

ASOCIACIÓN PARA LA INNOVACIÓN

PROGRAMA FUNCIONAL PARA LA CONTRATACIÓN DEL DESARROLLO, EVALUACIÓN Y ADQUISICIÓN DE UN "TEST MULTIMARCADOR QUE PERMITA LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE TUMORES DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DE NUEVA GENERACIÓN (NGS) ", FINANCIADO EN UN 80% POR EL PROGRAMA OPERATIVO PLURIRREGIONAL FEDER POCINT A TRAVÉS DEL CONVENIO DE COLABORACIÓN CON EL MINECO EN EL MARCO DO PROGRAMA DE INNOVACIÓN CODIGO100.

1 CONSIDERACIONES GENERALES

1.1 CONTEXTO

El Servizo Galego de Saúde y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia recogen la identificación y detección de necesidades de mejora prioritarias y los correspondientes planes de actuación para darles respuesta en dos documentos, la Estrategia SERGAS 2020 y en la Revisión del Plan de Prioridades Sanitarias 2014-2016. Dentro de las líneas estratégicas de la Consellería de Sanidade y del SERGAS, recogidas y desarrolladas en los planes de actuación señalados, la innovación aparece como instrumento imprescindible para cambiar y modernizar el Sistema Público de Salud de Galicia.

Con estos antecedentes, el programa de innovación Código100 tiene por objetivo marcar una estrategia global de innovación en el sistema público de salud de Galicia que signifique nuevos códigos de actuación, de innovación y de desarrollo. Entre los nuevos códigos se definirán paradigmas de colaboración Público-Privadas, modelos asistenciales, formas de potenciar las habilidades y competencias de los profesionales y mecanismos de valorización de la I+D generada en el sistema público de Galicia.

Código100 se dirige a una región que aspira a convertirse en referencia europea en la gestión y asistencia a la población envejecida. Sin duda uno de los retos sociales y económicos a medio plazo será el envejecimiento de la población y el tratamiento integral del mismo desde múltiples prismas sociales, culturales y económicos.

Estimaciones del INE para el año 2020 sitúan a la población gallega de más de 65 años en 24,5%. Sin embargo, la población de más de 100 años sobrepasará el 0,053% de la población total, superando en un 400% a la población mundial. Los retos sanitarios a los que se enfrenta Galicia, nos obligan a actuar de forma rápida y a marcar nuestra propia hoja de ruta. Nuestro sistema sanitario necesita un nuevo código de innovación que guíe a toda la organización y que convierta a Galicia en un verdadero LivingLab en el que se desarrollen tecnologías y procesos, se generen puestos de trabajo y se asegure un verdadero crecimiento económico.

Necesitamos más que nunca abordar y experimentar soluciones que den respuesta a los viejos problemas. Con esta intención en el Programa de Innovación Código 100 se establecen tres líneas de actuación dirigidas a ámbitos diferentes, si bien relacionados:

1. Línea CODIGO100-EMPODERAMIENTO-CPI.
2. Línea CODIGO100-TERAPIAS AVANZADAS-CPI.
3. Línea CODIGO100-GESTION DEL CONOCIMIENTO-CPI.

1.2 OBJETIVOS CODIGO100-TERAPIAS AVANZADAS-CPI

La línea Terapias Avanzadas pretende fomentar la incorporación al sistema público de salud de nuevas terapias innovadoras y tecnologías de diagnóstico que se encuentren en fases finales de desarrollo, especialmente en el ámbito de la medicina personalizada. Entre las terapias y dispositivos de diagnóstico se encuentran desarrollos biotecnológicos como biomarcadores

avanzados para diagnóstico y pronóstico de enfermedades, dispositivos médicos o desarrollos TICs que impulsan la medicina personalizada.

Se pretende que estas tecnologías repercutan en una mejor gestión de los pacientes, especialmente en aquellas patologías en las que los tratamientos de medicina personalizada pueden aportar una mayor calidad en la atención. Al mismo tiempo se intenta potenciar la innovación en las empresas desarrolladoras de estas tecnologías, facilitando la realización de proyectos demostradores en el entorno asistencial real a través de Compra Pública Innovadora.

En concreto, los objetivos de la línea son los siguientes:

- Fomentar la I+D en el sector empresarial para el desarrollo de herramientas de diagnóstico en cáncer, neurología, reumatología y otras enfermedades crónicas de alta prevalencia que permitan reducir el coste actual de las pruebas de diagnóstico.
- Fomentar tecnologías en medicina personalizada que permitan aumentar la eficacia de los tratamientos en cáncer, neurología, reumatología y otras enfermedades crónicas de alta prevalencia a través de una mejor estratificación de los pacientes. Se espera mejorar la calidad de vida de pacientes al año gracias a estas tecnologías, reduciendo su nivel de dependencia de sus familias.
- Reducir los costes de farmacia al SERGAS a través de tecnologías de medicina personalizada no existentes en el mercado por una mejor utilización de fármacos de alto coste para el sistema.
- A través de la utilización de técnicas de diagnóstico y tratamiento no existentes en el mercado, se espera reducir las consultas médicas al año gracias a una mejor gestión de pacientes.

1.3 MEDICINA PERSONALIZADA

Según el National Research Council (NRC) de Estados Unidos, la Medicina Personalizada o de Precisión supone la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. Esto supone la posibilidad de identificar a pacientes que difieren en su susceptibilidad a experimentar una determinada enfermedad, en la biología y/o el pronóstico de esta enfermedad, o en su respuesta a un determinado tratamiento. Esta identificación se realiza a través del análisis e integración de datos genómicos y otras ciencias ómicas, técnicas de imagen con datos clínicos y del entorno del paciente.

De esta forma, es posible aplicar intervenciones preventivas o terapéuticas en aquellos pacientes que se beneficiarán de las mismas, evitando posibles efectos secundarios y dando la oportunidad a pacientes que no se beneficiarán de acceder a un mejor tratamiento, en el momento más oportuno. Se evitarían además gastos innecesarios, asociados al tratamiento de pacientes que no obtendrán beneficio del mismo.

Supone, por tanto, un cambio de paradigma en la forma de prestar la asistencia sanitaria, incorporando estrategias de diagnóstico y tratamiento más eficaces y seguras, y aportando soluciones para garantizar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Sin embargo, su aplicación

de manera generalizada plantea importantes retos relacionados con la aplicación de aquellas aproximaciones que hayan demostrado su eficacia, efectividad, seguridad y coste-efectividad.

En el proyecto de Código100: Terapias Avanzadas se buscan soluciones que permitan implementar la medicina personalizada en nuestro sistema de salud. La I+D+i en técnicas de medicina personalizada se encuentra en fuerte desarrollo, tanto en el ámbito de la biotecnología, como en el de la ehealth y los dispositivos médicos. En concreto los avances en técnicas "ómicas" han permitido desarrollar nuevos fármacos dirigidos contra dianas o marcadores específicos, así como tests pronósticos y predictivos, que ayudan a estratificar los pacientes, predecir la evolución de su enfermedad y elegir la terapia más adecuada. Además de las tecnologías "ómicas", los avances de tecnologías de la información posibilitan una gestión más eficiente de la información individualizada que se genera durante las etapas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Se abre por tanto la puerta a nuevos protocolos de atención sanitaria basados en una verdadera medicina personalizada para los pacientes, modificando por completo la cadena de valor de la sanidad en cuanto a productos, servicios, información y tecnologías sanitarias.

Por diversos factores, la introducción de estas nuevas tecnologías en el sistema público es compleja y lenta. Entre ellos, destaca la dificultad para realizar verdaderos proyectos demostradores en el entorno asistencial real, que permitan a los prescriptores del sector sanitario disponer de suficientes datos sobre coste-eficiencia de estas tecnologías. Por lo tanto, la gran inversión en investigación y desarrollo (ya incorporada a las PYMES y EBTs nacionales) no se rentabiliza, ni por parte de las empresas que tienen dificultad para vender sus productos, ni por parte de la propia sociedad que no acaba de beneficiarse del desarrollo de las nuevas tecnologías.

A través de Terapias Avanzadas-CPI por una parte se promueve la incorporación al sistema público de salud de nuevas terapias y herramientas de diagnóstico innovadoras así como el desarrollo de dispositivos que permitan la puesta en marcha de avances en cirugía que aporten beneficios a los pacientes y mejoras en la asistencia sanitaria que el sistema dispensa a los pacientes.

A través de la Compra Pública Innovadora se apoya a las empresas en la etapa de introducción/interacción con el mercado; en nuestro entorno existen desarrollos con un grado de madurez intermedio que necesitan de un desarrollo colaborativo con clínicos para mejorar, validar y demostrar la eficacia de sus nuevas tecnologías.

Las empresas llevan a cabo un trabajo de I+D que ayudará a mejorar significativamente la eficiencia de sus tecnologías (mejor sensibilidad de diagnóstico, formatos de presentación de resultados, eliminación de información que carece de valor, etc). También les ayudará a comprender mejor el flujo de trabajo en los hospitales y los requerimientos de los organismos reguladores. Todas estas mejoras contribuyen a la penetración en el mercado, aumentando la competitividad de las empresas y abriendo las puertas a la internacionalización de las tecnologías.

Con este proyecto de desarrollo e innovación, las empresas podrán evolucionar las tecnologías y adaptarlas no solo a los protocolos hospitalarios sino también a las necesidades de los clínicos, usuarios finales de las mismas.

1.4 CÁNCER DE PULMÓN

En la última década se ha experimentado un cambio en el conocimiento y manejo del cáncer de pulmón y, en particular, en el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM). A medida que los avances en el estudio de la biología molecular de estos tumores ha conducido a la identificación de los distintos tipos de alteraciones genético-moleculares asociadas con su desarrollo, ha sido posible dividir los CPNM en subgrupos genéticamente definidos de acuerdo con la frecuencia de dichas alteraciones. Estas alteraciones se están convirtiendo en marcadores de utilidad en el diagnóstico y en el establecimiento del pronóstico, así como en biomarcadores predictivos de eficacia a terapias dirigidas. La selección del tratamiento basado en biomarcadores moleculares predictivos ha modificado sustancialmente el enfoque clínico de los pacientes con un CPNM y las líneas de investigación de los últimos años.

La respuesta a inhibidores tirosín quinasa (TKIs) en pacientes portadores de mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) representa uno de los mayores avances terapéuticos en el CPNM de la última década. Se estima que entre el 10-16% de los pacientes caucásicos con CPNM presentan mutación en este gen, mientras que el porcentaje en pacientes asiáticos es superior al 50%.

La identificación en el año 2007 del reordenamiento de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) se sumó al listado de biomarcadores predictivos para este tipo de cáncer. Se calcula que entre el 2-7% de los pacientes con CPNM presentan reordenamiento de este gen, siendo, al igual que en EGFR, más frecuente en pacientes con escasa o nula historia de tabaquismo.

Uno de los últimos genes descritos que presentan relación con el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón es el proto-oncogen tirosin-quinasa ROS (ROS1). Éste se encuentra translocado en aproximadamente un 2% de pacientes con CPNM; especialmente en pacientes jóvenes, no fumadores y con adenocarcinoma.

Hoy en día, estas determinaciones se consideran esenciales en la práctica clínica a la hora de decidir las opciones terapéuticas de un paciente con carcinoma de pulmón, siendo además una información relevante en el diseño de ensayos clínicos prospectivos.

1.5 SECUENCIACIÓN MASIVA DE NUEVA GENERACIÓN (NGS).

Datos recientes publicados por The Cancer Genome Atlas (TCGA) revelan que el cáncer de pulmón es uno de los más complejos desde el punto de vista genético. En los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial en la identificación de nuevos y potenciales biomarcadores predictivos de eficacia a determinados fármacos, especialmente en adenocarcinomas. Entre ellos se incluyen, además de los ya mencionados EGFR, ALK y ROS1, mutaciones en ERBB2 (HER2), BRAF, PIK3CA, AKT1, DDR2, fusiones de los genes RET y NTRK1 o la amplificación de MET y FGFR1 entre otros.

Las herramientas tradicionales, como la secuenciación de Sanger, la pirosecuenciación, los ensayos basados en PCR o la hibridación in situ de fluorescencia (FISH) han sido ampliamente usadas en la práctica clínica para la detección de alteraciones génicas. No obstante, estas aproximaciones permiten el análisis de un número reducido de genes, ya que la cantidad de muestra es limitada y el coste del estudio elevado, generándose además una demora en el diagnóstico. Asimismo, el análisis ideal de ADN debe tener en cuenta la heterogeneidad intratumoral ya que la baja sensibilidad de las técnicas tradicionales puede provocar resultados erróneos a la hora de identificar mutaciones presentes en baja frecuencia.

La secuenciación masiva de nueva generación constituye un importante avance tecnológico en la evolución de las técnicas para el diagnóstico molecular. Esta herramienta permite la detección simultánea de múltiples alteraciones en genes relacionados con el cáncer de pulmón en un único test, que puede ser realizado en un tiempo reducido y con un coste relativamente bajo. Estos estudios permiten obtener un mejor conocimiento de la patogénesis del cáncer de pulmón, mejorar el diagnóstico, seleccionar el mejor tratamiento para el paciente y predecir resistencias farmacológicas.

A pesar de la gran potencialidad de las técnicas de NGS para la caracterización genética de muestras tumorales, hasta el momento no se han desarrollado productos que incorporen paneles que permitan la secuenciación simultánea de todas las mutaciones conocidas de potencial interés para el tratamiento del paciente. Por el contrario, el mercado ofrece soluciones fragmentadas, en las que sólo parte de las mutaciones son incluidas en un panel, desaprovechando la potencialidad de la tecnología y generando procesos de atención al paciente más ineficientes. Es por ello que surge la necesidad de desarrollo de nuevas soluciones que permitan mejorar los actuales circuitos de atención al paciente con cáncer de pulmón, permitiendo seleccionar el tratamiento más adaptado a la biología de su tumor a partir de una única prueba diagnóstica inicial.

2 NATURALEZA Y DIMENSIÓN DE LAS NECESIDADES A SATISFACER

El contratista deberá diseñar, desarrollar y realizar la evaluación de funcionamiento de un test multimarcaador que permita la caracterización molecular de tumores de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS), a partir de un panel que incluya distintos tipos de alteraciones genéticas (mutaciones puntuales, translocaciones y variantes en el número de copias) que afecten a los genes asociados a cáncer de pulmón que permitan beneficiarse de una terapia personalizada.

Las distintas etapas de desarrollo del producto deberán estar guiadas y ordenadas cronológicamente según los requerimientos necesarios para la obtención del marcado CE del producto, considerando los requisitos esenciales contenidos en el RD 1662/2000 y preferentemente también los requisitos generales de seguridad y funcionamiento del reglamento (UE) 2017/746. Para ello, se deberá realizar en paralelo la planificación y ejecución del procedimiento de evaluación de conformidad como producto sanitario para diagnóstico in vitro, elaborando todo el soporte documental que sea necesario.

2.1 NECESIDAD DETECTADA

El principal objetivo del desarrollo del test es obtener en un único procedimiento la mayor cantidad posible de información molecular sobre el tumor pulmonar, de forma que:

1. Se reduzca la necesidad de re-muestrados o biopsias posteriores.
2. Se maximice el rendimiento de la muestra
3. Se reduzca el tiempo de respuesta a la hora de seleccionar el mejor tratamiento para el paciente y/o predecir resistencias farmacológicas, ya que será necesario realizar pruebas sucesivas en el tiempo.
4. Se considere la heterogeneidad tumoral en la aproximación diagnóstica y terapéutica.
5. Se disminuyan los costes de realización, al obtener la información de varios test en un único.

2.2 DESARROLLO DEL PROYECTO

2.2.1 Diseño y desarrollo del test multimarcador para secuenciación masiva de nueva generación y diseño de la ruta de evaluación de conformidad adaptada al producto

El contratista deberá desarrollar un kit comercializable que de respuesta a las necesidades clínicas detectadas, totalmente validado para su utilización en rutina, con los siguientes requisitos funcionales:

1. Permitir el análisis a partir de muestras de biopsia, valorándose también a partir de muestras citológicas.
2. Poder ser utilizado de forma rutinaria en los hospitales del Servicio Galego de Saúde, por lo que en su diseño se deberán contemplar todos los factores que faciliten su implementación, tanto técnicos como económicos:
 - el coste final de fabricación del producto deberá ser tal que permita un precio de venta en el entorno de los 150-400 euros por muestra de paciente.
 - el producto desarrollado y validado dentro del alcance del proyecto deberá ser compatible con el método de secuenciación NGS utilizado por el equipamiento instalado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Santiago, valorándose que se desarrollen y validen paralelamente versiones del kit compatibles con las restantes tecnologías de secuenciación NGS del mercado. En cualquier caso, y obligatoriamente, se deberá contemplar dentro del plan de negocio y ruta al mercado el desarrollo de las versiones del kit compatibles con las principales tecnologías del mercado.
3. Deberá diseñarse de tal forma que puedan ser añadidos marcadores al panel a medida que exista evidencia científica que determine el interés de una nueva incorporación. En este sentido, deberá recogerse el método de revalidación del panel tras la introducción de nuevas variantes (tiempos de validación y evaluación analítica, clínica y propuesta de ruta de evaluación de conformidad CE).

4. La composición de alteraciones a desarrollar en el panel será establecida durante el proceso de negociación. El licitante deberá realizar una propuesta de composición de panel que aporte valor de cara al establecimiento de una terapia personalizada, que deberá estar basada en evidencia científica y/o con el refrendo de un grupo de expertos reconocido. Durante la negociación se explorará la posibilidad y utilidad de construir un panel mixto, que incluya alteraciones con utilidad clínica demostrada y otras con evidencia no definitiva, cuyo valor dentro del panel sea meramente analítico. Se proponen para discusión las alteraciones genéticas que se recogen en la siguiente tabla:

| Mutaciones puntuales | | |
|------------------------------|---------|--------|
| AKT1 | ALK | BRAF |
| CKIT | CDKN2A | CTNNB1 |
| DDR2 | EGFR | FGFR2 |
| HER2 | HER4 | HRAS |
| KRAS | LKB1 | MAP2K1 |
| MAP2K2 | MET | MTOR |
| MYC | NRAS | NTRK1 |
| NTRK2 | NTRK3 | PI3KCA |
| PDGFR | PTEN | ROS1 |
| RET | SLC34A2 | SOX2 |
| TP53 | | |
| Genes de fusión | | |
| ALK | NTRK1 | NTRK2 |
| NTRK3 | RET | ROS1 |
| Copy number variation | | |
| FGFR1 | HER2 | MET |
| MYC | PI3KCA | SOX2 |

5. Para el desarrollo del kit el contratista deberá desarrollar las iteraciones necesarias hasta alcanzar los siguientes rendimientos:

- cantidad mínima de material de partida a utilizar de 10 ng (tanto para DNA como para RNA).
- sensibilidad analítica mínimo 95 %
- especificidad analítica mínimo 99%
- reproducibilidad analítica mínimo 95 %
- repetibilidad analítica mínimo 95 %
- límite de detección 5%

6. El protocolo de trabajo diseñado y validado deberá incluir el proceso completo desde la preparación de la muestra hasta la secuenciación, incluyendo la detección de variantes, para lo cual deberá especificarse el procedimiento o algoritmos de análisis utilizados.

7. En el proceso de validación y evaluación deberán definirse los siguientes criterios para ser incorporados en las instrucciones de utilización: criterios de aceptación de la muestra (contenido mínimo de células neoplásicas), criterios de aceptación de la extracción de DNA y/o RNA (calidad y cantidad mínima de DNA/RNA). Asimismo se deberán definir los parámetros críticos para medir la calidad de ejecución de las distintas etapas del proceso.

8. El kit sólo deberá incluir los reactivos correspondientes a la etapa de preparación de las librerías, por lo que las etapas iniciales deberán estar basadas en protocolos y reactivos estándar del mercado.

9. Deberá incluir todos los reactivos necesarios para el control de calidad interno de la técnica.

10. Deberá permitir la obtención de las librerías destinadas a secuenciación en tiempos inferiores a 20 horas.

11. Deberá presentar capacidad de análisis simultáneo de diferentes alteraciones moleculares (mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, reordenamientos y variaciones en el número de copias).

12. Deberá permitir identificación y eliminación de duplicados.

El protocolo de evaluación propuesto deberá establecer todas las variables de rendimiento adicionales precisas para la validación y demostración de conformidad CE del producto, así como sus valores objetivo y límite.

El equipo de trabajo del contratista podrá interactuar con los profesionales del Servizo Galego de Saúde durante toda la etapa de desarrollo, a fin de profundizar en los requerimientos de funcionalidad y usabilidad, como forma de optimizar el diseño.

Durante esta etapa y de forma temprana se deberá realizar el diseño y planificación de la ruta de evaluación de conformidad a desarrollar, de forma que suponga la base para las restantes etapas. Se deberán realizar los módulos documentales correspondientes a esta fase de desarrollo para su inclusión en el expediente de documentación técnica para dar respuesta a la evaluación de conformidad CE

2.2.2 Evaluación del funcionamiento: estudio de funcionamiento analítico.

Se deberá realizar una validación en material de referencia de las características de rendimiento del prototipo de kit desarrollado (y/o en su caso, muestras de paciente).

Las validaciones deberán estar basadas en un plan de evaluación definido y metodológicamente fundado, con las correspondientes autorizaciones, en caso de que sean necesarias.

El proyecto y la ejecución de esta etapa deberán dar respuesta como mínimo a las siguientes cuestiones:

1. El número de productos para la evaluación del funcionamiento fabricados y testados deberán ser suficientes para dar respuesta al plan de evaluación propuesto.

2. Deberán determinarse los materiales de referencia (estándares de referencia, líneas celulares, muestras comerciales de tejido tumoral,...) o muestras de pacientes reales -en caso de que no exista otra alternativa técnica- necesarios para demostrar los parámetros de rendimiento en relación a cada una de las variantes genéticas introducidas en el panel propuesto.
3. El número de repeticiones realizado para cada alteración genética recogida en el panel propuesto deberá ser suficiente para demostrar los parámetros de rendimiento del kit, desglosados por cada tipo de alteración genética recogida.
4. Deberán determinarse los valores de referencia para los parámetros críticos de ejecución del proceso.
5. El contenido del plan de investigación propuesto deberá adaptarse tanto en diseño como en tamaño muestral hasta que aporte la evidencia suficiente para sostener las conclusiones, sin coste adicional para la administración.
6. Deberán obtenerse todas las autorizaciones, certificaciones y respetar todos los requerimientos que normativamente correspondan a una intervención de estas características, incluyendo las correspondientes a la fabricación del producto para la evaluación del funcionamiento.
7. Paralelamente, se deberán realizar los módulos documentales correspondientes a la planificación establecida para su inclusión en el expediente de documentación técnica para dar respuesta a la evaluación de conformidad CE.

2.2.3 Adaptación del prototipo

En función de los resultados obtenidos en la fase de validación analítica, se revisará y adaptará el prototipo de kit. Se repetirá la validación las veces necesarias para garantizar los rendimientos mínimos establecidos como requisito funcional.

2.2.4 Evaluación de funcionamiento: estudio de funcionamiento clínico.

Se deberá realizar la validación clínica del producto diseñado, encaminada a definir los parámetros de rendimiento clínico del kit y que deberán estar basadas en un plan de investigación clínica con las correspondientes autorizaciones.

El plan y la ejecución de la etapa deberán dar respuesta como mínimo a las siguientes cuestiones:

1. Deberá determinarse el número de intervenciones a realizar para obtener la evidencia científica suficiente para soportar las conclusiones de la fase de validación clínica.
2. Deberán definirse los criterios adecuados de reclutamiento de pacientes.
3. Se seleccionarán variables y valores objetivo adecuadas para la demostración de la validez clínica del test, seleccionando y justificando métricas adecuadas para la exactitud, precisión, sensibilidad y/o, especificidad (p ej. VPP, VPN, coeficiente de verosimilitud,...).
4. Durante la fase de negociación se establecerán los criterios más adecuados a la evaluación clínica de las propuestas realizadas.

5. El número de productos para la evaluación del funcionamiento construidos y testados deberán ser suficientes para dar respuesta al plan de investigación propuesto, y que deberá haber sido recogido así mismo en el plan de evaluación de funcionamiento.
6. El contenido del plan de investigación propuesto deberá adaptarse tanto en diseño como en tamaño muestral hasta que aporte la evidencia suficiente para sostener las conclusiones, sin coste adicional para la administración.
7. La etapa de validación clínica será desarrollada en las instalaciones del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y contará como responsable clínico por parte del Servizo Galego de Saúde con el equipo del Servizo de Anatomía Patolóxica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Para su realización, el Servicio Galego de Saude facilitará muestras procedentes de distintos servicios de oncología del Servizo Galego de Saúde o de los distintos biobancos autorizados en la Comunidad Autónoma de Galicia que cumplan los criterios de inclusión. En el caso de que las muestras existentes no sean suficientes para el plan de evaluación clínica propuesto, el socio deberá obtener muestras clínicas de otros centros o biobancos del territorio UE, que igualmente deberán cumplir los criterios de inclusión. En cualquiera de los casos, deberá existir disponibilidad legal de uso en todo lo necesario para el proyecto, según la legislación vigente de aplicación en cada caso y en todos los estados implicados.
8. En función de los resultados obtenidos en la fase de validación en pacientes y en caso de ser necesario, se revisará y modificará el diseño del prototipo. Deberá rediseñarse y revalidarse las veces necesarias para obtener resultados aceptables de rendimiento clínico del kit propuesto.
9. Deberán obtenerse todas las autorizaciones, certificaciones y respetar todos los requerimientos que normativamente correspondan a una validación de estas características, incluyendo las correspondientes a la fabricación de los productos para la evaluación del funcionamiento. Los planes de investigación clínica deberán ser autorizados previamente por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (CAEIG).
10. Paralelamente, se deberán realizar los módulos documentales correspondientes a esta fase de desarrollo para su inclusión en el expediente de documentación técnica de solicitud de marcado CE.

Santiago de Compostela, 4 de diciembre de 2018

El director general de Asistencia Sanitarias


Jorge Aboal Viñas



14 DEC. 2018
A DIRECTORA XERAL DE
RECURSOS ECONÓMICOS


Mª Jesús Piñeiro Bello