

Numer sprawy: 24/P/2020

Załącznik A

Przedmiotem zamówienia (dalej: „Zamówienie”) jest usługa polegająca na przygotowaniu, zorganizowaniu, nadzorze nad prowadzonymi badaniami oraz opracowaniu wyników **badania klinicznego fazy I/II nad bezpieczeństwem i oceną skuteczności diagnostyki prowadzonej za pomocą substancji PSMA-T4 po jej wyznakowaniu technetem-99m u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem stercza.**

CEL PROJEKTU:

Celem Projektu jest przeprowadzenie badania klinicznego fazy I/II nad bezpieczeństwem i oceną skuteczności diagnostyki prowadzonej za pomocą substancji PSMA-T4 po jej wyznakowaniu technetem-99m u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem stercza.

Badania będą wykonywane na rzecz Sponsora, Narodowe Centrum Badań Jądrowych Ośrodek Radioizotopów POLATOM, w celu przyszłego wykorzystania w dokumentacji rejestracyjnej nowego produktu leczniczego.

Na potrzeby realizacji niniejszej Usługi Zamawiający przyjął następujące definicje:

CRO (ang. Contract Research Organization) - definiowany jako organizacja prowadząca badanie kliniczne na zlecenie, zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej oraz wszystkimi obowiązującymi przepisami dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych produktów leczniczych;

Ośrodek - definiowany jako Badacz i Instytucja, w której prowadzi się badanie; Badacz to lekarz, który posiada prawo wykonywania zawodu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, a także odpowiednio wysokie kwalifikacje zawodowe, wiedzę naukową oraz doświadczenie w pracy z pacjentami. Odpowiedzialny jest on za prowadzenie badania klinicznego w Instytucji. W przypadku, gdy badanie kliniczne prowadzone jest przez zespół osób, badacz wyznaczony zostaje przez sponsora i wówczas zwany jest Głównym Badaczem.

Sponsor - definiowany jako osoba fizyczna, osoba prawna bądź jednostka organizacyjna nieposiadająca osobowości prawnej. Odpowiada on za podjęcie, prowadzenie, a także finansowanie badania klinicznego.

Zakres Działań i obowiązków Wykonawcy (CRO)

Etap I: Opracowanie protokołu badania klinicznego z udziałem pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem stercza w ramach badania klinicznego fazy I/II dotyczącej bezpieczeństwa i wstępnej oceny skuteczności innowacyjnej diagnostyki.

Zakres zadań w ramach Etapu I będzie obejmował przygotowanie protokołu badania oraz dokumentów opisujących procedury protokołu, tj.:

- a) Przygotowanie finalnej wersji protokołu badania i jego walidację na podstawie wzoru dostarczonego przez Sponsora (POLATOM) oraz kolejnych jego wersji związanych z poprawkami podczas trwania badania;
- b) Przygotowanie dokumentu streszczenia protokołu w języku polskim i angielskim;
- c) Przygotowanie planu analizy statystycznej;
- d) Przygotowanie procedury centralnej oceny badań radiologicznych w badaniu klinicznym;
- e) Przygotowanie planu zapewnienia bezpieczeństwa i monitoringu medycznego obejmującego dokonywanie bieżącej oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu badanego realizowanego przez wykwalifikowany personel medyczny;
- f) Współpraca ze Sponsorem (POLATOM) w celu przygotowania niezbędnej dokumentacji produktu leczniczego m.in. IMPD/charakterystyki produktu leczniczego, finalnej wersji broszury badacza, wzoru etykiety, dokumentacji zarządzania lekiem) polegająca na

konsultacjach i opiniowaniu.

- g) Przygotowanie planu zapewnienia jakości badania określającego systematyczną, niezależną kontrolę procedur i dokumentacji badania prowadzoną przez CRO i Sponsora (POLATOM) lub wskazane osoby na każdym etapie badania;
- h) niezależny audyt GMP/GLP u Sponsora przed zwolnieniem serii badanego produktu leczniczego do badania klinicznego.

Etap II a: Inicjowanie badań fazy klinicznej I/II nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania substancji farmaceutycznej PSMA-T4 po wyznakowaniu tej substancji technetem-99m w diagnostyce u chorych z potwierdzonym rakiem stercza.

Zakres zadań w ramach Etapu IIa będzie obejmował przeprowadzenie procedur niezbędnych do rozpoczęcia badania klinicznego, tj.:

- a) Rejestracja i administrowanie badaniem w centralnej bazie badań klinicznych dla państw członkowskich UE - European Drug Regulatory Authorities Clinical Trials. Uzyskanie numeru EudraCT;
- b) Zapewnienie systemu monitorowania działań niepożądanych - przygotowanie niezbędnych procedur/instrukcji także tych, które powinny być wdrożone u Sponsora (POLATOM), przeprowadzenie szkoleń dla pracowników Sponsora (POLATOM);
- c) Przygotowanie wzoru formularza zgody na udział pacjenta w badaniu, formularza zgody na przetwarzanie danych osobowych uczestnika badania klinicznego, zgody na przekazanie i przechowywanie (bankowanie) próbek biologicznych pacjenta związanych z jego udziałem w badaniu oraz wzorów wszystkich innych dokumentów przekazywanych pacjentowi (dzienniczki, inne dokumenty informacyjne);
- d) Przygotowanie wzoru karty obserwacji klinicznej oraz instrukcji dotyczących jej wypełniania na podstawie protokołu badania. .
- e) Przygotowanie systemu gospodarki lekiem badanym, raportowania i monitorowania poważnych zdarzeń niepożądanych;
- f) Przygotowanie/skompletowanie wszystkich wymaganych dokumentów do zgłoszenia do Komisji Bioetycznej (KE) oraz złożenie tych dokumentów do właściwej KE w imieniu Sponsora (POLATOM);
- g) Przygotowanie/skompletowanie wszystkich wymaganych dokumentów do rejestracji badania w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz złożenie tych dokumentów do URPL w imieniu Sponsora (POLATOM);
- h) Wskazanie i rekomendacja koordynatora badania, ośrodka badawczego, głównych badaczy oraz badaczy radiologów, którzy będą odpowiedzialni za ocenę zdjęć radiologicznych według protokołu badania;
- i) Przygotowanie projektów umów, pomoc przy negocjacjach i zawieraniu umów z ośrodkami, badaczami, lokalnymi laboratoriami i innymi jednostkami/organizacjami niezbędnymi do realizacji badania. Wymagana jest finalizacja przynajmniej 1 Umowy z ośrodkiem i 1 z badaczem - w tym krajowym koordynatorem badania, która umożliwi złożenie dokumentacji badania do URPL i KE;
- j) Przygotowanie projektów umów, negocjacje i pomoc przy zawieraniu umów z badaczami i/lub ośrodkami odpowiedzialnymi za ocenę badań radiologicznych;
- k) Bieżące administrowanie realizacją Projektu obejmujące wszystkie działania niezbędne do utrzymania Projektu w określonych terminach, jakości i budżecie;
- l) Przygotowanie i przesyłanie miesięcznego sprawozdania do Sponsora (POLATOM) z przebiegu realizowanych procesów w Projekcie;
- m) Bieżąca komunikacja z URPL oraz Komisjami Bioetycznymi;
- n) Opracowanie niezbędnych dokumentów do prowadzenia Projektu oraz planów Projektu obejmujących m.in.:
 - 1) plan Projektu;
 - 2) plan monitoringu;
 - 3) plan komunikacji w Projekcie;

- 4) plan utrzymywania i bieżącej archiwizacji dokumentacji Projektu;
- 5) plan rekrutacji pacjentów (obejmujący 50 pacjentów włączonych do badania i podlegających analizie danych oraz przewidywany odsetek niepowodzenia włączenia pacjentów do badania na etapie wizyty przesiewowej);
- 6) plan monitoringu danych badania obejmujący przygotowanie oraz administrowanie bazą danych (dokument powinien obejmować konfigurację systemu, instalację i użytkowanie, powinien opisywać walidację systemu i testowanie funkcjonalności, zbieranie i postępowanie z danymi, utrzymanie systemu, środki bezpieczeństwa systemu, kontrolę zmian, tworzenie kopii zapasowych danych, odzyskiwanie danych, planowanie awaryjne i likwidację).

Etap II b: Inicjowanie badań fazy klinicznej I/II nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania substancji farmaceutycznej PSMA-T4 po wyznakowaniu tej substancji technetem-99m w diagnostyce u chorych z potwierdzonym rakiem stercza.

Zakres zadań w ramach Etapu II b będzie obejmował przeprowadzenie procedur niezbędnych do rozpoczęcia badania klinicznego po złożeniu niezbędnej dokumentacji do URPL i KE, tj.:

- a) Organizacja spotkania badaczy (**instruktaż merytoryczny tj. przekazanie instrukcji dotyczących badania monitorom badań klinicznych, badaczom i innym niezbędnym do realizacji badania osobom**);
- b) Przygotowanie dokumentacji badania w tym m.in. Trial Master File, ISF dla Ośrodka;
- c) Przygotowanie projektów umów, pomoc w negocjacjach i zawieraniu umów z pozostałymi Ośrodkami i Badaczami wybranymi do współpracy;
- d) Złożenie wymaganej dokumentacji do URPL i Komisji Bioetycznych w przypadku zgłoszenia zmian istotnych dot. badanego produktu leczniczego oraz dotyczących nowych Ośrodków i Badaczy;
- e) Bieżące administrowanie realizacją Projektu obejmujące wszystkie działania niezbędne do utrzymania Projektu w określonych terminach, jakości i budżecie;
- f) Bieżąca komunikacja z URPL oraz Komisją Bioetyczną.

Etap III: Przeprowadzenie i monitorowanie badań fazy klinicznej I/II nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania substancji farmaceutycznej PSMA-T4 po wyznakowaniu tej substancji technetem-99m w diagnostyce u chorych z potwierdzonym rakiem stercza.

Etap może rozpocząć się pod warunkiem uprzedniego uzyskania pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej na prowadzenie prac w ramach badania i uzyskanie zezwolenia na rozpoczęcie badania klinicznego z URPL. Bieżące monitorowanie badania obejmować będzie:

- a) Przeprowadzenie co najmniej 4 wizyt monitorujących w Ośrodku w okresie trwania każdego etapu oraz bieżący monitoring elektroniczny, weryfikacja dokumentacji badania w Ośrodku na poziomie pozwalającym na rzetelną weryfikację danych źródłowych, w tym 100% weryfikację kryteriów włączenia i wyłączenia badania oraz wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa każdego pacjenta uczestniczącego w badaniu;
- b) Utrzymywanie bieżącego kontaktu z ośrodkiem (w tym kontakt telefoniczny, mailowy);
- c) Bieżące rozwiązywanie zapytań dla ośrodka w bazie danych;
- d) W porozumieniu z Zamawiającym wsparcie w prowadzeniu kompleksowej gospodarki lekiem badanym w tym m.in. zapewnienie produktu badanego zgodnie z postępowaniem rekrutacji w ośrodku, utrzymywanie pełnej, niezbędnej i aktualnej dokumentacji związanej z gospodarką produktem badanym m.in. wytwarzaniem, pakowaniem, transportem, badaniem serii, oceną zgodności dokumentacji z zatwierdzonym skróconym IMPD oraz inną dokumentacją badania klinicznego; wystawienie certyfikatu serii, zwolnienie serii do badania klinicznego;
- e) Bieżące administrowanie bazą danych badania (min. sprawdzanie poprawności danych, rozwiązywanie rozbieżności i zapytań, kodowanie zdarzeń niepożądanych i leczenia dodatkowego);
- f) Monitoring bezpieczeństwa pacjentów uczestniczących w badaniu i monitoring medyczny obejmujący m.in. zgłaszane zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane

(SAE), (i) odbieranie formularzy SAE od zespołów badawczych, (ii) przeglądanie w celu uzyskania ich kompletności i spójności, (iii) kontakt z badaczem w celu uzyskania brakujących informacji i/lub informacji wymagających wyjaśnienia, (iv) przeprowadzenie analizy/oceny zgłoszenia / SAE i oceny związku przyczynowego SAE z produktem badania oraz zapewnienie monitorowania medycznego, (v) kodowanie i terminowe zgłaszanie raportów SAE do bazy Pharmacovigilance oraz do URPL i KE zgodnie z wymaganiami;

- g) Przygotowanie okresowych raportów nt. bezpieczeństwa pacjentów oraz przesyłanie ich do odpowiedzialnych organów regulacyjnych oraz komisji bioetycznych;
- h) Przygotowanie rocznego sprawozdania o postępie badania klinicznego;
- i) Przygotowanie i przesyłanie (dystrybucja) powiadomień do badaczy oraz do Sponsora (POLATOM) raportów o bezpieczeństwie;
- j) Bieżąca realizacja planu zapewnienia jakości badania - w tym min. 1 dwudniowy audyt niezależny badania obejmujący Sponsora (POLATOM) CRO oraz Ośrodek Badawczy w tym zakresie;
- k) Bieżąca komunikacja z URPL oraz Komisją Bioetyczną;
- l) Bieżące monitorowanie bazy danych;
- m) Okresowa analiza statystyczna bazy danych;
- n) Bieżąca współpraca z organizacjami, instytucjami zaangażowanymi w prowadzenie badania w tym laboratorium centralne i laboratoria lokalne;
- o) Bieżące administrowanie realizacją Usługi obejmujące wszystkie działania niezbędne do utrzymania Projektu w określonych terminach, jakości i budżecie;
- p) Bieżąca realizacja Projektu według wszystkich standardowych procedur postępowania oraz planów projektowych;
- q) Przygotowanie i przesyłanie miesięcznego sprawozdania do Sponsora (POLATOM) z przebiegu realizowanych procesów w Projekcie.

Etap IV - Przeprowadzenie analizy statystycznej wyników badań fazy klinicznej.

Zakres prac w ramach Etapu IV obejmuje:

- a) Zamknięcie bazy danych oraz analiza danych z badania;
- b) Przygotowanie raportu końcowego badania i przekazanie odnośnym władzom wraz z zawiadomieniem o zakończeniu badania;
- c) Współudział w napisaniu publikacji z badania;
- d) Przygotowanie dokumentacji badania do archiwizacji.

Oraz

Inne działania:

1. Wykonawca zapewni Hosting, administrację serwerem i bezpieczeństwem.
2. Wykonawca opracuje projekt ewentualnych zmian harmonogramu Usługi z uwzględnieniem już wykonanych czynności i terminów ich zakończenia.
3. Wykonawca dostarczy pełną dokumentację dotyczącą prowadzonych badań w formie wydruku oraz w wersji elektronicznej (na nośniku), przesłanej w formacie do odczytu i edycji w pakiecie MS Office, w dwóch wersjach językowych (polskiej i angielskiej):
 - a) Raportów częściowych – zapisów/notatek z regularnych telekonferencji Sponsor (POLATOM) vs CRO oraz raportów z otrzymanych wyników badań
 - b) Raportu końcowego - CSR - raport końcowy z badania klinicznego, przekazany nie później niż 5 miesięcy od zamknięcia bazy danych

Zakres Działań i obowiązków Zamawiającego:

1. Zamawiający zapewni substancję badaną PSMA-T4 w formie zestawu do znakowania radiofarmaceutycznego oraz instrukcję znakowania tego zestawu roztworem nadtechnecjanu [^{99m}Tc] sodu, eluatem z generatora radionuklidowego ⁹⁹Mo/^{99m}Tc oraz instrukcją oznaczania czystości radiochemicznej/zwalniania wyznakowanego ^{99m}Tc-PSMA-T4 do przeprowadzenia

badania.

2. Zamawiający zapewni transport materiału badawczego i dokumentacji badawczej podczas trwania Usługi.
3. Zamawiający pokryje koszty opłat wynikające z realizacji zamówionej usługi CRO, takie jak ubezpieczenie odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego, wynagrodzenie badaczy, opłaty za przeprowadzone badania radiologiczne i inne koszty wynikające z protokołu badania, opłaty rejestracyjne, inne koszty niezbędne do osiągnięcia celu usługi, nie wynikające z bieżącej działalności Wykonawcy.
4. Zamawiający podejmuje decyzje o kontynuacji lub rezygnacji z kontynuowania projektu biorąc pod uwagę otrzymane dotychczas wyniki badań, wymagania prawne lub względy ekonomiczne.