



UNIÓN EUROPEA
FONDO EUROPEO DE DESARROLLO REGIONAL

PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS (PPT) PARA EL CONTRATO DE SERVICIOS PARA LA EVALUACIÓN DE NUEVO TRATAMIENTO EN UN MODELO PORCINO DE INFARTO DE MIOCARDIO, PARA EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PI19/00161, “CARDIAC REPAIR INDUCED BY CARDIAC EXTRACELLULAR VESICLES EMBEDDED IN DECELLULARIZED MYOCARDIAL MATRIX HYDROGELS IN A CHRONIC PORCINE INFARCT MODEL” (“REPARACION CARDIACA INDUCIDA POR VESICULAS EXTRACELULARES INTEGRADAS EN HIDROGELES DE MATRIZ MIOCARDICA DESCCELULARIZADA EN UN MODELO DE INFARTO PORCINO CRONICO”), A ADJUDICAR POR LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN, MEDIANTE PROCEDIMIENTO ABIERTO CON PLURALIDAD DE CRITERIOS.

EXPEDIENTE: FIBHGM PA 04-2021

1. OBJETO DE LA CONTRATACIÓN:

El objetivo del Proyecto es analizar de forma comparativa el potencial terapéutico de las inyecciones intramiocárdicas de un nuevo producto regenerativo compuesto por la combinación de (1) vesículas extracelulares derivadas de células progenitoras e (2) hidrogel generado a partir de matriz cardiaca descelularizada.

A estos efectos, es necesaria la contratación de un servicio para el análisis comparativo de cuatro grupos de tratamiento, siendo el número total de cerdos de veintidós (22), sin ajustar por la mortalidad relacionada con el procedimiento de inducción de infarto de miocardio. Se utilizará la raza de Göttingen minipig, con una edad comprendida entre 11-15 meses.

La realización del servicio incluirá los siguientes procedimientos:

- Los animales se aleatorizarán a uno de los cuatro grupos.
 - GRUPO DE CONTROL DE TRATAMIENTO/ “SHAM”, el infarto de miocardio + inyecciones intramiocárdicas de vehículo.

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

- GRUPO 1: Infarto + inyecciones intramiocárdicas de vesículas extracelulares derivadas de células progenitoras.
 - GRUPO 2: Infarto + inyecciones intramiocárdicas de hidrogel.
 - GRUPO 3: Infarto + inyecciones intramiocárdicas de vesículas extracelulares derivadas de células progenitoras embebidas en hidrogel.
- **PROCEDIMIENTO 1. PRODUCCIÓN DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO:**

Los animales serán anestesiados y monitorizados mediante registro electrocardiográfico (ECG) y de presión arterial. Se realizará una coronariografía y una extracción de sangre.

Tras ello se producirá un infarto agudo de miocardio:

Se realizará acceso vascular a una arteria femoral (derecha o izquierda indistintamente) mediante la técnica de Seldinger utilizando una vaina introductora de 6 Fr.

Heparinización sistémica (100 UI/kg). Se introduce un catéter guía Judkins Left o equivalente sobre guía hidrofílica de 0.038" a través de la vaina femoral, avanzándolo hasta introducirlo de forma selectiva en el ostium de la arteria coronaria izquierda, realizándose una coronariografía selectiva mediante la inyección manual de medio de contraste diluido al 50% (Urografin 76% o equivalente) en proyección OAI-30° y OAD-25°. De forma coaxial se avanza un catéter balón de dilatación de 2-3 mm de diámetro (en función del diámetro de la zona diana) y 10 mm de longitud sobre guía de 0.014", situándolo distal al origen de la primera rama diagonal. Mediante el inflado de este balón coaxial se interrumpirá el flujo coronario epicárdico desde el punto donde se encuentre abocado.

La expansión del balón de angioplastia se realiza a 4 atm con mantenimiento de la interrupción del flujo vascular durante 120-150 minutos. Transcurrido este tiempo se desinfla y retira el balón y se comprueba la permeabilidad del vaso mediante la inyección manual de medio de contraste diluido al 50% a través del catéter guía. Se retira la vaina femoral, realizándose la hemostasia del punto de punción arterial mediante compresión manual.

Se mantendrán los animales monitorizados bajo anestesia general durante 60 minutos tras la inducción del infarto, con el objetivo de tratar posibles arritmias ventriculares, para lo que se dispondrá, además del posible manejo farmacológico, de un desfibrilador externo.

Medicación intra- y postoperatoria:

Ceftiofur Clorhidrato 3 mg / kg PV / IM, durante 5 días.

Durogesic Matrix o equivalente (Parches transdérmicos de fentanilo). Cada parche libera 25 µg / h de fentanilo.

Buprenorfina Inyectable 0.3 mg. 1 ampolla IM a las 20.00h del día de la cirugía y repetir a las 8.00h del día siguiente.

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Amiodarona inyectable 25 mg in bolo si taquicardia ventricular (TV) con perfusión continua durante el procedimiento.

Lidocaína inyectable 20-40 mg in bolo si TV con perfusión continua durante el procedimiento.

Se administrará antibioterapia profiláctica, la que se continuará durante la semana posterior a la creación del infarto.

- **PROCEDIMIENTO 2. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) PARA EVALUAR EL TAMAÑO DEL INFARTO, ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CORRESPONDIENTE SEGÚN GRUPO Y SEGUIMIENTO.**

Después de 21 días en los cerdos infartados, los animales serán anestesiados de nuevo y se realizará una resonancia magnética con realce tardío de gadolinio para evaluar el tamaño de la escara asociada al infarto.

Para la resonancia magnética:

Bajo anestesia general, se realizarán dos estudios de RM, en los que se incluirá la adquisición de imágenes de realce tardío de gadolinio, adquiriéndose las siguientes secuencias:

1. Secuencias en modo cine con estado estacionario de precesión libre para analizar la función ventricular (SENSE x 2, TR 2.4 ms, TE 1.2 ms, resolución espacial de 1.6 x 2 mm, 30 fases por ciclo, grosor de corte de 8 mm sin espaciado).
2. Realce tardío de la escara miocárdica (secuencia 3D de eco de gradiente potenciado en T1, inversión-recuperación; retraso del pulso optimizado para la máxima supresión de la señal miocárdica mediante secuencia looklocker; TR 3.4 ms, TE 1.3 ms, resolución espacial 1.4 x 1.7 mm, grosor de corte de 5 mm, tiempo de inversión 200-300 ms).

Tanto las imágenes en modo cine como el realce tardío se obtendrán en los mismos planos: eje corto de VI (10-14 cortes consecutivos, cubriendo ambos ventrículos desde las válvulas auriculo-ventriculares hasta el ápex). Las imágenes de realce tardío se obtendrán 6-10' tras la administración de 0.2 mmol/kg de gadobutrol.

Después de 28 días en los cerdos infartados, los animales serán anestesiados de nuevo y se realizará extracción de sangre y la administración del tratamiento oportuno en función del grupo en el que cada animal hubiese sido aleatorizado.

La administración del producto (vehículo, vesículas extracelulares derivadas de células progenitoras, hidrogel o vesículas extracelulares de células progenitoras en hidrogel) se realizará mediante infusión intramiocárdica por vía percutánea con catéteres MYOSTAR o equivalente tras procedimientos de navegación electroanatómica (NOGA XP o equivalente), utilizadas en estudios previos y siguiendo la misma metodología que en la práctica clínica. Se administrará la dosis total de producto mediante 15 inyecciones de 0.2 mL cada una en la periferia del infarto.

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Después de los procedimientos los animales serán trasladados a la sala de recuperación (UCI) para monitorización durante 24-48 horas. Se les administrará buprenorfina (0.005-0.10 mg/kg, IM) durante 2-3 días y parches de fentanilo (100 µg/h) o pasta de nitroglicerina (1/2”~Q12 horas, dos veces al día) en caso de dolor. Se utilizará baytril o equivalente (2.5-5.0 mg/kg, VO) y zantac o equivalente (150 mg, VO) durante 8-14 días. Se utilizará aspirina o equivalente (100 mg/día VO). El cuidado y seguimiento de los animales incluirá una exploración física diaria.

Se seguirán todas las indicaciones necesarias por el protocolo de punto final para este modelo disponible en el centro.

Todos los eventos observados durante el seguimiento y las medicaciones administradas se anotarán en la historia clínica de cada cerdo.

- **PROCEDIMIENTO 3. RECOGIDA DE MUESTRAS DE SANGRE**

Se realizarán tres extracciones de sangre en total, tras anestesiarse a los animales en los distintos procedimientos. Esto es: una extracción antes de realizar el infarto (procedimiento 1), una extracción previa a la administración del producto (procedimiento 2), y una previa al sacrificio (procedimiento 4). En cada extracción, se tomarán muestras de 10 mL de sangre venosa para análisis de hemograma y bioquímica básica. El remanente se centrifugará a 2000g x 15 min a 4°C para separar el suero que se congelará a -80°C para análisis posterior.

- **PROCEDIMIENTO 4. RESONANCIA MAGNÉTICA Y REEVALUACIÓN. EUTANASIA.**

Tras 8 semanas después del infarto, los animales del grupo de tratamiento se estudiarán de nuevo con el mismo protocolo de RM descrito previamente.

Eutanasia: se procederá al sacrificio humanitario de los animales mediante toracotomía y disección aórtica, siempre bajo anestesia general, siguiendo las recomendaciones del American Veterinary Medical Association Panel on Eutanasia (J Am Vet Med Ass 2001;218(5):669-96). Inmediatamente se procederá a la extracción del corazón para posteriores estudios.

2. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS.

Los requerimientos de equipamiento, instalaciones y de espacio que permitan realizar la preclínica de este proyecto se detallan a continuación:

- Animalario con las instalaciones adecuadas para el manejo de grandes animales (cerdos) y con posibilidad de supervivencia de al menos 3 meses.
- Quirófano con sistema de radiología intervencionista para la realización de infarto y administración de la terapia regenerativa a través de microcatéter.
- Sistema de intubación y anestesia.
- Equipo de registro de ritmo cardíaco, saturación de oxígeno, presión sanguínea y electrocardiograma y de angiografía coronaria.

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

- Sistema de Resonancia Magnética Nuclear.
- Sala y equipamiento para procesamiento de muestras biológicas (sangre, tejidos).
- Centro con Certificado de Calidad de AENOR (ER-0430/2002) conforme a la UNE-EN-ISO 9001:08.
- Centro con Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPLI 16.02/003 MSSSI) para poder llevar a cabo estudios encaminados a la aplicación humana.

La totalidad de los requisitos y especificaciones previstos en este Pliego de Prescripciones Técnicas se considerarán de carácter esencial salvo cuando otra cosa se prevea en el mismo y la falta de cualquiera de ellos determinará la exclusión de este procedimiento de la oferta correspondiente.

3. ENTREGABLES Y OTRAS ESPECIFICACIONES.

En el desarrollo de los trabajos, el adjudicatario deberá presentar aquellos informes, documentos y resto de entregables que sean necesarios, acreditativos de la ejecución del servicio.

Deberá aportarse una descripción de las instalaciones y del servicio a realizar, indicativa del cumplimiento de los requisitos y especificaciones de carácter técnico, previstas en este Pliego de Prescripciones Técnicas.

4. PLAZO DE EJECUCIÓN.

Total: la vigencia del contrato comenzará al día siguiente de su formalización y tendrá una duración estimada de 15 meses (hasta el 31/12/2022), fecha de finalización del Proyecto de Investigación de referencia (PI19/00161), salvo las posibles prórrogas.

Parciales: conforme al programa de trabajo acordado por las partes.

Prórroga: se prevé la prórroga del contrato, en el supuesto en el que se produzca la prórroga del proyecto de investigación de referencia (PI19/00161), autorizada por el ente financiador. En estos casos, el contrato quedará prorrogado por la misma duración. Máximo de 45 meses adicionales. Las prórrogas podrán ser por periodos anuales, en su caso. Cuando la prórroga fuese necesaria para su completa ejecución, esto no determinará un aumento de volumen de la prestación ni, por tanto, contraprestación superior, por lo que no afecta al valor estimado del contrato

La prórroga será obligatoria para el contratista, siempre que su preaviso se

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

produzca con, al menos, DOS (2) meses de antelación a la finalización del plazo de duración del contrato o de la prórroga en curso.

Duración máxima del contrato incluidas las prórrogas: 60 meses (5 años).



5. LUGAR DE EJECUCIÓN DE LA PRESTACIÓN.

Los estudios se llevarán a cabo en las instalaciones del contratista que resulte adjudicatario.

6. LEGISLACION

El servicio objeto del presente contrato deberá cumplir con la legislación vigente que sea de aplicación.

En Madrid, a 26 de julio de 2021



Fdo: D. Thierry Bardinet
Director Gerente de la FIBHGM

CONFORME:

EL ADJUDICATARIO

EL ÓRGANO DE CONTRATACIÓN

Fdo.: Thierry Bardinet

Director Gerente de la FIBHGM