

**PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA LA CONTRATACIÓN DE UN SERVICIO DE CONTRACT RESEARCH ORGANISATION (CRO) DEL ENSAYO CLÍNICO ABIERTO FASE I PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y RESPUESTA CLÍNICA PRELIMINAR DEL USO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ALOGÉNICAS DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X FORMA CEREBRAL PARA LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS A ADJUDICAR MEDIANTE PROCEDIMIENTO ABIERTO CON PLURALIDAD DE CRITERIOS.**

**EXP 001/2024**

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 del ensayo clínico abierto Fase I para evaluar la seguridad y respuesta clínica preliminar en el uso de células madre mesenquimales alogénicas de médula ósea en niños y adolescentes con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X forma cerebral. Este ensayo evaluará el uso de células madre mesenquimales alogénicas de médula ósea en el tratamiento pacientes pediátricos con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X forma cerebral. 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.

Un total de 5 pacientes serán incluidos en el mismo (incluido un screening failure).

## **3. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

### **3.1 – Objetivo general**

El objetivo primario es evaluar la seguridad de la infusión de células mesenquimales alogénicas de médula ósea en niños con adrenoleudistrofia ligada a X, administradas a través de la vía intratecal en casos seleccionados.

### 3.2 – Otros objetivos

Secundarios:

Evaluar respuesta clínica de la administración intratecal de células mesenquimales alogénicas en médula ósea mediante la detección de algún tipo de cambio:

- Evaluaciones neurológicas: Exploración neurológico (escala NFS)
- Evaluaciones neuropsicológicas: pruebas específicas según cada paciente
- Pruebas de neuroimagen estructural (resonancia magnética craneal (RMC)): escala de LOES, GIS (captación de contraste) y espectroscopia.
- Valor de la Quito triosidasa en líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Biomarcadores en sangres y LCR
- Citoquinas y reconstitución inmune en sangre y LCR
- Escalas de calidad de vida cuidadores PedsQL FIM (Pediatric Quality of Life Inventory Family Impact Module)

### 4. CARACTERÍSTICAS DEL PROYECTO

- 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: 5
- Inicio: 4 meses
- Periodo de reclutamiento: 24 meses
- Período tratamiento: 12 meses
- Periodo de seguimiento: 24 meses tras la inclusión del último paciente.
- Periodo de cierre: 2 meses
- 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 100% de pacientes reclutados
  - o Informe final del estudio incluido resumen de resultados finales para presentación Autoridades Sanitarias.

## 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, incluyendo los “pass through-costs”.

Para el correcto desarrollo del servicio es necesaria la incorporación de los siguientes roles:

CPM	Clinical Project Manager
CRA	Clinical Reserch Associate (2 personas)
RSP	Regulatory Specialist
SCS	Site Contract Specialist
CTA	Clinical Trial Assistant
MWR	Medical Writer
QMA	Quality Manager
CDM	Clinical Data Manager
SPR	Statistical Programmer
ADM	Administrative Assistant
SDE	Software Developer

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

- Ensayos clínicos en pediatría, enfermedades raras.
- Área de Ensayos Clínicos en Terapias Avanzadas
- 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 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 o necesidad de ampliar la duración prevista



inicialmente por otro motivo relacionado con el desarrollo del ensayo clínico (ejemplo, bajo reclutamiento, etc) hasta un máximo de 60 meses.

## **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 26 de Abril de 2024

Fdo. Dra. Verónica Cantarín Extremera

## Anexo A

**TITULO ENSAYO:** ENSAYO CLÍNICO ABIERTO FASE I PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y RESPUESTA CLÍNICA PRELIMINAR DEL USO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ALOGÉNICAS DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X FORMA CEREBRAL

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

**Investigador Coordinador:** Dra. Verónica Cantarín Extremera

			Rol	Etapa	Unid.	Tipo
<b>1</b>	<b>ÉTICA/REGULACIÓN</b>					
1.1	Site document collection (submissions)	Recopilación y preparación de los documentos del centro requeridos para las presentaciones iniciales de EC/AR	RSP	Puesta En Marcha	1	centro
1.2	Insurance (initial)	Emisión de la póliza de seguro inicial	RSP	Puesta En Marcha	1	póliza
1.3	Insurance (updates)	Actualizaciones y/o renovaciones de pólizas de seguro	RSP	Puesta En Marcha	1	Actualización
1.4	EC submission	Presentación de la solicitud inicial del Comité de Ética (CE) (preparación, presentación, respuesta a las aclaraciones, incluidos los cambios solicitados)	RSP	Puesta En Marcha	1	Envío
1.5	RA submission	Presentación de la solicitud inicial de la autoridad reguladora (RA) a través de CTIS (preparación, presentación, respuesta a las aclaraciones, incluidos los cambios solicitados)	RSP	Puesta En Marcha	1	Envío
1.6	EC/RA amendments	Modificaciones del estudio (incluidos los cambios en los documentos y las aprobaciones de la CE/RA)	RSP	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	2	Enmiendas
1.7	EC/RA reporting	Informes de CE y AR (inicio del estudio, primer paciente, APR, DSUR, cierre)	RSP	Puesta En Marcha, Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento, Cierre	5	Comunicaciones
1.8	Site reporting	Informes del centro (inicio del estudio, primer paciente, APR, DSUR, cierre)	RSP	Puesta En Marcha, Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento, Cierre	5	Comunicaciones
1.9	APR (writing)	Redacción y revisión del informe anual de progreso (APR)	RSP	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento, Cierre	3	Informe

			Rol	Etapa	Unid.	Tipo
<b>2</b>	<b>INICIACIÓN Y ACTIVACIÓN</b>					
2.1	Remote SIV	Visita de iniciación al centro remoto (SIV) (preparación, viaje, visita, informe, seguimiento)	CRA	Puesta En Marcha	1	Visitas
2.2	Site activation	Activación del centro (verificación de documentos y activación de acceso al sistema)	CRA	Puesta En Marcha	1	Centro
<b>3</b>	<b>SITE MANAGEMENT</b>					
3.1	Site management (RE, TR)	Comunicación con centros para brindar soporte y resolver dudas. Responder a todas las consultas del centro. Servicio de asistencia para la contratación. Apoyo a la gestión de muestras biológicas. Revise el rendimiento del centro y escale cualquier infracción. Asegúrese de que el ensayo se lleve a cabo de acuerdo con las BPC. Asegúrese de que los sitios siempre tengan la documentación actualizada.	CRA	Reclutamiento Tratamiento	24	Visita mes
3.2	Site management (FU)	Comunicación con centros para brindar soporte y resolver dudas. Responder a todas las consultas del centro. Servicio de asistencia para la contratación. Apoyo a la gestión de muestras biológicas. Revise el rendimiento del centro y escale cualquier infracción. Asegúrese de que el ensayo se lleve a cabo de acuerdo con las BPC. Asegúrese de que los centros siempre tengan la documentación actualizada.	CRA	Seguimiento	12	Visita mes
<b>4</b>	<b>MONITORIZACIÓN</b>					
4.1	CRA trainings (initial)	Revisión inicial de los documentos de estudio y las capacitaciones del sistema	CRA	Puesta En Marcha	1	Estudio
4.2	CRA trainings (subsequent)	Sesiones de entrenamiento posteriores durante el estudio	CRA	Reclutamiento Tratamiento Seguimiento	1	Estudio
4.3	Onsite IMV	Visita de supervisión provisional in situ (IMV) (preparación, viaje, visita, informe, seguimiento)	CRA	Reclutamiento Tratamiento	3	Visitas
4.4	Onsite IMV	Visita de supervisión provisional in situ (IMV) (preparación, viaje, visita, informe, seguimiento)	CRA	Seguimiento	1	Visitas

			Rol	Etapa	Unid.	Tipo
4.5	Data reviews	Revisión remota de datos clínicos de EDC y gestión de consultas	CRA	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	4	Sujetos
<b>5</b>	<b>VISITA DE CIERRE</b>					
5.1	Onsite COV	Visita de cierre in situ (COV) (preparación, viaje, visita, informe, seguimiento)	CRA	Cierre	1	Visita
<b>6</b>	<b>SEGURIDAD</b>					
6.1	Safety database setup	Configuración inicial y configuración de la base de datos de seguridad	CRA	Puesta En Marcha	1	Estudio
6.2	SAE management	Recepción, revisión, inclusión en la lista y seguimiento de los SAE, incluida la presentación de informes al Patrocinador y/o al Monitor Médico	CRA	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	2	SAEs
6.3	Farmacovigilancia	actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema de salud relacionado con el medicamento	CRA	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	1	Informe
6.4	DSUR (writing)	Redacción y revisión del informe anual de seguridad (DSUR)	CRA	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	3	Informe
<b>7</b>	<b>GESTIÓN ARCHIVOS/DOCUMENTOS</b>					
7.1	TMF setup	Configuración inicial y puesta en marcha de TMF	CTA	Puesta en Marcha	1	Estudio
7.2	TMF maintenance	Mantenimiento de TMF durante toda la realización del estudio	CTA	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	42	Visita-mes
7.3	TMF reconciliation	Conciliación final del TMF para garantizar su finalización	CTA	Cierre	1	Centro
7.4	ISF preparation	Preparación del Archivo del Investigador (ISF) y envío a los sitios	CTA	Puesta En Marcha	1	Centro
7.5	Document management	Gestión de otros documentos (según sea necesario)	CTA	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento, Cierre	38	Meses
<b>8</b>	<b>MEDICAL WRITING</b>					
8.1	Protocol writing	Revisión del protocolo completo del estudio	MWR	Puesta En Marcha	1	Protocolo
8.2	PIS/ICF writing	Examen del PIS/ICF	MWR	Puesta En Marcha	1	PIS/ICF
<b>9</b>	<b>PROJECT MANAGEMENT</b>					
9.1	CRA internal meetings (SU, RE, TR)	Reuniones internas (1 CT cada 2 meses)	CRA	Puesta En Marcha, Reclutamiento, Tratamiento	14	TCs
9.2	CRA internal meetings (FU, CO)	Reuniones internas (1 CT cada 2 meses)	CRA	Seguimiento, Cierre	7	TCs

			Rol	Etapa	Unid.	Tipo
9.3	CRA Sponsor meetings (SU, RE, TR)	Reuniones periódicas con el Promotor	CRA	Puesta En Marcha, Reclutamiento, Tratamiento	8	TCs
9.4	CRA Sponsor meetings (FU, CO)	Reuniones periódicas con el Promotor	CRA	Seguimiento, Cierre	2	TCs
9.5	Review of SIV reports	Supervisión, revisión y seguimiento de los informes de la visita de inicio del sitio (SIV)	CPM	Puesta En Marcha	1	Informe
9.6	Review of IMV reports	Supervisión, revisión y seguimiento de los informes de las visitas de supervisión intermedia (IMV)	CPM	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	4	Informe
9.7	Review of COV reports	Supervisión, revisión y seguimiento de los informes de las visitas de cierre (COV)	CPM	Cierre	1	Informe
<b>10</b>	<b>QUALITY CONTROL</b>					
10.1	Protocol deviations	Revisión y gestión de desviaciones de protocolos	QMA	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	2	Desviaciones
<b>11</b>	<b>ADMINISTRACIÓN</b>					
11.1	Logistics and invoice management	Gestión de la logística de viajes. Soporte de control de facturas.	ADM	Re, Tratamiento, Seguimiento	5	Visitas
<b>12</b>	<b>DATA MANAGEMENT</b>					
12.1	DMP	Gestión de la logística de viajes. Soporte de control de facturas.	CDM	Puesta En Marcha	1	Estudio
12.2	DVP	Desarrollo de un plan de validación de datos (DVP) (incluida la consulta automática y la definición de la comprobación de edición)	CDM	Puesta En Marcha	1	Estudio
12.3	EDC specifications	Elaboración de especificaciones EDC (CRF anotado, definición de variables según CDASH, documentación relacionada)	CDM	Puesta En Marcha	1	Estudio
12.4	EDC completion guideline	Elaboración de la directriz de finalización de la EDC	CDM	Puesta En Marcha	1	Estudio
12.5	EDC build	Compilación EDC (formularios, consulta automática e implementación de verificación de edición y validación técnica) (15 páginas únicas)	SDE	Puesta En Marcha	1	Estudio
12.6	UAT	Pruebas y validación EDC (UAT interna y externa)	CDM	Puesta En Marcha	1	Estudio
12.7	EDC trainings	Capacitaciones de EDC a los sitios (teleconferencia)	CDM	Puesta En Marcha	1	Centro

			Rol	Etapa	Unid.	Tipo
12.8	EDC changes	Modificaciones de EDC durante el transcurso del estudio	CDM	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	2	Modificaciones
12.9	Data cleaning	Solicitudes, revisión y limpieza de datos de EDC (consultas manuales a los sitios, incluido el seguimiento)	CDM	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	4	Sujetos
12.10	SAE reconciliation	Conciliación de SAE con la base de datos de seguridad	CDM	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	2	SAEs
12.11	EDC helpdesk	Soporte técnico del sistema EDC (servicio de asistencia)	CDM	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	36	Centro-mes
12.12	Coding of AEs	Codificación de eventos adversos (10 por paciente)	CDM	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	40	AEs
12.13	Coding of CMs	Codificación de medicamentos concomitantes (5 por paciente)	CDM	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	20	CMs
12.14	Coding of MH	Codificación de la historia clínica (5 por paciente)	CDM	Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento	20	MHS
12.15	CDM internal meetings	Reuniones internas	CDM	Puesta En Marcha, Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento, Cierre	3	TCs
12.16	CDM sponsor meetings	Reuniones con el Promotor	CDM	Puesta En Marcha, Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento, Cierre	3	TCs
<b>13</b>	<b>STATISTICAL PROGRAMMING</b>					
13.1	Statistical analysis plan (SAP)	Desarrollo de plan de análisis estadístico (SAP)	SPR		1	plan
13.2	SAS programming	Desarrollo de programación SAS (incluye TFL)	SPR		1	Estudio
13.3	SPR internal meetings	Reuniones internas	SPR	Puesta En Marcha, Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento, Cierre	3	TCs
13.4	SPR sponsor meetings	Reuniones con el Promotor	SPR	Puesta En Marcha, Reclutamiento, Tratamiento, Seguimiento, Cierre	3	TCs

#### Costes Pass-Throughs:

- Envío: Archivos físicos a sitios
- Sistema de firma electrónica (para contratos y otros documentos)



- Material de oficina (archivos, papel e impresión) y costs de comunicación durante la puesta en marcha.
- Visitas de supervision intermedias in situ (gastos de viaje)
- Visitas de cierre in situ (gastos de viaje)
- Sistema EDC para la recopilación de datos (licencia de uso y alojamiento)- Klindat