

PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS (PPT) PARA EL CONTRATO DE SERVICIO DE FABRICACION Y SEGUIMIENTO DE LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTO PARA ENSAYO CLINICO, A ADJUDICAR POR LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN, MEDIANTE PROCEDIMIENTO ABIERTO CON PLURALIDAD DE CRITERIOS, SUJETO A REGULACION ARMONIZADA.

EXPEDIENTE: FIBHGM PA 04-2023

1. OBJETO DE LA CONTRATACIÓN:

Este contrato tiene por objeto la contratación de un servicio de fabricación y seguimiento de la estabilidad de medicamento para el Ensayo Clínico FIBHGM-ECNC001-2022, cuyo título es: **"Ensayo clínico fase IIb, doble ciego, para comparar la nefroprotección de cilastatina frente a placebo en pacientes sometidos a cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica con cisplatino"**, del Servicio de Cirugía General del Hospital Gregorio Marañón, cuyo Investigador Principal es el Dr. Luis González Bayón. Cuenta con la financiación del Proyecto de Investigación ICI21/00111 cuyo título es **"Ensayo clínico de nefroprotección con cilastatina en cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica con cisplatino"**, cuyo Investigador Principal es **D. Alberto Lázaro Fernández** del Servicio de Nefrología, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en la convocatoria 2021 de Proyectos de Investigación Clínica Independiente de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020, con cargo a los fondos europeos del **Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia, por la Unión Europea-Next GenerationEU**.

El servicio consistirá en la realización de todas las actividades de apoyo para el uso de viales de 1,5 gramos de cilastatina en un ensayo clínico de fase II, donde se incluirá: análisis del API (cilastatina) y de los viales finales, envasado secundario, almacenamiento y preparación de envíos.

La cirugía de citorreducción (CRS) con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) ha mejorado el pronóstico de la carcinomatosis peritoneal (CP) de diferentes etiologías. La incidencia de daño renal (DR) en los procedimientos de CRS + HIPEC es variable en la literatura en función de varios parámetros: el quimioterápico empleado, la dosis, la duración de la perfusión, grado de hipertermia utilizada, así como de otros factores como la quimioterapia previa, la extensión de la CP (índice de carcinomatosis peritoneal-PCI) y la magnitud de la CRS. La aparición del DR complica

enormemente el postoperatorio de los pacientes y aumenta la mortalidad y la estancia hospitalaria con el consiguiente impacto económico.

Actualmente no existen agentes farmacológicos disponibles para la prevención o el tratamiento del fracaso renal agudo (FRA) tóxico. Hallazgos del Laboratorio de Fisiopatología Renal del Hospital Gregorio Marañón han mostrado que la cilastatina, un inhibidor competitivo de la enzima renal dehidrodipeptidasa-I (DHP-I) anclada en las balsas de colesterol de las células renales proximales (RPTECs), es capaz de bloquear el reciclamiento y los procesos de endocitosis e internalización de las balsas, resultando este hecho en una reducción o eliminación de la muerte celular y la toxicidad renal inducida por cisplatino y otros nefrotóxicos in vitro e in vivo.

Aunque en la actualidad la cilastatina no puede utilizarse como nefroprotector, sí que lleva años usándose en combinación con el imipenem para el tratamiento de enfermedades infecciosas, y existe evidencia de que su uso ha sido capaz de disminuir la toxicidad renal de ciclosporina. Muy recientemente en un trabajo totalmente traslacional en base a todos los resultados preclínicos obtenidos, se ha corroborado este hecho mediante una prueba de concepto en CRS-HIPEC-cisplatino donde los valores de creatinina se mantuvieron significativamente menores en el grupo tratado con cilastatina (imipenem/cilastatina) que en el grupo control ($p=0.037$).

En base a dichos resultados y al conocimiento adquirido, la hipótesis es que la administración de cilastatina sola intravenosa (IV) simultánea con el procedimiento de CRS + HIPEC-cisplatino y los dos días siguientes, puede disminuir la incidencia del DR inducido por cisplatino al menos en un 50%.

Las tareas a desarrollar durante la prestación del servicio son:

- Fabricación GMP de materiales para ensayo clínico (EECC).
- Reetiquetado para prolongar la vida útil.
- Almacenamiento y distribución de los materiales del EECC.
- Estudio de seguimiento de la estabilidad.
- Estudio de estabilidad durante el uso.
- Gestión del programa.

2. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS.

Las tareas a desarrollar de obligado cumplimiento son las siguientes:

Tarea 1. FABRICACIÓN GMP DE MATERIALES PARA ENSAYOS CLÍNICOS.

1.- *Puesta en marcha del proyecto y control de calidad del API (Interfaz de programación de aplicaciones).*

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

1.1. Reuniones y discusión del reparto de responsabilidades sobre el suministro de material para el ensayo clínico en fase II, así como el etiquetado y acondicionamiento secundario. La entidad a contratar se encargará de:

- Control de calidad del API y del producto terminado.
- Etiquetado y envasado secundario.
- Certificación QP del lote final.

1.2. Control de calidad de 1 lote de cilastatina sódica según Ph. Eur. Parámetros controlados: aspecto e identificación.

2.- *Embalaje y etiquetado secundarios.*

2.1. Actualización de las especificaciones y los procedimientos normalizados de trabajo.

2.2. Control de calidad de entrada de los viales y materiales de envasado secundario.

2.3. El lote de viales se someterá a pruebas de: aspecto, aspecto de la solución, pH, identificación (HPLC y UV), uniformidad de las unidades de dosificación, esterilidad, endotoxinas bacterianas, partículas visibles y subvisibles, método +Karl-Fischer, ensayo (valoración) y sustancias relacionadas (HPLC).

2.4. Reuniones y emisión del acuerdo técnico de garantía de calidad (QA) que describe el etiquetado clínico y el envasado secundario solicitados.

2.5. Impresión de etiquetas de documentación de lotes, etiquetado y envasado secundario.

2.6. Diseño del estudio:

- Kits etiquetados: 1 kit de una caja etiquetada que contiene 3 viales etiquetados y 3 etiquetas de identificación para la solución reconstituida/placebo. Las bolsas de suero para reconstitución y placebo serán proporcionadas por el centro clínico.
- El contenido de las etiquetas se definirá en la garantía de calidad técnica (TQA).
- Etiquetas:
 - o 1 idioma (español)
 - o Etiqueta de panel único
 - o La lista de aleatorización será proporcionada por el Patrocinador/CRO.

2.7. Impresión de etiquetas:

- Subcontratación.
- Número de etiquetas a imprimir:

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

- 150 etiquetas para viales (excl. etiquetas de repuesto y muestras retenidas)
- 50 etiquetas para cajas (excl. etiquetas de recambio y muestras retenidas)
- 300 etiquetas para bolsas de reconstitución (excl. etiquetas de repuesto y muestras de retención)
- Número de tratamientos: 50
- Total de etiquetas a imprimir: 500 (excl. etiquetas de recambio y muestras retenidas)

2.8. Etiquetado:

- Número de kits a etiquetar (excl. muestras retenidas): 50
- Etiquetado manual.
- Etiquetado a temperatura: temperatura ambiente.

2.9. Los materiales etiquetados se someterán a un control de calidad: comprobación visual del etiquetado y del embalaje secundario (las especificaciones se definirán en TQA):

- Se facilitará un certificado de análisis (CoA) con los resultados del control de calidad.

2.10. La certificación de lotes por personal cualificado (QP) incluirá:

- Evaluación del QA /QP de la documentación original.
- Evaluación del control de calidad de la documentación de fabricación ejecutada.
- Certificación de los kits de medicación totalmente etiquetados por el QP.

TAREA 2. REETIQUETADO PARA PROLONGAR LA VIDA ÚTIL

1.-Proceso de reetiquetado en el almacén.

En caso de que los productos previamente etiquetados necesiten ser reetiquetados para prolongar su vida útil, se llevarán a cabo las siguientes actividades:

1.1. Impresión de etiquetas de documentación de lotes, etiquetado y envasado secundario

1.2. Actualización de la vida útil

1.3. Diseño del estudio:

- Etiquetas: de fecha de caducidad que se colocará en las cajas de cartón y en los viales.

1.4. Fecha de caducidad Impresión de etiquetas:

- Impresión interna de etiquetas
- Número de etiquetas a imprimir: 4 etiquetas de fecha de caducidad por kit.

1.5. Etiquetado:

- Número de kits a etiquetar (excluidas las muestras retenidas): mínimo 1 por cada producto.
- Etiquetado manual
- Etiquetado a temperatura: Temperatura ambiente

2.-Proceso de reetiquetado en los centros clínicos

En caso de que los medicamentos ya enviados a los centros clínicos requieran un reetiquetado para prolongar su vida útil, se llevarán a cabo las siguientes actividades:

2.1. Preparación de instrucciones para el reetiquetado in situ. Actualización de la caducidad

2.2. Diseño del estudio:

- Etiquetas: de fecha de caducidad para colocar en las cajas de cartón y en los kits de pacientes.

2.3. Fecha de caducidad en la impresión de etiquetas

- Impresión interna de etiquetas.
- Número de etiquetas a imprimir: 4 etiquetas de fecha de caducidad por kit.

2.4. Envío por mensajería de correo ordinario.

TAREA 3. ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE LOS MATERIALES DEL ENSAYO CLÍNICO

1. Los materiales se almacenarán en un almacén con temperatura controlada a 2-8 °C
2. Envío del material al centro, previa recepción de la solicitud de envío:
 - Preparación de la documentación de envío y embalaje
 - Envío a temperatura controlada y protocolizada a 2-8 °C
3. Al final del ensayo clínico, devolución de materiales clínicos no utilizados
 - Número estimado de envíos de devolución: 1

- Almacenamiento en condiciones GMP hasta su destrucción
- Previa aprobación del promotor del ensayo, destrucción del material. Confirmación mediante un registro de destrucción.

TAREA 4. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE LA ESTABILIDAD

Los lotes clínicos fabricados se someterán a un estudio de estabilidad de seguimiento (GMP):

- Condiciones de almacenamiento: 5 °C (pasivo) y 25 °C / 60 % humedad relativa
- Puntos temporales: T0, T3M, T6M, T12M, T18M, T24M, T36M y T48M

Atributos de calidad: apariencia, aspecto de la solución, pH, Karl Fischer, ensayo, pureza, esterilidad y partículas subvisibles.

El análisis debe ser realizado siguiendo el siguiente esquema:

	5°C	25°C/60% humedad relativa
Inicial	XY	
T3M	X	X
T6M	X	XY
T12M	X	
T18M	X	
T24M	XY	
T36M	XY	
T48M	XY	

Pruebas a realizar (X, Y, Z):

- X: Aspecto, aspecto de la solución, pH, Karl Fischer, ensayo y pureza.
- Y: Esterilidad y partículas subvisibles.

TAREA 5. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DURANTE EL USO

Se llevará a cabo un estudio de estabilidad durante el uso al final de la vida útil del producto (48 meses), de acuerdo con la nota explicativa CPMP/QWP/2934/99.

- Se diluye 1 lote de medicamento con solución de cloruro sódico al 0,45% hasta 30mg/ml.
- Las muestras diluidas se almacenan a 5°C y 25°C/60% humedad relativa.

- Las muestras se extraen en T0, T4h, T12h y T24h y se analizan para los siguientes parámetros:

* Aspecto de la solución

* pH

* Determinación

* Pureza

* Osmolalidad

* Densidad

* Partículas subvisibles: Se diluirá un lote de Fármaco en el medio adecuado y se analizará en el momento de la reconstitución y 2 veces más. Las muestras diluidas se mantendrán a 25°C/60%.

- En cada punto temporal se analizará el aspecto, pH, ensayo y perfil de impurezas.

TAREA 6. GESTIÓN DEL PROGRAMA

En esta tarea se incluyen las siguientes actividades, aunque pueden no estar limitadas a:

- Soporte de datos brutos
- Rondas adicionales de revisión de documentos
- Coordinación adicional / conferencias telefónicas, reuniones técnicas/científicas (por ejemplo, reuniones semanales)
- Visitas in situ en caso necesario
- Búsqueda de normas de referencia

La totalidad de los requisitos y especificaciones previstos en este Pliego de Prescripciones Técnicas **se considerarán de carácter esencial y la falta de cualquiera de ellos determinará la exclusión de este procedimiento de la oferta correspondiente.**

3. ENTREGABLES Y OTRAS ESPECIFICACIONES.

En el desarrollo de los trabajos, el adjudicatario deberá presentar aquellos informes, documentos y resto de entregables que sean necesarios, acreditativos de la ejecución del servicio.

Los entregables a aportar por la empresa adjudicataria serán los siguientes en función de las tareas a desarrollar:

- **Tarea 1. Fabricación GMP de materiales para Ensayos Clínicos:** Materiales para ensayos clínicos, Certificados de análisis y liberación.
- **Tarea 2. Reetiquetado para prolongar la vida útil:** Certificado de análisis (si el reetiquetado se realiza en el depósito) y carta de prórroga de la caducidad del producto.
- **Tarea 3. Almacenamiento y distribución de los materiales del Ensayo Clínico:** Documentación de envío de los productos.
- **Tarea 4. Estudio de seguimiento de la estabilidad:** los resultados del estudio de estabilidad de seguimiento (GMP) irán acompañados de protocolo e informe de estabilidad.
- **Tarea 5. Estudio de estabilidad durante el uso:** para los resultados del estudio de estabilidad durante el uso al final de la vida útil del producto (48 meses) se deberán entregar Protocolo e informe del estudio de estabilidad de uso.
- **Tarea 6. Gestión del programa:** todos los materiales necesarios de apoyo a la gestión global del proyecto.

Será necesario que el adjudicatario cuente con la autorización necesaria para llevar a cabo la certificación de lotes de producto terminado inyectable para investigación, y también para la realización de las actividades de acondicionamiento secundario para medicamentos en investigación.

Deberá aportarse una descripción de las instalaciones y del servicio a realizar, indicativa del cumplimiento de los requisitos y especificaciones de carácter técnico, previstas en este Pliego de Prescripciones Técnicas.

4. PLAZO DE EJECUCIÓN.

Total: la vigencia del contrato comenzará al día siguiente de su formalización y tendrá una duración de (4) CUATRO años (48 meses), salvo las posibles prórrogas.

Parciales: conforme al programa de trabajo acordado por las partes.

Prórroga: se prevé la prórroga del contrato de UN (1) año adicional (12 meses), en el supuesto de ser necesario para el proyecto de investigación de referencia. Si bien esto no determinará un aumento de volumen de la prestación ni, por tanto, contraprestación superior, por lo que no afecta al valor estimado del contrato.

La prórroga será obligatoria para el contratista, siempre que su preaviso (escrito o verbal) se produzca con, al menos, DOS (2) meses de antelación a la finalización del plazo de duración del contrato o de la prórroga en curso.

Duración máxima del contrato incluidas las prórrogas: CINCO (5) años (60 meses).

5. LUGAR DE EJECUCIÓN DE LA PRESTACIÓN.

La prestación del Servicio se llevará a cabo en las instalaciones de la entidad adjudicataria que deberá estar certificada para poder realizar todas las funciones descritas y la liberación final de los lotes para su uso en investigación. El Hospital General Universitario Gregorio Marañón, donde se llevará a cabo el estudio de investigación, con un número estimado de pacientes de 86, recibirá la medicación y se distribuirá de la siguiente manera: la mitad recibirá el fármaco activo y la otra mitad recibirá placebo.

6. LEGISLACION

El servicio objeto del presente contrato deberá cumplir con la legislación vigente que sea de aplicación.

En Madrid, a 27 de marzo de 2023



Edo: D. Thierry Bardinet
Director Gerente de la FIBHGM

CONFORME:

EL ADJUDICATARIO

EL ÓRGANO DE CONTRATACIÓN

Fdo.: Thierry Bardinet

Director Gerente de la FIBHGM