

PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA LA CONTRATACIÓN DE UNA CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION (CRO) PARA PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE GESTIÓN, COORDINACION, MONITORIZACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL MARCO DEL PROYECTO PREDIMIGRAINE.

N.º EXP: PA 9/2024.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. OBJETO DE CONTRATACIÓN Y NECESIDAD | 3 |
| 2. ESPECIFICACIONES DEL SERVICIO..... | 4 |
| 3. CARACTERÍSTICAS QUE DEBERÁ REUNIR EL SERVICIO..... | 9 |
| 4. EQUIPO TÉCNICO..... | 10 |

1. OBJETO DE CONTRATACIÓN Y NECESIDAD

La Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Princesa (en adelante la FIBHLPR) tiene entre sus fines fundacionales la gestión y promoción de programas y proyectos de investigación científica aplicada a la Biomedicina y a las Ciencias de la Salud. La actividad de investigación de la FIBHLPR se lleva a cabo bajo la estructura del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de La Princesa (en adelante IIS Princesa).

Entre las distintas áreas de investigación que conforman el IIS Princesa, encontramos la perteneciente al Área 2, línea 6, Grupo 35 “Cefaleas”.

Dentro del actividad investigación promovida por el Grupo 35, se desarrolla actualmente el proyecto PREDIMIGRAINE: Medicina de precisión para prevenir la cronificación de la migraña a través de la predicción de las crisis de dolor y de la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-CGRP utilizando estrategias multi-ómicas. PMP22/00158 (en adelante PREDIMIGRAINE), bajo la dirección y coordinación de la Dr. Ana Gago Veiga.

El presente proyecto se financia a través de los fondos procedentes de la convocatoria Proyectos de Investigación de Medicina Personalizada de Precisión de la Acción Estratégica en Salud 2021-2023, bajo el PERTE para la Salud de Vanguardia; Número de expediente de concesión, PMP22/00158, a través del Instituto de Salud Carlos III, con cargo a los FONDOS EUROPEOS DEL PLAN DE RECUPERACIÓN, TRANSFORMACIÓN Y RESILIENCIA. UNIÓN EUROPEA-NEXT GENERATION EU.

El proyecto PREDIMIGRAINE en su configuración se presenta como un proyecto multicéntrico, integrado por siete centros, actuando la FIBHLPR como centro coordinador de los restantes centros.

El proyecto de investigación PREDIMIGRAINE tiene como objetivo principal el establecimiento de una estrategia terapéutica personalizada y dirigida, que reduzca el impacto socioeconómico de la migraña a través de herramientas predictivas que permitan una reducción en su cronificación. Para ello, se plantean dos líneas fundamentales de actuación:

- Predicción de la fase de dolor en las crisis de migraña en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia (PREDICRISIS). Dos de los factores de cronificación en la migraña son el uso excesivo o insuficiente de medicación analgésica. De esta forma, el tratamiento precoz y dirigido en las crisis de migraña permitiría reducir la cronificación. Esto se lograría mediante un dispositivo wearable de monitorización ambulatoria y una aplicación móvil con registros prospectivos en tiempo real que permiten evaluar la alteración en variables biométricas en las horas o días previos al dolor, y las características del dolor, respectivamente.
- Predicción de respuesta inicial y sostenida a los anticuerpos monoclonales anti-péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en pacientes con migraña episódica de alta

frecuencia y MC (PREDICGRP), a través de biomarcadores moleculares (CGRP, amilina), transcriptómicos (microRNA), genéticos (metilación de ADN) y de neuroimagen. Los anticuerpos anti-CGRP son tratamientos eficaces para reducir la frecuencia de migraña, pero no todos los pacientes con migraña muestran respuesta a estos costosos tratamientos y, en los que la presentan, puede existir un empeoramiento tras la suspensión del fármaco. Esto así, la combinación de los distintos marcadores multiómicos mediante machine learning se muestra como una herramienta interesante para la predicción de respuesta o no respuesta/irreversibilidad.

Con todo ello, se pretende conseguir una reducción del impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente y de los costes de la misma, tanto directos (visitas médicas, estudios complementarios, hospitalización, tratamientos fútiles) como indirectos (alta tasa de presentismo y absentismo) estimados en dos mil millones de euros anuales para la migraña en nuestro país.

Para la consecución de los objetivos es necesaria la contratación de una CRO (Clinical Research Organization), para prestación de servicios de gestión, coordinación, monitorización y control de calidad del ensayo clínico enfocados a la gestión de los estudios clínicos desarrollados en el proyecto PREDIMIGRAINE, en concreto:

- PREDICRISIS: Predicción de crisis de migraña en pacientes con MEAF.
- PREDICGRP: Predicción de respuesta a anticuerpos monoclonales anti-CGRP en pacientes con MEA y con MC

El objeto del presente procedimiento es la contratación de una CRO (Clinical Research Organization), para prestación de servicios de gestión, coordinación, monitorización y control de calidad del ensayo clínico, enfocados a la gestión de los estudios clínicos desarrollados en el proyecto PREDIMIGRAINE, durante la vigencia del presente contrato.

2. ESPECIFICACIONES DEL SERVICIO.

Para la prestación del presente contrato, el personal técnico que la empresa contratista adscriba al contrato, deberá realizar las siguientes funciones y responsabilidades, en ambos estudios:

I. APOYO METODOLÓGICO.

Aquel que resulte adjudicatario, deberá, a través de Equipo de Trabajo, ejercer asesoramiento especializado en relación con los requisitos metodológicos que no hayan sido abordados en los protocolos iniciales ya existentes de los estudios, y que puedan emerger durante todo el proceso y puesta en marcha de los mismos.

Este asesoramiento incluirá, pero no se limitará a:

- **Identificación de Requisitos Adicionales:** Se deberá identificar de manera proactiva cualquier requisito metodológico adicional que surja durante el desarrollo de los estudios, en la relación a la documentación ya existente, asegurando que todos los aspectos técnicos y

científicos necesarios para la correcta ejecución del estudio sean considerados y documentados.

- **Evaluación y Actualización del Protocolo:** El equipo de trabajo evaluará la necesidad de realizar modificaciones o actualizaciones en los protocolos originales, ya existentes, para incorporar los requisitos metodológicos emergentes, asegurando que estos cumplan con los estándares metodológicos y regulatorios vigentes.
- **Entrega de Documentación Técnica:** El equipo de trabajo será responsable de la identificación, recopilación y entrega de toda la documentación técnica adicional, con respecto a la ya existente, que sea necesaria para cumplir con los estándares metodológicos y regulatorios establecidos. Esto incluirá, entre otros, la elaboración de informes, manuales de procedimiento, guías metodológicas y cualquier otro documento extraordinario al ya existente que facilite el cumplimiento normativo y la implementación efectiva del estudio.
- **Cumplimiento Normativo:** El asesoramiento deberá garantizar que todos los requisitos metodológicos y la documentación técnica asociada, presente y futura, cumplan con las normativas locales e internacionales aplicables, y con las mejores prácticas de la industria.

El proveedor deberá mantener una comunicación fluida y constante con el equipo de investigación para asegurar que cualquier ajuste metodológico sea implementado de manera oportuna y efectiva, minimizando el impacto en el desarrollo del estudio.

II. PRE-INICIO ESTUDIO CLÍNICO

El equipo de trabajo deberá llevar a cabo las siguientes actividades de supervisión, control y gestión durante la fase pre-inicio de los estudios clínicos, asegurando el cumplimiento de todos los requisitos normativos y operacionales necesarios para la puesta en marcha exitosa de los estudios.

Los estudios clínicos asociados al proyecto PREDIMIGRAINE se iniciaron el 1 de enero de 2023 y han estado en desarrollo continuo desde dicha fecha. Actualmente, una fase significativa de las tareas descritas en el presente apartado, se encuentran ejecutadas, alcanzándose un notable grado de avance en las actividades programadas.

Las tareas en este apartado se centrarán en la supervisión y verificación de las actividades ya ejecutadas para asegurar su conformidad con los estándares técnicos, científicos y normativos, así como en la revisión del cumplimiento de los objetivos y requerimientos del proyecto. Además, se abordará la identificación y finalización de aquellas actividades iniciadas, pero no concluidas, incluyendo su ajuste o modificación si fuera necesario.

Estas actividades incluyen, pero no se limitan a:

- **Supervisión y Control de las Actuaciones ante CEIMs:**
 - Supervisión de las actuaciones ya realizadas ante los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIMs) para verificar que cumplen con los requisitos establecidos por la normativa vigente.
 - Identificación y resolución de problemas que puedan surgir durante el proceso de evaluación y aprobación por parte de los CEIMs, asegurando que las actuaciones sean conformes con las regulaciones éticas y científicas aplicables.

- **Verificación y Solución de Problemas en las Actuaciones ante CEIMs:**
 - Verificación exhaustiva de todas las actuaciones ya efectuadas y presentadas ante los CEIMs para asegurar su conformidad.
 - Implementación de medidas correctivas y resolución de cualquier problema o incidencia identificado durante el proceso de verificación.
- **Registro de Ensayo Clínico/Estudio Observacional:**
 - Registro de los estudios en las plataformas correspondientes, incluyendo www.clinicaltrials.gov, Registro Español de Estudios Clínicos (REEC), y GESTO. Códigos:
 - PREDICRISIS: NCT 06459635.
 - PREDICGPR: NCT 06459648
 - Mantenimiento periódico y actualización de los registros en estas plataformas para garantizar la transparencia y el cumplimiento normativo.
- **Gestión de Contratos y Documentación en Centros de Investigación:**
 - Gestión de contratos pendientes con los centros de investigación, en caso de ser necesario, asegurando la conformidad de viabilidad en cada centro.
 - Coordinación y gestión de la documentación y cualquier otra actuación o aprobación necesaria para la puesta en marcha de los estudios en los centros, de acuerdo con las características y la normativa específica de cada centro de investigación.
- **Seguimiento y Soporte al Plan de Monitorización:**
 - Seguimiento del plan de monitorización específico del estudio, realizando adaptaciones si fueran necesarias.
 - Provisión de soporte continuo para asegurar que el plan de monitorización se ejecute de manera efectiva y conforme a las mejores prácticas y requerimientos regulatorios.
- **Elaboración y Verificación de Archivos:**
 - Elaboración y/o verificación de los archivos existentes, necesarios para el estudio, incluyendo el archivo del promotor y los archivos de los investigadores.
 - Evaluación de los archivos preexistentes para identificar y registrar cualquier incidencia que requiera subsanación, y toma de acciones correctivas para garantizar la integridad y conformidad de la documentación.

El equipo de trabajo deberá asegurar que todas estas actividades se realicen con el máximo rigor técnico y en estricto cumplimiento de las normativas éticas y legales vigentes, facilitando la correcta implementación y desarrollo de los estudios clínicos.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO.

El equipo de trabajo deberá ofrecer asesoramiento y gestión integral durante la fase de desarrollo del estudio clínico, asegurando la correcta ejecución de todas las actividades involucradas.

Este asesoramiento incluirá, pero no se limitará a:

- **Project management (coordinación de estudio):** Coordinación de centros participantes para asegurar la implementación, consecución y ejecución efectiva del estudio en todos los centros.
- **Notificación de inicio AEMPS y CEICs:** Gestión de la notificación del inicio del estudio a la AEMPS y CEICs, en cada centro participante; así como notificación de inclusión de primer paciente incluido en el estudio, si procede.
- **Preparación, Desarrollo e Informe de Visitas de Inicio:** Preparación y desarrollo de las visitas de inicio en cada centro participante, asegurando que se cumplen todos los requisitos normativos y operativos. Elaboración de un informe de visita de inicio, documentando todos los aspectos relevantes y cualquier incidencia detectada.
- **Mantenimiento de Archivo de Documentación:** Gestión y mantenimiento del archivo de la documentación generada durante el estudio, asegurando su correcta organización, actualización y cumplimiento normativo.
- **Supervisión y Ejecución del Plan de Monitorización:** Preparación y supervisión de la correcta ejecución de todas las etapas del plan de monitorización, asegurando que los procedimientos del estudio se realicen conforme a las directrices establecidas.
- **Monitorización "on-line" (Web-based):** si fuera necesaria, conforme lo especificado en el plan de monitorización.
- **Preparación, Desarrollo e Informe de Visitas de Monitorización:** Preparación, desarrollo y documentación de las visitas de monitorización periódica, de acuerdo con el plan de monitorización, para garantizar el cumplimiento de los protocolos y la calidad del estudio.
- **Vigilancia de la Adherencia al Fármaco:** Supervisión y control de la adherencia al tratamiento farmacológico por parte de los participantes.
- **Elaboración de Boletines Periódicos:** Creación y distribución de boletines (Newsletters) periódicos para mantener a todos los involucrados en el estudio informados sobre el progreso y cualquier actualización relevante.
- **Gestión de Enmiendas al Protocolo:** Preparación de la documentación necesaria para las enmiendas relevantes o no relevantes al protocolo. Envío de solicitudes de enmienda y tramitaciones correspondientes necesarias.
- **Apoyo en la Gestión Económica y Administrativa:** Asistencia en la gestión económica y administrativa relacionada con los pagos a los centros participantes y la tramitación de exenciones de pagos, si fuese necesario.
- **Control y Gestión de Pruebas Complementarias:** Coordinación y supervisión de la realización de pruebas complementarias, estudios de imagen, asegurando su correcta ejecución.
- **Apoyo en la Redacción de Informes Anuales:** Proporcionar apoyo técnico y logístico al investigador principal para la redacción de los informes anuales del estudio.
- **Tramitación de Informes Anuales:** Gestión de la tramitación y envío de los informes anuales a la AEMPS, CEICs y comunidades autónomas correspondientes, asegurando el cumplimiento de todos los plazos y requisitos normativos.

IV. FINALIZACIÓN Y CIERRE.

El equipo de trabajo deberá llevar a cabo todas las actividades necesarias para la correcta finalización y cierre del estudio clínico, asegurando que todas las tareas se completen de acuerdo con los estándares normativos y regulatorios aplicables.

Estas actividades incluirán, pero no se limitarán a:

- **Preparación, Desarrollo e Informe de Visita de Cierre:**
 - Planificación y ejecución de la visita de cierre en cada centro participante, asegurando que todos los procedimientos finales del estudio se realicen de manera adecuada.
 - Elaboración de un informe detallado de la visita de cierre, documentando el estado final del estudio, el cumplimiento de los protocolos y cualquier incidencia observada.
- **Resolución de Queries y Cierre de la Base de Datos:**
 - Gestión y resolución de todas las queries (consultas o discrepancias) que puedan haber surgido durante la recopilación de datos, asegurando la integridad y calidad de la información.
 - Cierre de la base de datos del estudio, garantizando que todos los datos se hayan registrado correctamente y estén listos para el análisis final.
 - **Notificación de Cierre a AEMPS y CEIm** en todos los centros participantes.
 - **Apoyo en la Redacción del Informe Final del Estudio:** Proporcionar apoyo técnico y logístico al investigador principal en la redacción del informe final del estudio
- **Preparación para Auditoría:**
 - Preparación y organización de toda la documentación y evidencias necesarias para una auditoría, en caso de que sea requerida por las autoridades regulatorias.
 - Compromiso de proporcionar asistencia para la auditoría incluso si se realiza después de la finalización del contrato, garantizando que toda la información y soporte necesarios estén disponibles.

V. FARMACOVIGILANCIA

Las siguientes tareas serán llevadas a cabo, solo si resultara de aplicación, conforme a la tipología de los estudios:

- Plan de implementación de las actividades de farmacovigilancia
- Apoyo al investigador en la reconciliación periódica AAGs bajo procedimientos de farmacovigilancia externos.
- Apoyo al investigador en la redacción informe anual de seguridad formato DSUR
- Gestión acontecimientos adversos graves (AAGs) y SUSARs
- Tramitación/envío Informes seguridad a AEMPS/CEIC/CCAA
- Apoyo al investigador en la redacción Informe final de seguridad.

VI. ESTADÍSTICA, MANEJO DE DATOS, ACTIVIDADES CONEXAS.

- **Creación y validación de base de datos:** Creación y validación de base de datos, y gestión de datos para envío a IMPACT y entre centros, cumplimiento con ley de protección de datos.

- **Análisis periódicos de la calidad de los datos.** Monitorización de la actividad de los investigadores y de los datos clínicos registrados RedCap.
- **Subsanación de errores.** Peticiones de subsanación a través del envío de correos electrónicos a los investigadores para la subsanación de errores en los datos registrados o la completa cumplimentación de estos.
- **Elaboración de informes RedCap según requerimientos de la Dirección Científica.** Elaboración de informes en tiempo real en RedCap bajo requerimiento del equipo investigador. El responsable del servicio deberá tener conocimientos del lenguaje apropiado de sintaxis para la creación de los informes.
- **Actualización y cambios de variables en cuaderno de recogida de datos.** El adjudicatario se encargará de realizar los cambios y actualizaciones en las variables del cuaderno de recogida de datos electrónico en caso necesario. Por tanto, el responsable del servicio deberá emplear el lenguaje de programación de RedCap.
- **Dinamización y soporte recogida de datos:** Soporte a los colaboradores durante el periodo de participación activa en el estudio. Seguimiento periódico de la actividad de colaboradores en plataforma RedCap. Deberá llevar a cabo actividades de dinamización necesarias para garantizar la correcta participación de los usuarios, así como el resto de funciones que sean necesarias para garantizar el buen funcionamiento.

VII. LIMPIEZA Y COMPARTICIÓN DE DATOS CON IMPACT.

- **Normalización y transformación de datos.**
- **Validación consistencias.**
- **Formateo archivos de salida.**
- **Documentación metadatos.**
- **Detección de errores.**

3. CARACTERÍSTICAS QUE DEBERÁ REUNIR EL SERVICIO.

El adjudicatario se compromete a prestar el servicio con la máxima rapidez y eficacia, utilizando al efecto, los medios mecánicos, informáticos, o de cualquier otra clase que considere que mejor garantizan las finalidades perseguidas en relación a los servicios descritos en el presente pliego, es decir: Coordinación, Monitorización y Control de Calidad de los estudios clínicos desarrollados en el marco del proyecto PREDIMIGRAINE. Los medios utilizados para la prestación del servicio serán por cuenta del adjudicatario.

Al inicio del trabajo la empresa elaborará y presentará un plan de trabajo que definirá la forma de ejecución de los trabajos de coordinación, monitorización y control de calidad de los estudios en el marco del proyecto PREDIMIGRAINE, que deberá ser consensado y aprobado con el equipo investigador antes de su puesta en marcha.

En cualquier caso, se prevé que el servicio requerirá de al menos:

- Reunión de inicio: una al inicio de cada estudio.
- Reuniones de seguimiento: mensuales.
- Visitas de inicio: una por centro.
- Visitas de monitorización rutinarias: cada 2-3 meses por centro.
- Visitas de auditoría: al menos una durante el estudio.

- Visitas de cierre: una por centro al final del estudio.

Las reuniones se llevarán a cabo dentro del **plazo adecuado y previsto por el Equipo investigador**, de acuerdo con los ciclos establecidos. Debe garantizar la continuidad del servicio de coordinación, monitorización y control de calidad de los estudios.

Será esencial la buena **coordinación y comunicación entre ambas direcciones** encargada de ejecutar el proyecto y el servicio, respectivamente, permitiendo la consecución de los trabajos de manera eficiente. La coordinación y comunicación será un elemento clave en la prestación del servicio.

La empresa mantendrá su **compromiso de finalización de todos los trabajos** (auditorías) hasta la consecución o cierre de los estudios. Este compromiso se mantendrá independientemente de cualquier contingencia no previsible que pudiera surgir.

Para la prestación del presente servicio, se deberán realizar viajes, de carácter nacional, en aras de mantener las correspondientes reuniones en el marco de los ensayos clínicos/ estudios. Para la **prestación del servicio**, se requerirá la **asistencia presencial**, en las dependencias del Hospital Universitario de La Princesa, así como el resto de centros integrantes del estudio: Donosti, Valencia, Aragón, Valladolid, Barcelona, Cantabria.

Todos los gastos asociados a los desplazamientos, dietas, alojamientos y cualquier otro concepto derivado de los viajes necesarios para la prestación del presente servicio, incluidos los desplazamientos nacionales y la asistencia presencial en las dependencias del Hospital Universitario de La Princesa y los demás centros participantes en el estudio (Donosti, Valencia, Aragón, Valladolid, Barcelona, Cantabria), deberán estar íntegramente incluidos en el precio de licitación, sin que puedan generar costes adicionales.

El servicio presencial se prestará en horario previamente convenido entre las partes de acuerdo con las necesidades concretas del servicio o unidad, que se ajuste a la compatibilidad de las actividades del servicio/unidad.

El resto del tiempo, el equipo de trabajo, deberá estar a disposición del Equipo investigador a través de medios electrónicos, (mail, videollamadas...), así como por teléfono. La respuesta a las consultas planteadas no podrá demorarse más de 72 horas días laborales, para cuestiones calificadas como ordinarias, 24 horas día laboral para cuestiones calificadas como urgentes.

4. EQUIPO TÉCNICO

La empresa contratista deberá adscribir el personal necesario para la realización adecuada de las prestaciones objeto del presente contrato.

Para la realización de las actuaciones descritas en la cláusula 2 del presente Pliego, se requiere que la empresa adjudicataria adscriba al presente contrato al menos un equipo de trabajo integrado por tres (3) personas, todos ellos necesarios para garantizar la adecuada prestación del servicio, que deberán contar con la competencia profesional y curricular que se describe a continuación:

JEFE DE EJECUCIÓN DE COORDINACIÓN.

- Actuará como jefe y director de coordinación del proyecto.
- Será la persona encargada de prestar el servicio referido en el Pliego de Prescripciones Técnicas como miembro principal del Equipo de Trabajo y liderar al resto de miembros del equipo.
- Deberá contar con un Grado en el Área de Ciencias de la Salud (Biología, Farmacia, Medicina o Enfermería)
- Deberá disponer de Máster de Monitorización/Coordinación o Gestión de Ensayos Clínicos.
- Formación en Buenas Prácticas Clínicas (ICH GCP).
- Alto conocimiento de inglés.
- Esta persona dispondrá de, al menos, CINCO (5) años de experiencia demostrable en prestación de servicios del mismo tipo o naturaleza, es decir, realización de trabajos como jefe de ejecución, director de Gestión, Coordinación, Monitorización y Control de Calidad de Estudios Clínicos. Deberá demostrar al menos la participación como responsable o jefe de ejecución en al menos CINCO (5) estudios clínicos o proyectos de investigación.

PERFIL JUNIOR COORDINACION (2 PERFILES).

- Prestar el servicio referido en el Pliego de Prescripciones Técnicas como miembro principal del Equipo de Trabajo.
- Deberá contar con un Grado en el Área de Ciencias de la Salud (Biología, Farmacia, Medicina o Enfermería).
- Experiencia mínima de 2 años en Gestión, Coordinación, Monitorización y Control de Calidad de Estudios Clínicos.

5.- PROPIEDAD Y TITULARIDAD DE LOS TRABAJOS.

El adjudicatario reconoce que todos los derechos de propiedad intelectual o industrial derivados, explícita o implícitamente, de la creación de contenidos, en el marco del contrato, serán propiedad exclusiva de la FIBHLPR, como consecuencia del encargo profesional que se le ha hecho, sin límite territorial ni temporal y, en particular, todos los derechos de reproducción, comunicación pública, incluida su modalidad de puesta a disposición, distribución y transformación, en cualquiera de las modalidades conocidas hasta la fecha, para su explotación en cualquier medio conocido, o reconocido.

6.- PROTECCION DE DATOS Y DEBER DE CONFIDENCIALIDAD.

La empresa seleccionada se compromete a guardar confidencialidad sobre las informaciones que reciba en el desarrollo de su trabajo, así mismo se compromete a cumplir con la normativa vigente en materia de protección de datos durante toda la duración del contrato.