencia global se definirá desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa.
- La **supervivencia libre de progresión después de la primera progresión** también se calculará desde la fecha de progresión hasta la fecha de progresión posterior o muerte por cualquier causa, con el fin de describir el resultado después de la progresión.
- La **seguridad del procedimiento basado en la biopsia diagnóstica** se evaluará mediante la tasa de complicaciones, la gravedad de las complicaciones (incluida la prolongación de la estancia hospitalaria) y su duración (incluido el retraso para iniciar el tratamiento).
- El **perfil de seguridad de los fármacos** se evaluará utilizando los criterios NCI-CTC v5. El cociente beneficio/riesgo relativo de ONC201 en comparación con everolimus se evaluará mediante el enfoque Q-TWiST (tiempo ajustado a la calidad sin síntomas de enfermedad o acontecimiento adverso) evaluado a partir de los tiempos de supervivencia (supervivencia global y supervivencia sin progresión) y los datos de acontecimientos adversos (fecha de aparición del acontecimiento adverso de grado 3+), tal como se detalla en las consideraciones estadísticas.

- **Se estudiarán biomarcadores pronósticos y teranósticos potenciales** en el tumor mediante inmunohistoquímica, secuenciación del exoma completo RNAseq (en el material tumoral disponible, biopsia diagnóstica o biopsia realizada para el estudio).
- **Características estructurales y funcionales de la RM:** Imágenes post-gadolinio ponderadas en T1, espectroscopia de protones (MRS) monovoxel o multivoxel, resonancia magnética dinámica mejorada con contraste (DCE-MRI) analizada centralmente con el software OLEA, resonancia magnética de perfusión con marcaje de spin arterial (ASL), imágenes ponderadas con difusión (DWI).
- Finalmente exploraremos con qué frecuencia el **perfil molecular integral** realizado en el diagnóstico puede utilizarse para planificar terapias dirigidas en la progresión y los factores para explicar esta oportunidad.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DEL PROYECTO

- Ensayo Clínico en Oncología Pediátrica Fase III
- Promotor, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Niño Jesús (FIBHNJ).
- Número de centros: 3 (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; Hospital Vall D'Hebron, Barcelona; Hospital La Fe, Valencia)
- Número de pacientes previsto incluir: 8 pacientes
- Periodo de reclutamiento: 4 años
- Periodo de seguimiento: 5 años desde la randomización
- Periodo de cierre: Tras 9 años desde el inicio del estudio.
- 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:
  - Consecución de aprobación por CEIM
  - Consecución de aprobación por AEMPS
  - Entrada del primer paciente en el estudio
  - Entrada de un 50% de pacientes reclutados
  - Entrada de 100% de pacientes reclutados
  - Informe final del estudio
- Duración del contrato de servicios de CRO: 60 meses

## **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)

## **6. TAREAS ESPECÍFICAS 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”.

Además, se exigirán los siguientes niveles de calidad:

- El monitor y project manager deberán tener experiencia y conocimiento específicos en el área de Ensayos Clínicos en Pediatría (Enfermedades Raras y/o Onco-Hematología) de más de tres años.
- Experiencia en ensayos clínicos de fase temprana.
- Experiencia demostrada en el ensayo BIOMEDE 1.0.
- Adherencia a la legislación Española vigente en materia de Ensayos Clínicos y Normas de Buena Práctica Clínica.

## **7. PLAZO DE EJECUCIÓN**

El plazo de ejecución para la realización del estudio y entrega de los correspondientes informes será de 60 meses contados a partir de la firma del contrato. El presente contrato se podrá enmendar, previo acuerdo entre ambas partes como consecuencia de la necesidad, en su caso, de incorporar un mayor número de pacientes, sin que por ello se pueda ampliar la duración prevista del mismo en cumplimiento del artículo 29.4 de la LCAP.

## **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 14 de Febrero 2023

Fdo. Dr. Álvaro Lassaletta  
Investigador Principal  
Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Niño Jesús

## Anexo A

### Checklist for Allocation of Sponsor's Responsibilities

**Trial Name:** ENSAYO CLÍNICO BIOMEDE 2.0 PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES CON GLIOMA DIFUSO INTRÍNSECO DE LA PROTUBERANCIA (DIPG)

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

**Coordinating Investigator:** Dr. Álvaro Lassaletta

Responsibility	SPONSOR	Authorized Institution	CRO
<b>Trial Development</b>			
Trial Design	✓		
Risk Assessment (may be 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 (may be 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> </ul>	✓		✓

<ul style="list-style-type: none"> <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	✓		✓

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

- Traveling costs (monitoring visits)
- Insurance policy cost