

Numer sprawy: xx/P/2020

Załącznik A

Przedmiotem zamówienia (dalej: „**Zamówienie**”) jest usługa polegająca na przygotowaniu, zorganizowaniu, nadzorze nad prowadzonymi badaniami oraz opracowaniu wyników **badania klinicznego** skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek ^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -Lu-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na NEN z użyciem ^{177}Lu -DOTATATE u pełnoletnich pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) nowotworem neuroendokrynnym, u których potwierdzono wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych.

Usługa w ramach Zamówienia świadczona będzie na potrzeby projektu (dalej: „**Projekt**”) pn. „Zastosowanie terapii tandemowej LutaPol/ItraPol ($^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -DOTATE) jako skutecznego narzędzia w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych” Akronim: DuoNen” Instytucja Finansująca: Agencja Badań Medycznych, Nr umowy o dofinansowanie: 2019/ABM/01/00077, w którym zamawiający jest liderem (i wskazanym w projekcie Sponsorem badania) realizującym Projekt wspólnie z zespołami naukowców instytucji partnerskich (dalej: „**Usługa**”).

Usługa powinna być świadczona przez jednostkę organizacyjną prowadzącą badanie kliniczne na zlecenie CRO (Contract Research Organization) dalej: „**CRO**” w oparciu o zasady Dobrej Praktyki Klinicznej oraz wszystkich obowiązujących przepisów dotyczących prowadzenia badań klinicznych nowych produktów leczniczych. Do wykonania Usługi, CRO będzie korzystał z pracy/usług osób odpowiednio wykwalifikowanych, posiadających wiedzę i doświadczenie w realizacji projektów tożsamyh lub analogicznych do Zamówienia.

CEL PROJEKTU:

Głównym celem Projektu jest opracowanie algorytmu leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek izotopowych ItraPol i LutaPol (^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -DOTATATE) na podstawie spersonalizowanej dozymetrii. Celem dodatkowym jest ocena skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek ^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -Lu-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na NEN z użyciem ^{177}Lu -DOTATATE u pełnoletnich pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) nowotworem neuroendokrynnym, u których potwierdzono wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych.

Badania będą wykonywane na rzecz Sponsora, Narodowego Centrum Badań Jądrowych Ośrodek Radioizotopów POLATOM.

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.

Projekt - „Zastosowanie terapii tandemowej LutaPol/ItraPol ($^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -DOTATE) jako skutecznego narzędzia w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych” Akronim: DuoNen”
Instytucja Finansująca: Agencja Badań Medycznych, Nr umowy o dofinansowanie: 2019/ABM/01/00077

Zakres Działań i obowiązków Wykonawcy (CRO)

Etap I: Opracowanie protokołu badania klinicznego skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek ^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -Lu-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na NEN z użyciem ^{177}Lu -DOTATATE u pełnoletnich pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) nowotworem neuroendokrynnym, u których potwierdzono wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych.

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

- a) Zweryfikowanie finalnej wersji protokołu badania i jego walidację na podstawie wzoru dostarczonego przez Sponsora (POLATOM) z uwzględnieniem uwag badaczy oraz kolejnych jego wersji związanych z poprawkami podczas trwania badania;
- b) Zweryfikowanie dokumentu streszczenia protokołu w języku polskim i angielskim;
- c) Przygotowanie planu analizy statystycznej;
- d) Przygotowanie kodów randomizacyjnych;
- e) Przygotowanie we współpracy ze Sponsorem procedury centralnej oceny procedur medycznych w badaniu klinicznym;
- f) Przygotowanie planu zapewnienia bezpieczeństwa i monitoringu medycznego obejmującego dokonywanie bieżącej oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu badanego realizowanego przez wykwalifikowany personel medyczny;
- g) 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.
- h) 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;
- i) niezależny audyt GMP/GLP u Sponsora przed zwolnieniem serii badanego produktu leczniczego do badania klinicznego.

Etap II a: Inicjowanie badania klinicznego skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek ^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -Lu-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na NEN z użyciem ^{177}Lu -DOTATATE u pełnoletnich pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) nowotworem neuroendokrynnym, u których potwierdzono wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych.

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) Wybór i negocjacje w imieniu Zamawiającego umowy ubezpieczenia Sponsora oraz Badacza;
- e) Wybór i negocjacje w imieniu Sponsora umowy z dostawcą systemu eCRF;
- f) Przygotowanie wzoru karty obserwacji klinicznej oraz instrukcji dotyczących jej wypełniania na podstawie protokołu badania łącznie ze strukturą danych (zaprogramowanie eCRF, przygotowanie instrukcji dla eCRF);
- g) Przygotowanie systemu gospodarki lekiem badanym, raportowania i monitorowania poważnych zdarzeń niepożądanych;
- h) Przygotowanie/skompletowanie wszystkich wymaganych dokumentów do zgłoszenia do Komisji Bioetycznej (KE) oraz złożenie tych dokumentów do właściwej KE w imieniu Sponsora (POLATOM);
- i) 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 (NCBJ Ośrodek Radioizotopów POLATOM);
- j) 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 Umów z ośrodkami i badaczami - w tym krajowym koordynatorem badania, która umożliwi złożenie dokumentacji badania do URPL i KE;
- k) Przygotowanie projektów umów, negocjacje i pomoc przy zawieraniu umów z badaczami i/lub ośrodkami odpowiedzialnymi za przeprowadzenie procedur medycznych;
- l) Bieżące administrowanie realizacją Projektu obejmujące wszystkie działania niezbędne do utrzymania Projektu w określonych terminach, jakości i budżecie;
- m) Przygotowanie i przesyłanie miesięcznego sprawozdania do Sponsora (POLATOM) z przebiegu realizowanych procesów w Projekcie;
- n) Bieżąca komunikacja z URPL oraz Komisjami Bioetycznymi;
- o) 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 92 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 badania klinicznego skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek ^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -Lu-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na NEN z użyciem ^{177}Lu -DOTATATE u pełnoletnich pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) nowotworem neuroendokrynnym, u których potwierdzono wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych.

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 Ośrodków;
- c) Złożenie wymaganej dokumentacji do URPL i Komisji Bioetycznych w przypadku zgłoszenia zmian istotnych dotyczących badanego produktu leczniczego lub Ośrodków i Badaczy;
- d) Bieżące administrowanie realizacją Projektu obejmujące wszystkie działania niezbędne do utrzymania Projektu w określonych terminach, jakości i budżecie;
- e) Bieżąca komunikacja z URPL oraz Komisją Bioetyczną.

Etap III: Przeprowadzenie i monitorowanie badania klinicznego skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek ^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -Lu-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na NEN z użyciem ^{177}Lu -DOTATATE u pełnoletnich pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) nowotworem neuroendokrynnym, u których potwierdzono wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych.

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:

Przeprowadzenie co najmniej 4 wizyt monitorujących w Ośrodkach oraz bieżący monitoring elektroniczny, weryfikacja dokumentacji badania w Ośrodkach na poziomie pozwalającym na rzetelną weryfikację danych źródłowych (SDV na poziomie min 70%), w tym 100% weryfikację kryteriów włączenia i wyłączenia badania oraz wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa każdego pacjenta uczestniczącego w badaniu; Zamawiający dopuszcza przeprowadzenie części wizyt monitorujących zdalnie, zgodnie z aktualnymi zaleceniami;

- a) Utrzymywanie bieżącego kontaktu z ośrodkami (w tym kontakt telefoniczny, mailowy);
- b) Bieżące rozwiązywanie zapytań dla ośrodków w bazie danych;
- c) Wsparcie Zamawiającego w prowadzeniu kompleksowej gospodarki lekiem badanym w tym m.in. w zapewnieniu produktu badanego zgodnie z postępowaniem rekrutacji w ośrodku, utrzymywaniu 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;
- d) Bieżące administrowanie bazą danych badania (min. sprawdzanie poprawności danych, rozwiązywanie rozbieżności i zapytań, kodowanie zdarzeń niepożądanych i leczenia dodatkowego);
- e) 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;
- f) Przygotowanie okresowych raportów nt. bezpieczeństwa pacjentów oraz przesyłanie ich do odpowiedzialnych organów regulacyjnych oraz komisji bioetycznych;
- g) Przygotowanie rocznego sprawozdania o postępie badania klinicznego;
- h) Przygotowanie i przesyłanie (dystrybucja) powiadomień do badaczy oraz do Sponsora (POLATOM) raportów o bezpieczeństwie;
- i) Bieżąca realizacja planu zapewnienia jakości badania - w tym min. 1 dwudniowy audyt niezależny badania obejmujący Sponsora (POLATOM) CRO oraz Ośrodki Badawcze w tym zakresie;
- j) Bieżąca komunikacja z URPL oraz Komisją Bioetyczną;
- k) Bieżące monitorowanie bazy danych;

- l) Okresowa analiza statystyczna bazy danych;
- m) Bieżąca współpraca z organizacjami, instytucjami zaangażowanymi w prowadzenie badania w tym laboratorium centralne i laboratoria lokalne;
- n) Bieżące administrowanie realizacją Usługi obejmujące wszystkie działania niezbędne do utrzymania Projektu w określonych terminach, jakości i budżecie;
- o) Bieżąca realizacja Projektu według wszystkich standardowych procedur postępowania oraz planów projektowych;
- p) 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) Współpraca 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 z systemów eCRF
 - 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 badany produkt leczniczy 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, urzędowe opłaty rejestracji badania, inne koszty niezbędne do osiągnięcia celu usługi, nie wynikające z bieżącej działalności Wykonawcy.
- 4. Partnerzy pokryją koszty wynagrodzenia badaczy, opłaty za przeprowadzone procedury medyczne i inne koszty wynikające z protokołu badania, z budżetu dostępnego w ramach Projektu.
- 5. Zamawiający podejmuje decyzje o kontynuacji lub rezygnacji z kontynuowania projektu biorąc pod uwagę otrzymane dotychczas wyniki badań, wymagania prawne lub względy ekonomiczne.

Pełnomocnik Dyrektora ds. Naukowych,
Współpracy Krajowej i Międzynarodowej

Dr hab. inż. Renata Mikołajczak