

H2020

Horizon 2020 – GA 688878

ICT 36-2015

Pre-commercial procurement open to all areas of public interest requiring new ICT solutions



PCP Request for Tenders ASB: Annex VIII Overview of the whole ANTISUPERBUGS Innovation process

Pliegos de la CPP ASB:

Annex VIII Visión de conjunto del entero proceso de innovación de ANTI-SUPERBUGS



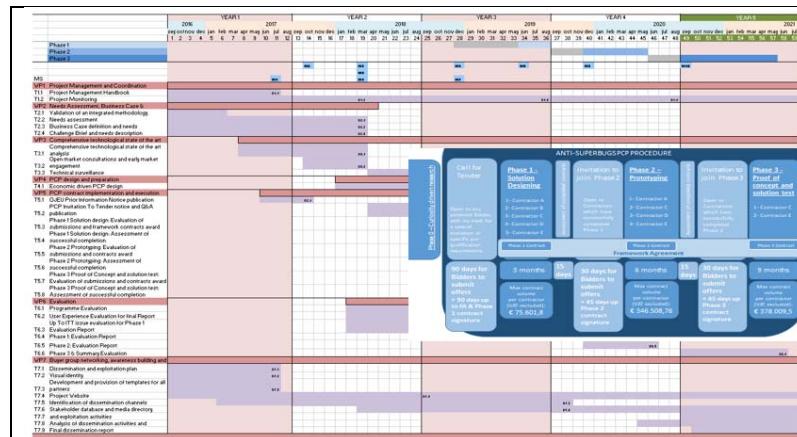
Overview of the whole ANTI-SUPERBUGS Innovation process:
from R&D to the commercialization of the technologies

Resumen de todo el proceso de innovación de ANTISUPERBUGS:

Desde la I + D hasta la comercialización de las tecnologías

ANTISUPERBUGS		
R&D PHASE (from 2019 to 2021) <i>Fase I+D</i> <i>(del 2019 al 2021)</i>	From prototype to product (2022 – 2023) <i>De prototipo a</i> <i>producto</i> <i>(2022 – 2023)</i>	COMMERCIALIZATION PHASE (from 2022/2023 on) <i>Fase de comercialización</i> <i>(A partir del 2022/2023)</i>
<p>Project co-funded by the EC Pre-commercial procurement definition, procedure and contracts <i>Proyecto co-financiado por la CE</i> <i>Definición, procedimiento y contratos de compra precomercial</i></p>	<p>ANTI-SUPERBUGS technology providers will need to go through all the certification processes necessary for the commercialization</p> <p>If satisfied with the outcomes of the R&D Phase,</p>	<p>Public Procurement of Innovation procedure and contract <i>Contratación Pública de Innovación</i> <i>procedimiento y contrato</i></p> <p>Current project buyers can launch the call for tender either in consortium (adding as well new buyers if considered appropriate) or individually In case of a joint procurement the contracts are then signed by each procurer with the awarded entity</p>





ANTISUPERBUGS
buyers will
prepare the
Public
Procurement of
Innovation
procedure and
will issue the
corresponding
call for tender

ANTISUPERBUGS products will need to comply with EC regulations to be selected

One or more buyers will require the specification ASB-PERF-022a as MUST HAVE:

ASB-PERF-022a: ASB ICT Solution MUST comprise technologies/products/platforms/systems/developments capable to assess the risks of infection after having processed all the ASB inserted/updated information of the Electronic Health Records inpatients together with data as all the inpatients histories (any previous infection, the referring health care/social care centre (if any), previous hospitalizations (if any), etc.), the geolocalised area history, the staff indication-relation compliancy (if any), etc. selected after having analysed the State of the Art and taken into consideration the overall system requirements, clinical insights for the relevant clinical processes/clinical situations (referring to, as example, the hygiene-protocols and the detection-necessities of clinical staff) and *Annex VII to the Request for Tender: Overview of the whole ANTI SUPERBUGS Innovation process.*

Buyer Short Name/ Nombre corto del comprador	Country/ País	<p>(a) Contribution from participant's own resources to the part of the PCP subcontracting costs cofunded by Horizon 2020 [€] (min d*30%) <i>/(a) Contribución de los recursos propios del participante a la parte de los costos de subcontratación del PCP cofinanciados por Horizonte 2020 [€]</i></p>	<p>(b) EU Contribution from Horizon 2020 [€] (max d*70%) <i>/(b) Contribución de la UE a partir de Horizonte 2020 [€] (max d * 70%)</i></p>	<p>(d) Minimum total jointly committed budget for payment of the PCP subcontracts = Maximum amount of subcontracting costs that can be eligible for cofunding by Horizon 2020 [€] <i>(a + b)</i> <i>/(d) Presupuesto total comprometido conjuntamente para el pago de los</i></p>	<p>In case of prospective commercial procurements, some of the Buyers could require the could require having the clinical evaluations</p>	<p>One or more buyers will require to have gone through a full clinical validation process as a requirement to be awarded with the contract (an example of a full clinical validation process follows). Such full clinical validation should be comprehensive of all MUST HAVE ASB functionalities, requirements and specifications (including ASB-PERF-022a).</p>
---	------------------	---	--	---	---	--

Page 3 of 24
Version 4.0



				<i>(min d * 30%)</i>			
					<i>subcontratos de PCP = Importe máximo de los costos de subcontratación que pueden ser elegibles para el cofinanciamiento para Horizonte 2020 [€] (a + b)</i>		
ICO	ES	359.147,63	838.011,13	1.197.158,76	completed to demonstrate that the intervention is effective	As example the numbers of years for the contracts could be 4.	
UKA	DE	29.992,89	69.983,41	99.976,30	ANTISUPERBUGS buyers can look for funding opportunities if considered appropriate	Net Present Value of initial investment will depend on ANTISUPERBUGS product price, contractual relationship between buyers and awardees (e.g.: consumable price (if any), maintenance price (if any), payments linked to outcomes) and change management costs (e.g.: cost of the initial set up and training (if any), new clinical workflow implies new costs (if any))	
STH	UK	29.992,89	69.983,41	99.976,30			
PAT	IT	239.943,12	559.867,28	799.810,40			
HELIOS	DE	299.928,75	699.833,75	999.762,50			
FMT	ES	74.982,23	174.958,53	249.940,75			
Total		1.033.987,50	2.412.637,50	3.446.625,00			



	<p>comerciales, algunos de los Compradores podrían requerir que se completen las evaluaciones clínicas para demostrar que la intervención es efectiva.</p> <p>Los compradores de ANTI-SUPERBUGS pueden buscar oportunidades de financiamiento si lo consideran apropiado</p>	<p>Uno o más compradores requerirán haber pasado por un proceso completo de validación clínica para ser adjudicatarios del contrato (a continuación, se presenta un ejemplo de un proceso completo de validación clínica). Dicha validación clínica completa debe comprender todas las funcionalidades, los requisitos y las especificaciones obligatorios de ASB (incluido el ASB-PERF-022a).</p> <p>Como ejemplo el número de años para los contratos podría ser 4.</p> <p>El valor actual neto de la inversión inicial dependerá del precio del producto de ANTISUPERBUGS, la relación contractual entre compradores y adjudicatarios (por ejemplo, precio de consumo (si corresponde), precio de mantenimiento (si corresponde), pagos vinculados a los resultados) y costos de administración del cambio (por ejemplo, costo de la configuración inicial y la capacitación (si corresponde), el nuevo flujo de trabajo clínico implica nuevos costos (si corresponde)</p>
--	--	--

Investment of the three major ANTI-SUPEBUGS BUYERS

Inversión de los tres principales compradores ANTI-SUPEBUGS

	TOT INVESTMENT from 2019 to 2021 <i>/TOT INVERSIÓN Del 2019 al 2021</i>	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
ICO-VINCat	359147,63	119715,88	119715,88	119715,88	Industrialization of the prototypes PPI Call For Tender		PPI contract/ <i>Contracto PPI</i>			
PAT	239943,12	79981,04	79981,04	79981,04			PPI contract/ <i>Contracto PPI</i>			
HELIOS	299928,75	99976,25	99976,25	99976,25	Industrialización de los prototipos Pliegos PPI		PPI contract/ <i>Contracto PPI</i>			



Representation of the projection of yearly losses/ceasing costs and expectation of their potential savings/reductions in the case of the three major ANTI_SUEBUGS BUYERS and thanks to the provision of ASB ICT Solution

– Worst case Scenario

(based on number of cases of Clostridium Difficile, Klebsiella Pneumoniae and MRSA)

(Representación de la proyección de pérdidas anuales / costos de cese y expectativa de sus posibles ahorros / reducciones en el caso de los tres principales COMPRADORES ANTI_SUEBUGS y gracias a la provisión de la Solución de TIC de ASB - Peor de los casos - (basado en el número de casos de Clostridium Difficile, Klebsiella Pneumoniae y MRSA))

		2019	2020	2021	2022	2023	2024	Loss/cost reduction rate			
								-25%	-50%	-70%	-100%
ICO-VINCat	Approximated total income loss per year related to impact on potential admissions loss due to the relevant MDROs	Pérdida total aproximada de ingresos por año relacionada con el impacto en la pérdida potencial de admisiones debido a los MDRO relevantes	36408791,25	36408791	36408791	36408791	36408791	27306593	13653297	4095988,988	
	Difference of total income loss: year _n -year _{n-1}	Diferencia de la pérdida total de ingresos: año _n -año _{n-1}	0	0	0	0	-9102198	-13653297	-9557307,64	4095989	
	Difference of total income loss: year ₂₀₂₇ -year ₂₀₂₃	Diferencia de la pérdida total de ingresos: año ₂₀₂₇ -año ₂₀₂₃									-36408791
PAT	Total ceasing costs per year of the no. of extension of the LOS compared to average LOS/patient	Costos totales de cese por año del no. de extensión de la LOS en comparación con la media de LOS / paciente	170456,93	170456,9	170456,9	170456,9	170456,9	127842,68	63921,34	19176,40125	0
	Difference of total costs: year _n -year _{n-1}	Diferencia de costes totales: año _n -año _{n-1}	0	0	0	0	-42614,23	-63921,34	-44744,9363	19176,401	
	Difference of total costs: year ₂₀₂₇ -year ₂₀₂₃	Diferencia de costes totales: año ₂₀₂₇ -año ₂₀₂₃									-170456,9
HELIOS	Total ceasing costs per year of the no. of cases that represent a significant extension of the LOS compared	Costos totales de cese por año del no. de casos que representan una extensión significativa del LOS en comparación con el LOS reembolsado por el asegurador	5286105	5286105	5286105	5286105	5286105	3964578,8	1982289	594686,8125	0



to the LOS reimbursed
by the insurer

Difference of total costs year _n -year _{n-1}	<i>Diferencia de costes totales: año_n-año_{n-1}</i>	0	0	0	-1321526	-1982289	-1387602,56	-	594686,81
Difference of total cost: year ₂₀₂₇ -year ₂₀₂₃	<i>Diferencia de costes totales: año2027- año2023</i>							-5286105	



Representation of the projection of yearly losses/ceasing costs and expectation of their potential savings/reductions in the case of the three major ANTI_SUEBUGS BUYERS and thanks to the provision of ASB ICT Solution

– Best case scenario

(based on number of cases of Clostridium Difficile, Klebsiella Pneumoniae and MRSA)

(Representación de la proyección de pérdidas anuales / costos de cese y expectativa de sus posibles ahorros / reducciones en el caso de los tres principales COMPRADORES ANTI_SUEBUGS y gracias a la provisión de la Solución de TIC de ASB - Mejor de los casos - (basado en el número de casos de Clostridium Difficile, Klebsiella Pneumoniae y MRSA))

		2019	2020	2021	2022	2023	Loss/cost reduction rate Tasa de reducción de pérdida / costo			
							-50%	-100%	-100%	-100%
ICO-VINCAT	Approximated total income loss per year related to impact on potential admissions loss due to most relevant MDROs	Pérdida total aproximada de ingresos por año relacionada con el impacto en la pérdida potencial de admissions debido a los MDRO relevantes Diferencia de la pérdida total de ingresos: año _n -año _{n-1}	36408791,25 1	3640879 1	3640879 1	3640879 1	3640879 1	18204396 0	0 0	0 0
	Difference of total income loss: year _n -year _{n-1}	Diferencia de la pérdida total de ingresos: año _n -año _{n-1}	0	0	0	0	-18204396 18204396	- 0	0 0	
	Difference of total income loss: year ₂₀₂₅ -year ₂₀₂₃	Diferencia de la pérdida total de ingresos: año ₂₀₂₇ -año ₂₀₂₃						- 36408791		
PAT	Total costs per year of the no. of extension of the LOS compared to average LOS/patient	Costos totales de cese por año del no. de extensión de la LOS en comparación con la media de LOS / paciente	170456,93	170456,9	170456,9	170456,9	170456,9 85228,45	0 0	0 0	0 0
	Difference of total costs: year _n -year _{n-1}	Diferencia de costes totales: año _n -año _{n-1}	0	0	0	0	-85228,45 -85228,45	0 0	0 0	
	Difference of total cost: year ₂₀₂₅ -year ₂₀₂₃	Diferencia de costes totales: año ₂₀₂₇ -año ₂₀₂₃					-170456,9			



HELIOS	Total costs per year of the no. of cases that represent a significant extension of the LOS compared to the LOS reimbursed by the insurer	<i>Costos totales de cese por año del no. de casos que representan una extensión significativa del LOS en comparación con el LOS reembolsado por el asegurador</i>	5286105	5286105	5286105	5286105	5286105	2643052,5	0	0	0
	Difference of total costs: $\text{year}_n - \text{year}_{n-1}$	<i>Diferencia de costes totales: $año_n - año_{n-1}$</i>	0	0	0	0	-2643053	-2643053	0	0	
	Difference of total cost:: $\text{year}_{2025} - \text{year}_{2023}$	<i>Diferencia de costes totales: $año2027 - año2023$</i>						-5286105			

**Example of full validation process that could be required to the bidders to be selected to
ANTISUPERBUGS PPI**

Ejemplo de proceso de validación completo que se podría requerir a los licitadores para que se seleccionen a ANTISUPERBUGS PPI

(tabla en castellano a continuación de la de inglés)

Testing in clinical setting to be performed in 2022 - 2023	
Title	Evaluation of ASB ICT Solution at patients with suspected bacterial infections with <i>C. difficile</i> and either multidrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>, including carbapenemase-producing isolates and/or MRSA
Objective	Clinical evaluation of ASB with regard to clinical-, User experience- and technical- indicators
Prerequisites	<ul style="list-style-type: none"> • User experience indicators and technical indicators sufficiently proved (positive results from the Pre-commercial procurement procedure) • Clinical evaluation locations and number of devices: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spain: <ul style="list-style-type: none"> - clinical study to be performed at different hospitals of Catalonia - ASB ICT Solution with its total technical components, the overall MUST HAVE requirements/functionalities and the NICE TO HAVE requirements/functionalities the provider implemented ○ Italy: <ul style="list-style-type: none"> - clinical study to be performed at different hospitals of PAT - ASB ICT Solution with its total technical components, the overall MUST HAVE requirements/functionalities and the NICE TO HAVE requirements/functionalities the provider implemented ○ Germany: <ul style="list-style-type: none"> - clinical study to be performed at 6 specific pilot hospitals of Helios - ASB ICT Solution with its total technical components, the overall MUST HAVE requirements/functionalities, including the necessary alert system based on patients health conditions, patients history, the geolocalised area history and the staff indication-relation compliancy + necessary further compounds for hygiene compliance and reaction + software-platform which is an interface and solution to the hygiene software used in the clinics which

	<p>allows indication related monitoring of hand hygiene actions + all the NICE TO HAVE requirements/functionalities the provider implemented</p> <ul style="list-style-type: none"> • To be finalized before study start: <ul style="list-style-type: none"> ○ Application ethical committees / competent national / local authorities (including study protocol, patient informed consent etc.) ○ Competent national / local authorities (93/42/EWG; Medical Device Directive MDD) – please keep in mind: time needed for applications to national authorities and institutional review boards ○ Study registration (national databases)
Design	<p>Due to the fact the innovative ASB tool has not clinically evaluated at the patient at the end of the pre-commercial procurement and is not CE /FDA approved, Phase IIIa (in vivo / at the patient evaluation without influencing antibiotic treatment decision) is mandatory from an ethical point of view. In addition, rather to support the suppliers that in future the new ASB tool will be bought by the clinics/diagnostic institutions – therefore evidence-based data/economic and quality impact demonstrated by objective results are of need</p> <p>Phase IIIa (confirmatory study, complete fulfilment mandatory) Prospective in-vivo (at-the-patient) evaluation of relevant diagnostic measures (e.g. sensitivity, specificity, ROC) for the novel techniques in comparison to the standard diagnostic tools used in clinical routine (MRSA: nasopharyngeal swabs and blood culture, C. difficile: stool samples, Klebsiella: rectal swabs) without influencing treatment decisions. Phase IIIa is intended to assess the generalizability of in-vitro-results (phase II results) in an in-vivo setting as prerequisite for phase IIIb.</p> <p><u>Output:</u> Novel diagnostic tool works as good as the standard diagnostic tool but delivers results 24-48 hours earlier than the standard diagnostic tool</p> <p>Phase IIIb (descriptive, hypothesis-generating study, supplier teams shall go forward as far as possible) Prospective study implementing the novel diagnostic tools in daily clinical routine (including antibiotic treatment decision) in comparison with a historical patient cohort (pre-post design)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnosis of suspected cases of selected bacterial infections (C. difficile and either multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae, including carbapenemase-producing isolates and/or MRSA) with ASB tool

	<ul style="list-style-type: none"> Control: Historical cohort of patients with bacterial infections with (<i>C. difficile</i> and either multidrug-resistant <i>Klebsiella</i>, including carbapenemase-producing isolates and/or MRSA) <p><u>Output:</u> Trends for several endpoints with economic impact allowing a financial prognosis as a basis for further, confirmatory studies proving specific hypothesis (e.g. length of hospital stay)</p>
Inclusion criteria	<p>Phase IIIa / IIIb: Patients with suspected infection with (<i>C. difficile</i> and either multidrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>, including carbapenemase-producing isolates and/or MRSA). Furthermore, MRSA as pathogen has to be considered in a separate manner (colonization, bacteraemia)</p>
Exclusion criteria	<p>Phase IIIa / IIIb: Lacking informed consent for study participation</p>
Sample size	<p>Phase IIIa: The sample size will be calculated taking into consideration that patients with infection and non-infection will be needed respectively, to show that the sensitivity (resp. specificity) is not smaller than given % (given the assumption that the true sensitivity (resp. specificity) is given percentage and according to specified power and alpha values (number of devices * number of pathogens * 2 (separate testing of sensitivity and specificity)), one-sided test)). Patients have to be recruited in both groups (infection and non-infection) for each pathogen and each device until the sample size is reached in the smallest group.</p> <p>Phase IIIb: Based on the hospitals where the clinical evaluation will be carried out, as a starting point the sample size calculations will be made (according to given power value, two-sided test) assuming that the use of the device will lead to a reduction of one day. Furthermore, alpha adjustment will be made taking into account an anticipated number of devices and the number of pathogens in the study (according to given alpha value).</p> <p>Data to be analyzed</p> <p>i.) <i>Clostridium difficile</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mean hospital duration (2021) in days - Estimated hospital duration interventional group in days - Standard deviation (2021, assumption for the prospective study) in days - Sample size: n (prospective study: n1; historical control group: n2)

	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalence of C.d. in C.d. suspected patients in % - Number of patients with suspected infection to identify n1 infected patients prospectively <p>ii.) Klebsiella</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mean hospital duration (2021) in days - Estimated hospital duration interventional group in days - Standard deviation (2021, assumption for the prospective study) in days - Sample size: n (prospective study: n1; historical control group: n2) - Prevalence of Klebsiella in Klebsiella suspected patients in % - Number of patients with suspected infection to identify n1 infected patients prospectively <p>iii.) MRSA colonization:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mean hospital duration (2021) in days - Estimated hospital duration interventional group in days - Standard deviation (2021, assumption for the prospective study) in days - Sample size: n (prospective study: n1; historical control group: n2) - Prevalence of MRSA in MRSA suspected cases in % - Number of patients with suspected infection to identify n1 patients prospectively
Primary Outcome	<p>Phase IIIa</p> <p>Sensitivity, specificity (ROC curve)</p> <p>Phase IIIb</p> <p>Length of hospital stay [days]</p> <p>Difference between prospective interventional and historic control group</p> <p>Stratification by sex, age groups, comorbidities</p> <p>Adjustment for sex, age groups, comorbidities, changes over time in hospital lengths</p> <p>Due to the large sample size, a descriptive study only or a different primary endpoint and conduct separate analysis should be conducted</p>
Secondary Outcomes	All of the following outcomes have to be analysed at all sites in all countries

	<p>Clinical indicators:</p> <p>Technical indicators (refer to ANTI-SUPERBUGS Pre Commercial Procedure Challenge Brief for their definition):</p> <ul style="list-style-type: none">○ ASB-INDI-001: Minimum turn-around time of test (task time) (<i>in seconds</i>)○ ASB-INDI-002: Maximum relative sensitivity (%)○ ASB-INDI-003: Maximum relative specificity (%)○ ASB-INDI-004: Maximum distance of detection (<i>in centimetres</i>) <i>with more than or equal to 50% of relative accuracy</i>○ ASB-INDI-005: Maximum relative accuracy (%) <p>Compliance indicator:</p> <ul style="list-style-type: none">○ ASB-INDI-006: Compliance with the specifications and requirements for the ANTI-SUPERBUGS ICT Solution <p>Cost Effectiveness Indicators:</p> <ul style="list-style-type: none">○ ASB-INDI-007: Cost-effectiveness analysis should include (<i>depending on whether the Buyer is able to measure them</i>):<ul style="list-style-type: none">○ ASB-INDI-007-001: Length of Stay of target microorganisms-infected patients○ ASB-INDI-007-002: Period between ‘detection of target microorganisms at the patient admission’ and the ‘consultation of a medical specialist’ (infectiologist, in this case).
--	--

	<ul style="list-style-type: none">○ ASB-INDI-007-003: Period between 'detection of target microorganisms at the patient' to 'treatment'○ ASB-INDI-007-004: Period between 'detection of target microorganisms at the patient' to 'treatment-adjustment'○ ASB-INDI-007-005: Period between 'detection of target microorganisms at the patient' to 'patient discharge'○ ASB-INDI-007-006: Time between 'detection of the target microorganisms at the patient' and 'alert message received by the HIS/LIS/electronic hygiene control systems and indication-relation control systems'○ ASB-INDI-007-007: Number of cases due to target microorganisms-infected patients○ ASB-INDI-007-008: Number of cases of target microorganisms-infected patients with reshospitalization within 28 days due to a reinfection from the target microorganism.○ ASB-INDI-007-009: Transmission rate of target microorganisms○ ASB-INDI-007-010: Eradication rate of target microorganisms○ ASB-INDI-007-011: Patient prognosis due to target microorganism infection○ ASB-INDI-007-012: the structural cost of the clinical validation,○ ASB-INDI-007-013: the ASB VOC detector operating life costs and the forecasted ASB ICT Solution pricing model○ ASB-INDI-007-014: Overall cost of hospital stay per patient/day (either all units or selected depending on Phase 3 plan)○ ASB-INDI-007-015: Overall cost of hospital stay per target microorganisms-infected patient/day○ ASB-INDI-007-016: Cost of antibiotics consumption in case of target microorganisms-infected patient○ ASB-INDI-007-017: Cost of disinfecting products usage for hand hygiene
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ○ ASB-INDI-007-018: Cost of microbiology test(s) related to current infection-surveillance practice <p>User experience indicators</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ASB-INDI-008: Level of pilot sites patients' acceptability of ASB technology ○ ASB-INDI-009: Level of satisfaction of pilot sites HCWs ○ ASB-INDI-010: Level of satisfaction of pilot sites lab professionals ○ ASB-INDI-011: Level of satisfaction of pilot sites ICT and maintenance professionals <p>Business indicators</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ASB-INDI-012: Level of attractiveness of suppliers business model for the Buyers
Tasks / Costs by supplier	<p>For example (without any claim to completeness):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Checking formal requirements for approval of medical devices (pre commercial procurement) • Instruction how to use the medical device to all responsible persons / pre-study visit • Excellent management and support of tasks performed in the clinics and laboratories for technical parts or technical parts influencing medical issues • declaration of pre-existing rights • costs for e-CRF design and full data analysis as well as statistical analysis • Sponsoring the clinical study • Supporting all relevant information for analysing study indicators (appropriate, digitalized, individual data) • Contributions for statistical analysis

	<ul style="list-style-type: none"> • Economic analysis and validation of business model • Further development of ASB tool during usage and testing in clinical setting: building up a rising database including all relevant data, further development of correlation analysis and further development of several mixed-pathogens detected and analyzed by the ASB tool, further Software development and ASB statistic, working on further development towards automatization and system integration as pre-series-production prototype to enable best possible preparation of PCP going to PPI.
Milestones	<p>M1: Prerequisites, declaration of pre-existing rights done and submitted</p> <p>M2: Initiation visits in all clinical evaluation sites done and submitted</p> <p>M3: First patient in</p> <p>M4: Last patient out</p> <p>M5: statistical analysis done and submitted</p> <p>M6: final report done and submitted</p> <p>M7: concept for next steps towards approval as medical product and PPI</p>
Output	<ul style="list-style-type: none"> • Assessment of the clinical usability and effectiveness of using ASB in a hospital setting in patients with selected pathogens (see above) • The limited set of first products of the ASB prototypes passed through the Clinical Evaluation tests • basis for decision making for future procurement of consortium procuring entities (and going for the next steps of PPI) • basis for future business model <p><u>Output IIIa:</u> Novel diagnostic tool works as good as the standard diagnostic tool but delivers results 24-48 hours earlier than the standard diagnostic tool</p> <p><u>Output IIIb:</u> Trends for several endpoints with economic impact allowing a financial prognosis as a basis for further, confirmatory studies proving specific hypothesis (e.g. length of hospital stay)</p>
Hypothesis	<p>IIIa: Novel diagnostic technique is comparable to the standard diagnostic tool (gold standard; proved by a non-inferiority design)</p> <p>III b: Trend for an improvement of several endpoints (descriptive analysis only, hypothesis generating for further evaluation in future studies/PPI)</p>

Ensayo en entorno clínico que se realizará en el periodo 2022-2023	
Título	Evaluación de la solución TIC de ASB en pacientes con sospecha de infecciones bacterianas por <i>C. difficile</i> y por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a múltiples fármacos, incluidos los aislados productores de carbapenemasa, y/o MRSA
Objetivo	Evaluación clínica de ASB con respecto a los indicadores clínicos, de experiencia del usuario y técnicos
Requisitos previos	<ul style="list-style-type: none"> • Indicadores de experiencia de usuario e indicadores técnicos suficientemente probados (resultados positivos en el procedimiento de contratación pre-comercial) • Centros de evaluación clínica y número de dispositivos: <ul style="list-style-type: none"> ○ España: <ul style="list-style-type: none"> - estudio clínico que se realizará en diferentes hospitales de Cataluña - La solución TIC de ASB con todos sus componentes técnicos, los requisitos/las prestaciones generales OBLIGATORIAS y los requisitos/prestaciones DESEABLES que el proveedor haya implementado ○ Italia: <ul style="list-style-type: none"> - estudio clínico que se realizará en diferentes hospitales de Cataluña - La solución TIC de ASB con todos sus componentes técnicos, los requisitos/prestaciones generales OBLIGATORIAS y los requisitos/prestaciones DESEABLES que el proveedor haya implementado ○ Alemania: <ul style="list-style-type: none"> - estudio clínico que se realizará en seis hospitales piloto específicos de Helios - La solución TIC de ASB con todos sus componentes técnicos, los requisitos/prestaciones generales OBLIGATORIAS, incluyendo el sistema de alerta basado en las condiciones de salud de los pacientes, la historia clínica de los pacientes, la historia de la zona geolocalizada y el cumplimiento del personal respecto a las indicaciones-relaciones, más los compuestos orgánicos adicionales necesarios para el cumplimiento de las normas de higiene y las consecuentes reacciones, la plataforma de software que actúa como interfaz y solución para el software de higiene utilizado en las clínicas y que permite monitorizar las acciones de higiene de las manos respecto a las indicaciones, y todos los requisitos/prestaciones DESEABLES que el proveedor haya implementado • Pendiente de finalizar antes del inicio del estudio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Solicitud a los comités de ética y a las autoridades competentes nacionales/locales (incluido el protocolo del estudio, el consentimiento informado de los pacientes, etc.) ○ En el caso de las autoridades nacionales/locales competentes (Directiva 93/42/CEE, relativa a los productos sanitarios, también denominada MDD): debe tenerse en cuenta el tiempo necesario para las solicitudes ante las autoridades nacionales y los comités éticos de investigación clínica ○ Registro del estudio (bases de datos nacionales)
Diseño	<p>Teniendo en cuenta que, al final de la contratación pre-comercial, la solución innovadora ASB no se ha evaluado clínicamente con pacientes y no está autorizada por la CE ni por la FDA, la fase IIIa (evaluación <i>in vivo</i>/con pacientes sin influir en la decisión de tratamiento con antibióticos) es obligatoria desde un punto de vista ético. Además, como soporte para los proveedores que en el futuro venderán la nueva herramienta ASB a las instituciones clínicas/de diagnóstico, se necesitan datos basados en evidencias, sobre el impacto económico y en la calidad respaldados por resultados objetivos.</p> <p>Fase IIIa (estudio confirmatorio de cumplimiento obligatorio)</p>

	<p><i>Evaluación prospectiva in vivo (en el paciente) de las medidas diagnósticas relevantes (por ejemplo, sensibilidad, especificidad, ROC) para las nuevas técnicas en comparación con las herramientas de diagnóstico estándar utilizadas en la práctica clínica habitual (MRSA: frotis nasofaríngeos y hemocultivo; C. difficile: muestras fecales; Klebsiella: frotis rectales) sin influir en las decisiones de tratamiento. La fase IIIa está destinada a evaluar la posibilidad de generalizar los resultados in vitro (resultados de la fase II) en un entorno in vivo como requisito previo para la fase IIIb.</i></p> <p><i>Resultado:</i> La nueva herramienta de diagnóstico funciona igual de bien que la herramienta de diagnóstico estándar, pero ofrece los resultados 24-48 horas antes que esta.</p> <p><i>Fase IIIb (estudio descriptivo, estudio de generación de hipótesis; los equipos de proveedores avanzarán tanto como sea posible). Estudio prospectivo que implementa las nuevas herramientas de diagnóstico en la práctica clínica diaria (incluida la decisión de tratamiento con antibióticos) en comparación con una cohorte histórica de pacientes (diseño pre-post).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Intervención:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Diagnóstico de casos con sospecha de presentar las infecciones bacterianas seleccionadas (por C. difficile y por Klebsiella pneumoniae resistente a múltiples fármacos, incluidos los aislados productores de carbapenemasa, y/o MRSA) con la herramienta ASB.</i> • <i>Control: Cohorte histórica de pacientes con infecciones bacterianas por C. difficile y por Klebsiella resistente a múltiples fármacos, incluidos los aislados productores de carbapenemasa, y/o MRSA.</i> <p><i>Resultado:</i> el curso de varios criterios de valoración con impacto económico que permiten un pronóstico económico como base para estudios confirmatorios adicionales que demuestren hipótesis específicas (por ejemplo, la duración de la hospitalización).</p>
Criterios de inclusión	<p><i>Fase IIIa/IIIb:</i> Pacientes con sospecha de infección por C. difficile y por Klebsiella pneumoniae resistente a múltiples fármacos, incluidos los aislados productores de carbapenemasa, y/o MRSA. Además, MRSA como patógeno debe considerarse de una manera separada (colonización, bacteriemia).</p>
Criterios de exclusión	<p><i>Fase IIIa/IIIb:</i> Falta de consentimiento informado para la participación en el estudio.</p>
Tamaño de la muestra	<p><i>Fase IIIa:</i> El tamaño de la muestra se calculará teniendo en cuenta que se necesitarán pacientes con infección y sin infección, respectivamente, para demostrar que la sensibilidad (resp. la especificidad) no es inferior al porcentaje dado, con el supuesto de que la sensibilidad verdadera (resp. la especificidad) es el porcentaje dado y de acuerdo con los valores de potencia y alfa especificados (número de dispositivos x número de patógenos x 2, con pruebas de sensibilidad y especificidad separadas; prueba unilateral). Se reclutarán pacientes en ambos grupos (con infección y sin infección) para cada patógeno y para cada dispositivo hasta que se alcance el tamaño de la muestra en el grupo más pequeño.</p> <p><i>Fase IIIb:</i> En función de los hospitales en los que se lleve a cabo la evaluación clínica, como punto de partida los cálculos del tamaño de la muestra se realizarán (según el valor de potencia dado, con prueba bilateral) suponiendo que el uso del dispositivo producirá una</p>

	<p>reducción de un día. Además, el ajuste de alfa se efectuará teniendo en cuenta el número previsto de dispositivos y el número de patógenos del estudio (según el valor de alfa dado).</p> <p><i>Datos que se analizarán</i></p> <p>i.) <i>Clostridium difficile</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Duración media de la hospitalización (2021), en días. - Duración estimada de la hospitalización del grupo de intervención, en días. - Desviación estándar (2021, supuesto para el estudio prospectivo), en días. - Tamaño de la muestra: n (estudio prospectivo: n1; grupo de control histórico: n2). - Prevalencia de <i>C. diff.</i> en pacientes con sospecha de infección por <i>C. diff.</i>, en porcentaje. - Número de pacientes con sospecha de infección para identificar prospectivamente a n1 pacientes infectados. <p>ii.) <i>Klebsiella</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Duración media de la hospitalización (2021), en días. - Duración estimada de la hospitalización del grupo de intervención, en días. - Desviación estándar (2021, supuesto para el estudio prospectivo), en días. - Tamaño de la muestra: n (estudio prospectivo: n1; grupo de control histórico: n2). - Prevalencia de <i>Klebsiella</i> en pacientes con sospecha de infección por <i>Klebsiella</i>, en porcentaje. - Número de pacientes con sospecha de infección para identificar prospectivamente a n1 pacientes infectados. <p>iii.) <i>Colonización por MRSA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Duración media de la hospitalización (2021), en días. - Duración estimada de la hospitalización del grupo de intervención, en días. - Desviación estándar (2021, supuesto para el estudio prospectivo), en días. - Tamaño de la muestra: n (estudio prospectivo: n1; grupo de control histórico: n2). - Prevalencia de <i>MRSA</i> en casos con sospecha de infección por <i>MRSA</i>, en porcentaje. - Número de pacientes con sospecha de infección para identificar prospectivamente a n1 pacientes.
<i>Resultado principal</i>	<p><i>Fase IIIa</i> <i>Sensibilidad, especificidad (curva ROC)</i></p> <p><i>Fase IIIb</i> <i>Duración de la hospitalización (días)</i> <i>Diferencia entre el grupo de intervención prospectivo y el grupo histórico de control</i> <i>Estratificación por sexo, grupos de edad y comorbilidades</i> <i>Ajuste por sexo, grupos de edad, comorbilidades y cambios a lo largo del tiempo de la duración de la hospitalización</i></p> <p><i>Debido al gran tamaño de la muestra, debe realizarse solo un estudio descriptivo o usar un criterio principal de valoración diferente y llevar a cabo un análisis separado.</i></p>

Resultados secundarios	<p><i>Todos los resultados siguientes deben analizarse en todos los centros de todos los países.</i></p> <p><i>Indicadores clínicos:</i></p> <p><i>Indicadores técnicos (para su definición, véase el informe ejecutivo del procedimiento pre-comercial de ANTI-SUPERBUGS):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ASB-INDI-001: Duración mínima de la prueba (duración de la tarea) (en segundos) ○ ASB-INDI-002: Sensibilidad relativa máxima (%) ○ ASB-INDI-003: Especificidad relativa máxima (%) ○ ASB-INDI-004: Distancia máxima de detección (en centímetros) con una precisión relativa igual o superior al 50 % ○ ASB-INDI-005: Precisión relativa máxima (%) <p><i>Indicador de cumplimiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ASB-INDI-006: Cumplimiento de las especificaciones y requisitos de la solución TIC ANTI-SUPERBUGS <p><i>Indicadores de eficacia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ASB-INDI-007: El análisis de la eficacia debe incluir (según si el comprador puede medirlos o no): <ul style="list-style-type: none"> ○ ASB-INDI-007-001: Duración de la hospitalización de pacientes infectados por los microorganismos estudiados ○ ASB-INDI-007-002: Período entre la “detección de los microorganismos estudiados en el momento del ingreso del paciente” y la “consulta a un médico especialista” (en este caso, un infectólogo) ○ ASB-INDI-007-003: Período entre la “detección de los microorganismos estudiados en el paciente” y el “inicio del tratamiento” ○ ASB-INDI-007-004: Período entre la “detección de los microorganismos estudiados en el paciente” y el “ajuste del tratamiento” ○ ASB-INDI-007-005: Período entre la “detección de los microorganismos estudiados en el paciente” y el “alta del paciente” ○ ASB-INDI-007-006: Tiempo transcurrido entre la “detección de los microorganismos estudiados en el paciente” y el “mensaje de alerta recibido por el HIS, el LIS o los sistemas electrónicos de control de la higiene y sistemas de control relativos a la indicación”
-------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none">○ ASB-INDI-007-007: Número de casos debidos a pacientes infectados por microorganismos estudiados○ ASB-INDI-007-008: Número de casos de pacientes infectados por microorganismos estudiados con rehospitalización en un plazo de 28 días debido a una reinfección por el microorganismo estudiado○ ASB-INDI-007-009: Tasa de transmisión de los microorganismos estudiados○ ASB-INDI-007-010: Tasa de erradicación de los microorganismos estudiados○ ASB-INDI-007-011: Pronóstico del paciente debido a infección por un microorganismo estudiado○ ASB-INDI-007-012: Coste estructural de la validación clínica○ ASB-INDI-007-013: Costes de la vida útil del detector de COV de ASB y modelo de precios previsto de la solución TIC ASB○ ASB-INDI-007-014: Coste total de la hospitalización por paciente y día (en todas las unidades o bien en unidades seleccionadas, según la planificación de la fase 3)○ ASB-INDI-007-015: Coste total de la hospitalización por paciente infectado por microorganismos estudiados y día○ ASB-INDI-007-016: Coste del consumo de antibióticos en el caso de pacientes infectados por microorganismos estudiados○ ASB-INDI-007-017: Coste del uso de productos desinfectantes para la higiene de las manos○ ASB-INDI-007-018: Coste de la(s) prueba(s) de microbiología relacionada(s) con la práctica actual de vigilancia de infecciones
	<p><i>Indicadores de experiencia del usuario</i></p> <ul style="list-style-type: none">○ ASB-INDI-008: Nivel de aceptabilidad de los pacientes de los centros piloto respecto a la tecnología ASB○ ASB-INDI-009: Nivel de satisfacción de los profesionales sanitarios de los centros piloto○ ASB-INDI-010: Nivel de satisfacción de los profesionales de laboratorio de los centros piloto○ ASB-INDI-011: Nivel de satisfacción de los profesionales de TIC y de mantenimiento de los centros piloto <p><i>Indicadores comerciales</i></p> <ul style="list-style-type: none">○ ASB-INDI-012: Nivel de atractivo del modelo de negocio de los proveedores para los compradores

Tareas/costes por proveedor	<p><i>Por ejemplo (sin intención de exhaustividad):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificación de los requisitos formales para la aprobación de productos sanitarios (contratación pre-comercial) • Instrucciones sobre cómo utilizar el producto sanitario a todas las personas responsables y en la visita previa al estudio • Gestión y soporte excelentes de las tareas realizadas en las clínicas y laboratorios para partes técnicas o partes técnicas que influyen en cuestiones médicas • Declaración de derechos preexistentes • Costes del diseño del e-CRF y del análisis completo de los datos, así como del análisis estadístico • Patrocinio del estudio clínico • Soporte para toda la información relevante para analizar los indicadores del estudio (datos individuales apropiados y digitalizados) • Aportaciones para el análisis estadístico • Análisis económico y validación del modelo de negocio • Desarrollo adicional de la herramienta ASB durante el uso y el análisis en entornos clínicos: creación de una base de datos creciente con todos los datos relevantes, desarrollo adicional del análisis de correlación y desarrollo adicional de varios patógenos mixtos detectados y analizados mediante la herramienta ASB, desarrollo adicional del software y estadísticas ASB, tareas de desarrollo adicionales para la automatización e integración de sistemas como prototipo previo a la producción en serie a fin de permitir la mejor preparación posible en el paso entre la CPP y la CPTI.
Etapas clave	<p>M1: Prerrequisitos y declaración de derechos preexistentes: realizado y enviado</p> <p>M2: Visitas de inicio a todos los centros de evaluación clínica: realizado y enviado</p> <p>M3: Ingreso del primer paciente</p> <p>M4: Alta del último paciente</p> <p>M5: Análisis estadístico realizado y enviado</p> <p>M6: Informe final realizado y enviado</p> <p>M7: Concepto para los próximos pasos hacia la aprobación como producto sanitario y la CPTI</p>
Resultado	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de la usabilidad clínica y de la eficacia del uso de ASB en un entorno hospitalario en pacientes con patógenos seleccionados (véase más arriba) • El grupo limitado de primeros productos de prototipos de ASB superaron las pruebas de evaluación clínica • Base para la toma de decisiones para la contratación futura de entidades consorciadas contratantes (y para los próximos pasos de la PPI) • Base para el futuro modelo de negocio <p><i>Resultado IIIa:</i> La nueva herramienta de diagnóstico funciona igual de bien que la herramienta de diagnóstico estándar, pero ofrece los resultados 24-48 horas antes que esta.</p> <p><i>Resultado IIIb:</i> Tendencias de varios criterios de valoración con impacto económico que permiten un pronóstico económico como base para estudios confirmatorios adicionales que demuestren hipótesis específicas (por ejemplo, la duración de hospitalización).</p>
Hipótesis	<p><i>IIIa:</i> La nueva técnica de diagnóstico es comparable a la herramienta de diagnóstico estándar (método de referencia; demostración mediante un diseño de no inferioridad)</p> <p><i>IIIb:</i> Tendencia a una mejora de varios criterios de valoración (solo análisis descriptivo; generación de hipótesis para una evaluación adicional en estudios futuros/CPTI)</p>