

Convenio de colaboración

CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE BIOTRONIC ADVANCE DEVELOPS S.L. Y LA FUNDACION PÚBLICA ANDALUZA PARA LA INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA EN ANDALUCIA ORIENTAL – ALEJANDRO OTERO.

En Granada a 8 de enero de 2015

REUNIDOS

De una parte
en calidad de Director Gerente de la Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental – Alejandro Otero (en adelante "FIBAO"), referenciada con C.I.F. G-18374199 y domicilio en Calle Doctor Azpitarte, 4-4ª Planta, 18012 Granada, con facultades suficientes para la suscripción del presente,

De otra parte
apoderado de Biotronic Advance Develops S.L. (en adelante Biotronic AD), referenciada con C.I.F. B-18897918, y domicilio social en C/ Horno de Abad 12-14 bajos, y con facultades suficientes para la suscripción del presente convenio.

Las Partes, manifiestan tener y se reconocen, mutua y recíprocamente, la capacidad legal necesaria para otorgar el presente documento, a cuyos efectos

MANIFIESTAN

Primero.- Que FIBAO es un fundación del entorno público de la Junta de Andalucía, inscrita en el Registro de Fundaciones Andaluzas con el nº GR 546, siendo su objeto fundacional promover y llevar a término la investigación biosanitaria en su ámbito de actuación, así como la promoción y el desarrollo de innovaciones en las tecnologías sanitarias, y potenciar la promoción profesional y la docencia de los profesionales de la salud.

Que FIBAO actúa como Entidad Gestora del Centro y del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada -ibs.GRANADA-. Dicho Instituto esta constituido en el seno de FIBAO que ostenta su titularidad jurídica y se configura como un espacio de investigación multidisciplinar con la participación del Complejo Hospitalario Universitario de Granada junto con la Universidad de Granada. La misión del ibs.GRANADA es la de desarrollar y potenciar un espacio científico multidisciplinar en biomedicina donde se desarrollen proyectos de investigación que integren a grupos básicos con otros cuyos objetivos trascienden hacia una investigación traslacional."

Segundo.- Que BIOTRONIC AD tiene voluntad e interés firme de apoyar proyectos de investigación con organismos públicos y privados relacionados con sus competencias.

Tercero.- Que ambas partes están interesadas en suscribir un Convenio que proporcione un marco adecuado para lograr el vínculo necesario para el establecimiento de una colaboración que garantice la consecución de los objetivos comunes pretendidos.

En virtud de lo cual,

ACUERDAN

Primero.- Que el objeto del presente convenio de colaboración es la creación de las bases jurídico-administrativas de referencia necesarias para el establecimiento de cuantas acciones de colaboración entre FIBAO y BIOTRONIC AD sean legalmente posibles.

Segundo.- Que dichas acciones de colaboración hacen referencia a la participación conjunta en el Proyecto de investigación "EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DE UN NUEVO SISTEMA ELECTROMAGNÉTICO TRANSCUTÁNEO EN PATOLOGÍAS ASOCIADAS A DOLOR NEUROPÁTICO." cuyo/a Investigador/a Principal es el

Tercero.- Que en el presente convenio de colaboración participarán de forma abierta las siguientes instituciones, centros y grupos participantes:

- Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos. Complejo Hospitalario Universitario de Granada-Hospital Universitario Virgen de las Nieves
- Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Instituto Universitario de Neurociencias. Universidad de Granada.
- Escuela Andaluza de Salud Pública
- Biotronic Advance Develops S.L.

Cuarto.- El objeto del presente Proyecto y la participación de BIOTRONIC AD en el mismo quedan explícitas según se describe en el Anexo I.

Quinto.- No obstante lo anterior, cualquier otro ámbito de actuación y colaboración no específicamente recogido en este convenio de cooperación podrá ser suscrito a él sin más que las partes manifiesten documentalmente su mutuo interés e intención, en cuyo caso dicha documentación deberá ser expresamente añadida a este convenio, como anexo al mismo.

Sexto.- Comisión de seguimiento.

Se establece una "Comisión de seguimiento" del presente convenio de colaboración, la cual estará constituida por los siguientes miembros:

Por parte de FIBAO:

Por parte del Complejo Hospitalario Universitario de Granada:
(Investigador Principal).

Por parte de Biotronic AD:

La Comisión de Seguimiento se reunirá al menos una vez al año o a petición de un tercio de sus miembros. La Comisión tendrá carácter paritario, con un solo voto por cada una de las partes.

Séptimo.- Entrada en Vigor y Duración del Convenio.

El presente Convenio entrará en vigor en el momento de la resolución de la Convocatoria de Consejería de Salud y Bienestar Social en la modalidad de Proyectos de Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía 2014, en caso de financiación del proyecto del mismo título del presente convenio y finalizará una vez concluyan todas las actuaciones a desarrollar por parte de BIOTRONIC AD en dicho proyecto.

En el caso de que por mutuo acuerdo se decida la prórroga, dicha decisión deberá contar previamente con un informe en el que se ponga de manifiesto los beneficios de dicha prórroga en relación con el desarrollo del convenio.

Octavo.- Posibilidad de Cancelación.

Tanto FIBAO como BIOTRONIC AD previa reunión de la Comisión de seguimiento a la que se refiere la Cláusula quinta, podrá interrumpir en cualquier momento cualquier proyecto o estudio amparado por el presente Convenio; ello, si se valorara que el desarrollo de la investigación no es satisfactorio en el modo o manera, así como podrá tomar la decisión en cualquier momento de dar por finalizado el Convenio por considerar que no es necesaria su continuación.

Noveno.- Relación laboral entre las partes.

La colaboración no implica relación laboral alguna con cualquiera de las partes que firman este convenio, y se basa en los principios de buena fe y de eficacia para que la labor investigadora pueda ser realizada con éxito.

Décimo.- Propiedad de los Resultados, Confidencialidad de la información y publicación de los datos.

La propiedad intelectual/industrial de los resultados que se obtengan como consecuencia de la ejecución de los trabajos realizados al amparo del presente convenio corresponderá a Biotronic AD

Los resultados susceptibles de algún tipo protección que puedan surgir del proyecto de investigación, deberán ser evaluados previo a su publicación, pudiéndose publicar previo acuerdo expreso de las partes.

Toda publicación que recoja datos obtenidos a partir de los proyectos de investigación contemplados en el presente convenio, hará constar, en los agradecimientos, la colaboración entre Biotronic AD y FIBAO.

Si durante la realización del convenio fuese necesario el tratamiento de datos de carácter personal, ambas partes se comprometen a observar en todo momento, y bajo su responsabilidad, las exigencias de la legislación vigente en España en materia de protección de datos de carácter personal y especialmente en relación con el deber de información al afectado, los derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos y la obtención de su consentimiento para el tratamiento de sus datos de carácter personal.

Si durante la realización del convenio fuese necesario el tratamiento de datos de carácter personal, ambas partes se comprometen a observar en todo momento, y bajo su responsabilidad, las exigencias de la legislación vigente en España en materia de protección de datos de carácter personal y especialmente en relación con el deber de información al afectado, los derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos y la obtención de su consentimiento para el tratamiento de sus datos de carácter personal.

El presente Convenio podrá ser modificado mediante acuerdo entre las partes.

Y en prueba de conformidad, firman los intervinientes a un solo efecto y por duplicado ejemplar en lugar y fecha indicados en el encabezamiento.

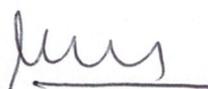
Por FIBAO



Por BIOTRONIC AD



VºBº y Conforme del Gerente del Centro



Vº.Bº y Conforme Director Científico ibs.GRANADA



ANEXO I.**Título del proyecto:**

“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DE UN NUEVO SISTEMA ELECTROMAGNÉTICO TRANSCUTÁNEO EN PATOLOGÍAS ASOCIADAS A DOLOR NEUROPÁTICO.”

Investigador/a principal:**Resumen del proyecto:**

El dolor neuropático se produce como consecuencia de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial, es de naturaleza crónica, se manifiesta con características peculiares (hiperestesia, alodinia, hiperalgesia, hormigueos, entre otros) y se acompaña de alta comorbilidad en forma de trastornos del sueño, ansiedad y depresión.

Aunque el tratamiento farmacológico ocupa sistemáticamente un lugar preferente dentro de la actividad terapéutica, éste no proporciona por sí solo alivio suficiente en la mayoría de los pacientes, por lo que la terapia farmacológica debe ser completada con otras terapias, como la electroterapia. La aplicación transcutánea de ondas electromagnéticas parece ser de utilidad en el tratamiento de diversos tipos de dolor en humanos, incluido el dolor crónico neuropático. Sin embargo, la eficacia de esta técnica no ha sido evaluada con estudios de calidad.

Por ello se propone este proyecto, en forma de ensayo clínico, controlado y aleatorizado, de grupos paralelos, y a doble ciego para evaluar la eficacia analgésica coadyuvante al tratamiento analgésico habitual del sistema de señales electromagnéticas en aplicación transcutánea capacitiva monopolar “Physicalm” o su placebo (intervención sham) en pacientes con dolor neuropático. La intervención consistirá en la aplicación de 13 sesiones de 20 minutos de terapia con el dispositivo activo o en modo placebo durante 5 semanas.

La variable principal será la intensidad del dolor, antes y después de la intervención con el dispositivo, y como variables secundarias se estudiarán otras referidas al tipo de dolor, evaluación sensorial y medicación de rescate consumida, así como variables de comorbilidad: sueño, ansiedad y depresión. Por último se evaluará la calidad de vida y la seguridad y satisfacción de pacientes con el procedimiento.

Objetivo principal

Evaluar la eficacia analgésica del tratamiento con ondas electromagnéticas mediante el sistema terapéutico Physicalm® -como complemento al tratamiento farmacológico de referencia- en pacientes con dolor con componente neuropático periférico.

Objetivos secundarios

- Evaluar los cambios en los umbrales sensoriales ante estímulos mecánicos y térmicos, así como las características de distribución y síntomas físicos acompañantes del dolor neuropático en pacientes sometidos a tratamiento con este dispositivo
- Evaluar el porcentaje de pacientes que han precisado rescates y número de analgésicos de rescate consumidos.
- Evaluar los efectos de la técnica sobre la comorbilidad del dolor: sueño y estado psicológico del paciente (ansiedad y depresión).

- Evaluar el impacto del Physicalm en los parámetros de funcionalidad y calidad de vida de estos pacientes
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del dispositivo en esos pacientes.
- Evaluar la satisfacción percibida por el paciente en relación con la aplicación, resultados y tolerabilidad de este dispositivo.

El estudio se realizará de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, de la International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice y la normativa jurídica de España. El protocolo del estudio clínico y el documento de consentimiento informado serán sometidos a la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Granada. Se obtendrá el consentimiento informado de todos los sujetos antes del inicio del estudio.

Metodología:

Diseño del estudio

Tipo de ensayo: Ensayo clínico, controlado y aleatorizado, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia analgésica del sistema de señales electromagnéticas en aplicación transcutánea capacitiva monopolar "Physicalm" o su placebo (intervención sham) en pacientes con dolor neuropático. El estudio será de doble ciego (ni los pacientes ni los investigadores conocerán la intervención que se le administraba a los pacientes). Los miembros del equipo encargado del análisis de los datos tampoco conocerán la adscripción de los pacientes a los grupos de tratamiento.

Proceso de aleatorización

Los pacientes serán aleatorizados para recibir la intervención con ondas electromagnéticas transcutáneas o el placebo (sham) siguiendo un sistema computarizado de aleatorización simple 1:1, generado por el personal de apoyo a la investigación del hospital de FIBAO (Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental).

Grupos de tratamiento

Se configuran dos grupos:

1. Grupo *de intervención*: formado por pacientes tratados con el tratamiento farmacológico habitual más el dispositivo de ondas transcutáneas electromagnéticas activas.
2. Grupo *Control*: formado por pacientes tratados con el tratamiento farmacológico habitual más el dispositivo de ondas electromagnéticas en modo placebo.

Los pacientes serán asignados a cada grupo, de intervención o control, según el esquema de aleatorización, de manera consecutiva.

En ambos grupos de tratamiento los pacientes seguirán el tratamiento farmacológico habitual para su patología dolorosa (primer escalón de las guías de tratamiento: antiepilépticos, antidepresivos y/o tratamiento tópico), según las pautas establecidas en la Unidad del Dolor del HUVN. La diferencia entre los dos grupos consistirá en la aplicación del dispositivo physicalm en forma activa mediante ondas electromagnéticas transcutáneas (grupo de intervención) o en forma inactiva –placebo- (grupo control).

• **Criterios de inclusion**

- Pacientes de 18-80 años.
- Pacientes que haya otorgado su consentimiento informado por escrito para su participación en el estudio

Nota

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

- Pacientes con dolor neuropático periférico de intensidad de 4 puntos o más en una escala NRS de 0 a 10 cm.
- Duración del dolor superior a 3 meses
- Pacientes cuyo tratamiento farmacológico sea el de referencia en la primera línea de tratamiento para esta entidad, es decir, antiepilépticos, antidepresivos y/o tratamiento tópico, según las recomendaciones de la International Association for the Study of Pain, IASP 2010 (Dworkin et al., 2010) y la guía de práctica clínica del National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE, 2010

● **Criterios de exclusión**

- Pacientes pendientes de valoración de incapacidad, con sospecha de simulación o de cualquier enfermedad psiquiátrica que afecte a su percepción de la enfermedad (neurosis de renta).
- Participar en otros estudios simultáneamente.
- Pacientes portadores de marcapasos o cualquier sistema eléctrico o electrónico implantado.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con zonas con afecciones en la piel sin diagnosticar.
- Pacientes con fibromialgias
- Pacientes con dolor neuropático central
- Paciente con otro dolor único nociceptivo somático o visceral.
- Pacientes con incapacidad para verbalizar y discriminar los datos de intensidad y localización del dolor

Variables del estudio:

Variable dependiente principal

Intensidad del dolor, evaluada mediante la escala de graduación numérica de la intensidad del dolor (NRS, del acrónimo Numeric Rating Scale). La escala NRS, consiste en una línea de 10 cm, dividida en 10 partes y por tanto, marcada con 11 señales, con el extremo izquierdo marcado con 0 (ningún dolor) y el derecho con 10 (máximo dolor imaginable). Dicha escala ha demostrado ser de un instrumento útil y sencillo para la evaluación del dolor en la práctica clínica, con grandes propiedades psicométricas (sensibilidad y especificidad) (Williamson and Hoggart, 2005; Ferreira-Valente et al., 2011).

El efecto primario para la determinación de la eficacia clínica será el cambio experimentado en la escala NRS de intensidad del dolor entre la media resultante de la recogida de la medida de intensidad de dolor diario durante la primera semana (basal) y la visita final. Se trata de una variable cuantitativa.

Variables dependientes secundarias

- Relativas al dolor:
 - Componente neuropático, evaluado mediante el cuestionario DN4 (Pérez et al., 2007; Hamdan A et al., 2013)
 - Evaluación sensorial cuantitativa, para determinación de umbrales al dolor (Pfau et al., 2012), mediante:
 - Monofilamentos de Von Frey para determinar el umbral de detección de un estímulo mecánico doloroso al roce (alodinia mecánica).
 - Algómetro de presión: Determinación del umbral de detección de un estímulo mecánico estático NO puntiforme.
 - Disk-Criminator: Estímulo mecánico dinámico.

- Vibrametro: Estímulo vibratorio
- Consumo de fármacos analgésicos de rescate. Gálvez, Especificar los rescates con bibliografía
- Relativas a comorbilidades del dolor:
 - Sueño, evaluado mediante el cuestionario MOS (Medical Outcomes Study), validado (Viala-Danten et al., 2008; Allen et al., 2009).
 - Ansiedad y Depresión: Mediante la escala de ansiedad y depresión Hospitalaria (HAD) Herrero et al., 2003
 - ¿Añadimos alguno más como el RASKIN y el COVI para darle más contenido a esta parte?
 - Calidad de vida relacionada con la salud, mediante los cuestionario SF-12 y BPI (de Delgado-Sanz et al., 2011; Andrés et al., 2014)
- Efectos adversos del tratamiento, de acuerdo con la International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice guidelines
- Satisfacción percibida del paciente en relación con la aplicación, resultado y tolerabilidad del dispositivo. (cuestionarios,

El análisis de la eficacia secundaria evaluará los cambios producidos en estas variables entre la línea base y la visita final.

Procedimiento de la intervención:

El ensayo se realizará a lo largo de 6 semanas y habrá una visita posterior a los 3 meses. El esquema temporal es el siguiente:

Recogida de datos basales (primera semana). En la primera visita se proporcionará al paciente la explicación del protocolo y se le solicitará la firma del consentimiento informado. Posteriormente, se realizará una evaluación clínica en la que se realizará la anamnesis clínica (historia clínica y administración de escalas y cuestionarios de dolor y salud) y evaluación sensorial. Se facilitará al paciente un diario de dolor homologado y se le instruirá en su uso, para que note las intensidades de su dolor una vez al día durante una semana. La intensidad de dolor basal será la media resultante de la recogida de la medida de intensidad de dolor diario durante dicha semana.

Fase de aplicación del dispositivo terapéutico (semanas 2-6):

Durante la primera semana de esta fase (segunda semana desde el comienzo del estudio) se realizarán 5 sesiones consecutivas, de 20 minutos de duración, seleccionando el dispositivo en modo de Dolor Neuropático. Con el grupo de administración con placebo se procederá de la misma forma, pero el aparato no emitirá ondas electromagnéticas.

Durante las siguientes 4 semanas (semanas 3-6 desde el comienzo del estudio) se realizará la aplicación tal y como se describe anteriormente, pero más espaciada, dos veces por semana (8 sesiones).

Fase de recogida de datos finales

Posteriormente, con un margen de uno a cinco días, se realizará la visita final (vf), en la que se realizará de nuevo las evaluaciones clínica y sensorial del paciente, se procederá de nuevo a la administración de escalas, cuestionarios de dolor y salud y de satisfacción del tratamiento.

Por último, se realizará una visita de seguimiento (vs) a los tres meses.

Confidencialidad de los datos:

Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature and the letters 'U.S.C.' written vertically.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, el CEI (Comité de Ética de la Investigación) y las autoridades sanitarias pertinentes.

Los datos del estudio serán introducidos y tratados en un fichero al que tendrán acceso sólo los investigadores del estudio será tratado conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio

Resultados esperados:

Teniendo en cuenta los resultados positivos preliminares de un estudio en el que se evalúa este procedimiento en el tratamiento de las lumbalgias, y otros estudios realizados por la empresa Biotronic, así como la experiencia piloto en la Unidad del Dolor en el tratamiento de neuralgias, esperamos encontrar una mejora significativa en el dolor de los pacientes, y un aumento en el umbral para diferentes estímulos sensoriales.

Utilidad y aplicabilidad:

- Este estudio permitirá obtener información sistemática sobre la utilidad de Physicalm como coadyuvante en el tratamiento del dolor neuropático, y podría ser aplicable en el tratamiento de rutina del dolor crónico neuropático, tanto en unidades especializadas hospitalarias como ambulatorias. Conocer los resultados en la disminución del consumo de medicamentos para el dolor crónico, asociado a componente neuropático u otras patologías con presencia de este.

- Comprobar la posibilidad de la analgesia por este medio de innovación tecnológica válida a utilizar bajo la cobertura y parámetros de funcionamiento de un hospital público.

-Permite comprobar si dicho servicio es rentable económicamente (eficiencia) para el ámbito público.

-Fomenta el desarrollo de líneas de investigación multidisciplinarias que, sin interferir con los hábitos de prescripción del profesional, consideramos que, los principales beneficiarios serán tanto los pacientes que puedan favorecerse de dicha tecnología (en caso de que se encontrase positiva) y comprobar la eficacia de este servicios; se dispondría de referencias económicas y organizativas sobre la mencionada tecnología.

-En cuanto a la relevancia socio sanitaria de este procedimiento, pensamos que proporcionará alivio a estos pacientes con dolor crónico y permitirá reducir el consumo de medicación antiálgica.

-En base a los resultados, este sistema Physicalm® se podrá transferir como técnica complementaria para el alivio del dolor en otros ámbitos y para otros tipos de dolor crónico.

Plan de difusión:

Los resultados obtenidos serán comunicados en reuniones de Congresos Nacionales e Internacionales, y publicados en revistas que ocupen posiciones de primer cuartil en la indexación en Journal Citation Reports.

Participación de Biotronic AD en el proyecto:

Biotronic Advance Develops S.L. se compromete a:

Colaborar en los gastos del proyecto, aportando los siguientes:

- Uso de los laboratorios e instalaciones de la compañía.
- Asesoramiento técnico y elaboración de protocolos de uso.
- Cesión de 2 equipos Physicalm, valorados en 18.000 euros + IVA cada uno, durante la realización del proyecto.

Memoria Económica:

No procede

CONCEPTOS	Año 1, €	Año 2, €	Total, €
Asesoramiento técnico y elaboración de protocolos de uso (5 horas semanales)	3481,40 €	3481,40 €	6962,80 €
Total	3481,40 €	3481,40 €	6962,80 €