

PERIcardial matrix with mesenchymal Stem Cells fOr the treatment of PatiEnts with infarcted myocardial tissue (The PERISCOPE Trial)

Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).

Promotor: IGTP/BST

CONFIDENCIAL

La información incluida en este protocolo es confidencial. Está dirigida y disponible solo para los investigadores, las autoridades sanitarias y los miembros responsables del Comité Ético de Investigación Clínica. Ninguna parte del mismo podrá ser reproducida, transmitida, revelada o utilizada de ningún modo sin autorización escrita del Promotor del estudio.

Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10 , 2019

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019



IP: Antoni Bayes-Genis, Institut del Cor, HUGTiP, Badalona, España

Promotor: IGTP/BST

Producción celular: Banc de Sang i Teixits de Barcelona (BST)

Hospital de inclusión y realización: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP)

Farmacovigilancia: Promotor

Monitorización: FLS-Research Support

Contactos principales: Antoni Bayes-Genis, MD, PhD, FESC
 Institut del Cor. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
 Carretera de Canyet s/n 08916. Badalona (Barcelona).
 E-mail: abayesgenis@gmail.com
 Teléfono +34 93 497 86 62; Fax +34 93 497 89 39

Paloma Gastelurrutia, PhD
 Institut de Recerca Germans Trias i Pujol
 Can Ruti Campus, Ctra de Can Ruti, Camí de les escoles s/n 08916
 Badalona (Barcelona).
 E-mail: pgastelurrutia@gmail.com
 Teléfono +34 93 497 8670

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Documento de Firmas

He leído el protocolo y estoy de acuerdo en que contiene todos los detalles necesarios para la realización del estudio.

Proporcionaré copias del protocolo a todos los miembros del equipo que participan en el estudio y lo comentaremos para asegurarnos de que están totalmente informados sobre los detalles del estudio.

Una vez el Comité Ético apruebe el protocolo, no lo modificaré sin el consentimiento previo del promotor y el Comité Ético. El consentimiento será obtenido previo a la implementación de cualquier modificación.

Investigador principal

Prof. Dr. med. Antoni Bayes-Genis

Fecha

Aprobación del protocolo

La firma indica la aprobación final del protocolo adjunto por el promotor.

Prof. Dr. med. Manel Puig Domingo

Fecha

Prof. Dr. med. Sergio Querol Giner

Fecha

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Abreviaturas

HUGTiP: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
 IGTP: Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol.
 BST: Banco de Sangre y Tejidos.
 MSC: *Mesenchymal Stem Cells*, células madre mesenquimales.
 IC: Insuficiencia cardíaca.
 ECG: Electrocardiograma.
 CEIm: Comité de ética de la Investigación con medicamentos.
 KCCQ: Kansas City Questionnaire, test de calidad de vida.
 RMN: Resonancia magnética nuclear.
 NTproBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético del tipo B.
 hsTnI troponina I
 MSC,WJ: células mesenquimales de gelatina de Wharton de cordón umbilical
 IM: Infarto de miocardio
 IAM: Infarto agudo de miocardio
 FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 ATDPCs: Células progenitoras derivadas de tejido adiposo
 SCI: *Spinal cord injury*, lesión medular traumática
 PEI: Producto en fase de investigación clínica
 AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
 GMP: *Good manufacturing practices*, buenas prácticas de fabricación
 AA: Acontecimiento adverso
 RA: Reacción adversa
 SAE: *Serious adverse event*, acontecimiento adverso grave
 RAG: Reacción adversa grave
 RAGI: Reacción adversa grave e inesperada

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Resumen

Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).

Código del estudio: ICOR-2016-02, promotor: IGTP/BST, investigador principal: Dr. Antoni Bayés Genís, lugar de realización: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

Antecedentes: Estudios pre-clínicos en el modelo porcino de infarto de miocardio han demostrado que la aplicación de células madre mesenquimales (MSC de su acrónimo en inglés) mediante una matriz de pericardio descelularizada es segura y reduce el área de infarto.

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de MSC de gelatina de Wharton de cordón umbilical (MSC,WJ) vehiculizadas mediante una matriz de pericardio aplicada en la zona de la lesión para la mejora de la función cardíaca en el infarto de miocardio en humanos.

Métodos: Estudio unicéntrico, aleatorizado y controlado de seguridad y eficacia en el que se incluirán de manera escalonada 10 pacientes. Además de estos 10 pacientes se incluirán 2 pacientes de *roll-in*.

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, que firmen el consentimiento informado, con una onda Q presente en el electrocardiograma (ECG), un infarto de miocardio de $\geq 50\%$ de transmuralidad por resonancia magnética nuclear (RMN), candidato a revascularización por ese u otro territorio y que se sigan en el servicio de Cardiología del hospital HUGTiP. Los pacientes no deben cumplir ninguno de los siguientes criterios de exclusión: enfermedad valvular severa con indicación de reparación quirúrgica, candidato a remodelación ventricular, contraindicación para RMN (aclaramiento creatinina inferior a 30 ml/min/1.73m², portadores implantes metálicos no compatibles con resonancia magnética, claustrofobia), enfermedad extracardiaca con pronóstico vital estimado menor de 1 año, enfermedad neoplásica detectada en los últimos cinco años o sin remisión completa, insuficiencia renal o hepática graves, valores anormales de laboratorio, no explicables en el momento de la inclusión y que a criterio del investigador contraindiquen la participación del paciente en el estudio, pacientes con una intervención cardíaca previa, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, mujeres en edad fértil heterosexualmente activas que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (*) desde 14 días antes de la inclusión en el estudio y al menos hasta 12 semanas después del final del estudio, participación simultánea en otro ensayo clínico o tratamiento con otro producto en fase de Investigación en los 30 días previos a la inclusión en el estudio, negación del paciente a ser seguido por un periodo que excede el ensayo clínico en sí (seguimiento a largo plazo al segundo y tercer año).

Los pacientes se aleatorizarán para recibir el tratamiento experimental (células mesenquimales adultas alogénicas de Gelatina de Wharton de cordón umbilical expandidas y criopreservadas colonizadas en matriz pericárdica humana (código: PeriCord)) conjuntamente con el procedimiento de revascularización o bien se asignarán al grupo control en el que se realizará la revascularización, como procedimiento quirúrgico estándar.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

El tratamiento experimental consiste en una matriz de 12-16cm² colonizada con 7-15x10⁶ MSC,WJ vivas totales, resultando en 0,62-0,93x10⁶ MSC,WJ/cm². Esta matriz se colocará en forma de parche sobre la cicatriz transmural. En caso de que el tamaño de la cicatriz de infarto sea mayor al del PeriCord, se usarán tantos productos como sean necesarios para cubrir la totalidad del área infartada a tratar, hasta un máximo de 3 y por lo tanto, no se superará la dosis de principio activo de 45x10⁶ MSC,WJ vivas totales. La variable principal de estudio es el criterio combinado de muerte o re-hospitalización por cualquier causa y/o reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento/producto en investigación. Las variables secundarias son el criterio combinado de muerte o re-hospitalización por cualquier causa y/o reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento/producto en investigación en puntos intermedios del seguimiento, criterio combinado de muerte o re-hospitalización por causa cardiovascular, arritmias relevantes en Holter de 24h, niveles de NT-proBNP y de hsTnl ratio de masa miocárdica necrótica por retención de gadolinio, contractilidad regional por RMN, parámetros funcionales: FEVI, remodelado geométrico VI y VD y las puntuaciones observadas en el test de calidad de vida SF-36 y, en el caso de pacientes con insuficiencia cardiaca, también el KCCQ. De manera exploratoria se analizará las poblaciones de monocitos y los niveles de citoquinas y quimiocinas entre los dos grupos con el objetivo de analizar si el PeriCord pudiera mejorar dichas variables. Los pacientes serán monitorizados de forma estrecha, vigilando la aparición de cualquier acontecimiento adverso en visitas presenciales a la semana post-alta y a los 3, 6 y 12 meses post- intervención, además, se realizarán contactos telefónicos al mes y a los 4 y 9 meses post-intervención.

Importancia potencial: Se trata de una novedosa aproximación a la regeneración cardiaca que podría suponer una opción terapéutica para pacientes que no tienen otra alternativa.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Índice

1. Introducción	10
2. Producto en investigación.....	15
3. Objetivos y variables de evaluación	15
3.1. Objetivos	15
3.2. Endpoints	16
3.3. Variables de evaluación	16
4. Diseño del estudio	17
4.1. Inclusión en el estudio y randomización.....	19
4.2. Tratamientos	19
4.3. Documentos fuente	20
5. Sujetos de estudio	20
5.1. Selección de pacientes y criterios de inclusión	20
5.2. Criterios de exclusión	20
6. Desarrollo del ensayo	21
6.1. Duración de la estancia hospitalaria	21
6.2. Procedimientos comunes en ambos grupos durante la estancia hospitalaria	21
6.3. Seguimiento	22
6.4. Biobanco	22
6.5. Tratamientos concomitantes	22
6.6. Análisis de laboratorio	23
7. Riesgos y Beneficios	24
8. Tarjeta de participación en el estudio (para terapia avanzada)	25
9. Abandono del estudio y reemplazo de pacientes	25
10. Fin del estudio	26
11. Acontecimientos adversos.....	26
11.1. Definición y presentación de informes	26
11.2. Definición de acontecimientos adversos de acuerdo a la Conferencia de Armonización Internacional (ICH)	26
11.3. Descripción de los criterios de imputabilidad	27
11.4. Gradación de acontecimientos adversos	28
11.5. Alteración de parámetros de laboratorio	28

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

11.6. Documentación relacionada con los AA y SAEs	28
11.7. Seguimiento de los SAEs.....	29
11.8. Embarazo.....	29
11.9. Notificación y presentación de informes sobre acontecimientos adversos	30
11.10. Comité de evaluación de eventos	31
12. Apertura del ciego	32
12.1. Por el investigador	32
12.2. Por el promotor	32
13. Manejo y análisis de los datos.....	32
13.1. Gestión de datos y monitorización	32
13.2. Análisis estadístico.....	33
13.2.1. Evaluación de la respuesta (seguridad, eficacia).....	33
13.2.2. Descripción del tamaño muestral	33
13.2.3. Desviación del plan estadístico	33
14. Calendario previsto.....	34
15. Consideraciones regulatorias y éticas	34
15.1. Consideraciones regulatorias.....	34
15.2. Revisión ética.....	34
15.3. Confidencialidad	34
15.4. Consentimiento Informado	34
16. Archivo de documentación	35
16.1. Archivos del investigador y retención de documentos	35
16.2. Documentos fuente y datos básicos	35
17. Control y garantía de calidad.....	35
17.1. Monitorización del estudio.....	35
17.2. Auditorías e inspecciones	36
17.3. Cuaderno de recogida de datos (CRD).....	36
17.4. Responsabilidad	37
18. Fuente de financiación.....	37
19. Política de publicación	38
20. Referencias	38
21. Anexos.....	40
Anexo I: Kansas City Questionnaire, test de calidad de vida.	40
Anexo II: Formulario de Notificación de Acontecimiento Adverso Grave.	40

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Anexo III: Comité de evaluación de eventos..... 40

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

1. Introducción

El infarto de miocardio (IM) causa necrosis de las células miocárdicas y reduce la función cardiaca. Hoy en día existen tratamientos como la angioplastia primaria y la trombolisis que son eficaces para limitar la muerte celular tras el infarto agudo de miocardio (IAM) (1-3). Sin embargo, la cicatriz post-infarto a menudo condiciona un remodelado ventricular global que puede evolucionar clínicamente hacia la insuficiencia cardiaca y, en los estadios más avanzados, la única terapia que restaura completamente la función cardiaca es el trasplante cardiaco.

En la actualidad, tanto la investigación básica como las primeras aproximaciones a la clínica realizadas en el campo de la regeneración cardiaca, se están centrando en la terapia celular, en la que una solución que contiene células madre se libera en el miocardio infartado por diversas rutas (administración intracoronaria, inyección epicárdica directa durante una cirugía a corazón abierto, o inyección endomiocárdica utilizando catéteres especialmente diseñados). Los resultados de los primeros ensayos clínicos han demostrado que esta terapia es segura. El beneficio medido como un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ha sido de ~5%. Las limitaciones de esta opción terapéutica son: 1) la dificultad para reparar una cicatriz miocárdica extensa; 2) la bio-retención y anidado celular en el tejido cicatricial es bajo; y 3) la mortalidad de las células implantadas en el miocardio isquémico es alta.

Por ello, cada vez más estudios experimentales están evaluando nuevos enfoques terapéuticos basados en la ingeniería de tejidos para la regeneración miocárdica. La ingeniería de tejidos cardiaca intenta crear constructos de tejido funcional que puedan restablecer la estructura y la función del miocardio dañado (4). Este tipo de investigación demuestra la importancia de la terapia con células madre junto con la fijación de matrices con características biomiméticas en el miocardio infartado. El propósito principal de estas matrices es conseguir una estructura tridimensional y propiedades similares a la matriz extracelular (5,6). Como resultado, estos enfoques de ingeniería parecen ofrecer un efecto beneficioso en pequeños roedores, a pesar de que la mayoría de las células implantadas tienen una supervivencia corta post-administración, dando lugar a una recuperación parcial. Por ello, la función cardiaca y la regeneración del órgano no se consiguen óptimamente. En resumen, se necesitan enfoques terapéuticos nuevos y audaces para tratar a estos pacientes. Las modalidades de ingeniería de tejidos que actualmente están siendo investigadas son la implantación de un injerto 1) al que se le inyecten células, 2) que porte células o 3) que movilice las células residentes del tejido dañado. La movilización de células cardiacas residentes podría ser un camino alternativo para la regeneración cardiaca (4).

Con la idea de potenciar la regeneración de la zona infartada, nuestro equipo de investigación está trabajando el concepto enfocado al uso de matrices biológicas descelularizadas que vehiculicen células que puedan ayudar a reparar el miocardio dañado. Para un funcionamiento "normal", las células reparadoras necesitarían una matriz fisiológica, con la composición molecular, propiedades y estructura típicas del corazón que facilite su diferenciación y correcto funcionamiento por lo que las matrices procedentes del miocardio serían óptimas.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Como primer paso se trabajó en conseguir el mejor método de descelularización de muestras de tejido cardiaco porcino (epicardio, miocardio medio y endocardio) (7). Ambos protocolos estudiados consiguieron la obtención de matrices miocárdicas descelularizadas ($\approx 82\%$ y $\approx 94\%$ de reducción de ADN, respectivamente) preservando la estructura y disposición de las fibras de la matriz de origen bajo análisis de ultramicroscopía.

Sin embargo, uno de los dos protocolos estudiados demostró una mayor densidad celular tras la recelularización de la matriz con células progenitoras derivadas de tejido adiposo (ATDPCs de sus siglas en inglés), ($p=0.04$) y permitía que estas células expresaran marcadores cardiacos (GATA4, conexina 43 y troponina T cardiaca) mientras que las mismas células en matrices obtenidas por el otro protocolo no lo hacían. Una vez obtenido el proceso idóneo de obtención del constructo matriz-células se han realizado diversos estudios en modelo porcino de infarto de miocardio:

Tomando como matriz el pericardio, se realizó un estudio en modelo porcino de IM agudo. Se incluyeron 26 cerdos en diversos grupos: 5 en el grupo control en el que se provocó un IM que pasados 30 minutos se cubrió con una matriz de pericardio descelularizado, 8 en el grupo de tratamiento con IM y la matriz de pericardio descelularizada que se recelularizó con células progenitoras derivadas de tejido adiposo, 10 con IM y ninguna matriz, y 3 a los que no se les provocó un infarto, pero se les colocó la matriz recelularizada (8). Además, estas matrices contaban con unos electrodos para el registro de la bioimpedancia de manera que se podía monitorizar online la maduración de la cicatriz. Tras el sacrificio de los animales al mes de la intervención se observó una reducción del área de infarto del 36%. Además, se detectó la migración de las células implantadas hacia el infarto del animal, así como la vascularización de la matriz.

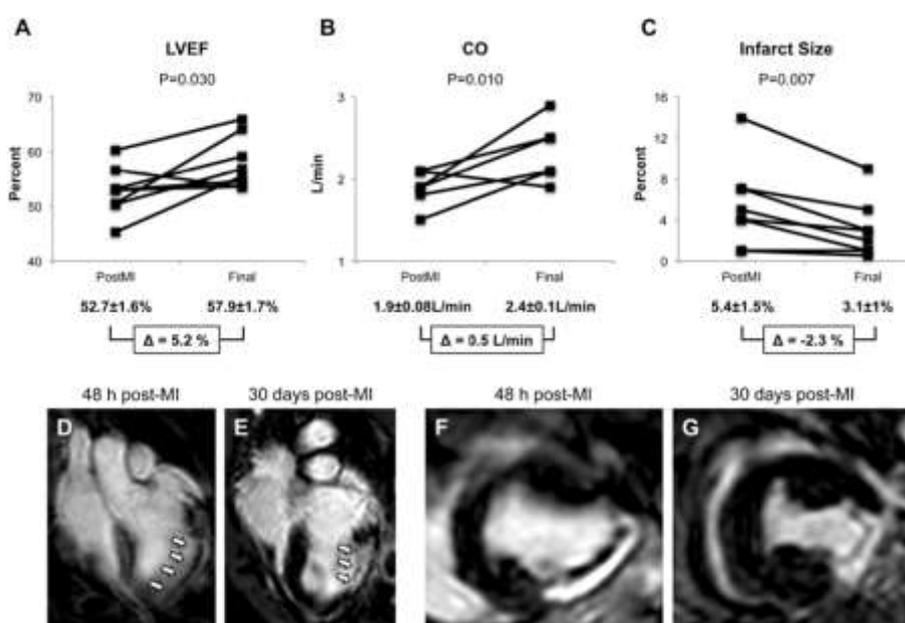


Figura 1. Análisis de la función cardiaca mediante resonancia magnética. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) (A), gasto cardiaco (CO) (B), y tamaño del infarto (C) a las 48 h y 30 días tras el infarto de

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

miocardio (IM) e implantación de las matrices pericárdicas descelerizadas. Se muestran los datos individuales de cada cerdo (puntos) $P = 0.030$ (A), $P = 0.010$ (B), and $P = 0.007$ (C). Imágenes representativas de turbo-spin-echo (D y E) y T1 de eje corto de realce tardío (F y G) de un cerdo a las 48 h y 30 días tras el IM y colocación de la matriz pericárdica descelerizada. Las flechas indican el IM en la pared ventricular izquierda y las imágenes T1 muestran el miocardio sano (negro) y el IM con retención de gadolinio (blanco brillante) (8).

Tomando como matriz el miocardio, se realizó un estudio en el modelo porcino de infarto de miocardio agudo (9). Se incluyeron en el estudio 16 cerdos repartidos en los siguientes grupos: 8 controles en los que se indujo un infarto de miocardio y se colocó una matriz sin células, 10 tratados en los que se indujo el infarto sobre el que posteriormente se colocó el constructo matriz-células y 2 del grupo sham a los que no se realizó infarto, pero se colocó el constructo matriz-células sobre el miocardio sano. El infarto se realizó mediante ligadura de la primera marginal previa toracotomía lateral y, pasados 30 minutos, se colocaron las matrices con o sin células en función del grupo asignado, sobre la zona infartada fijándolas con cola quirúrgica. Los animales se sacrificaron al mes del infarto para analizar los resultados. En comparación con los controles, los animales tratados tenían una mayor fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el momento del sacrificio respecto a la basal ($p=0.047$) y una mejora significativa desde las 48h postinfarto al mes cuando se sacrificaron ($p=0.001$). Además, tenían un menor tamaño de infarto ($p=0.048$) y una significativa menor ratio de colágeno I/III ($p=0.032$).

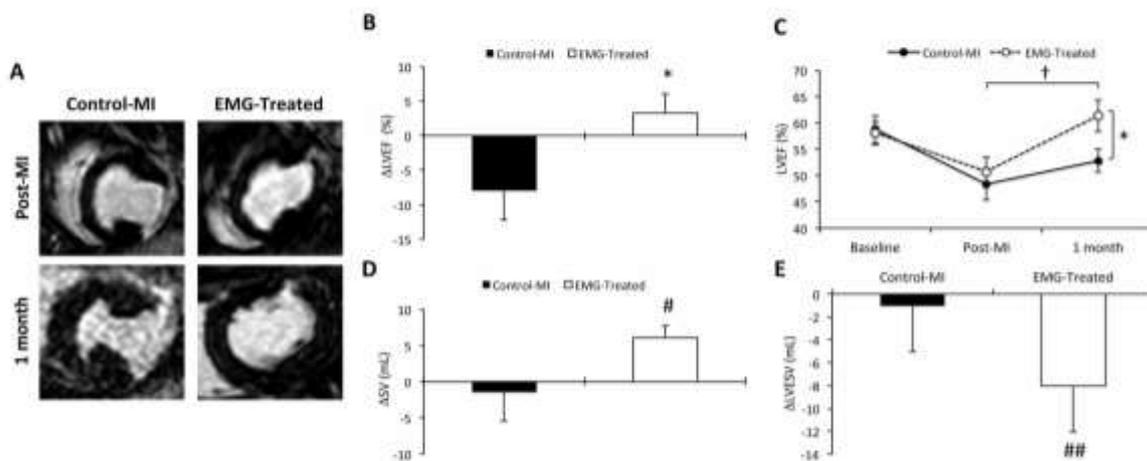


Figura 2. Análisis de la función cardíaca mediante resonancia magnética. (A) Imágenes representativas de T1 de eje corto de realce tardío de los animales con membrana sin células y membranas con ATDPCs a las 48 h y 30 días tras el infarto de miocardio (IM) antes del sacrificio. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) (B, $*p=0.047$ y C, $*p=0.041$; $†p=0.001$), gasto cardíaco (D, $\#p=0.08$ -tendencia-), y volúmenes telesistólicos (E, $##p=0.09$ -tendencia-) a las 48 h y 30 días tras el IM e implantación de las matrices pericárdicas descelerizadas (9).

Las células incluidas en la matriz se marcaron con proteína verde fluorescente lo que permitió descubrir una migración desde dicha matriz hacia el miocardio subyacente, observándose una mayor vascularización del miocardio infartado y la formación de vasos sanguíneos normofuncionantes conectando la matriz con el miocardio receptor.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Los estudios preclínicos han demostrado cierto grado de integración con el tejido nativo mediante la formación de nuevos vasos funcionales entre los dos tejidos y degradación de la matriz in vivo (8, 9, 10).

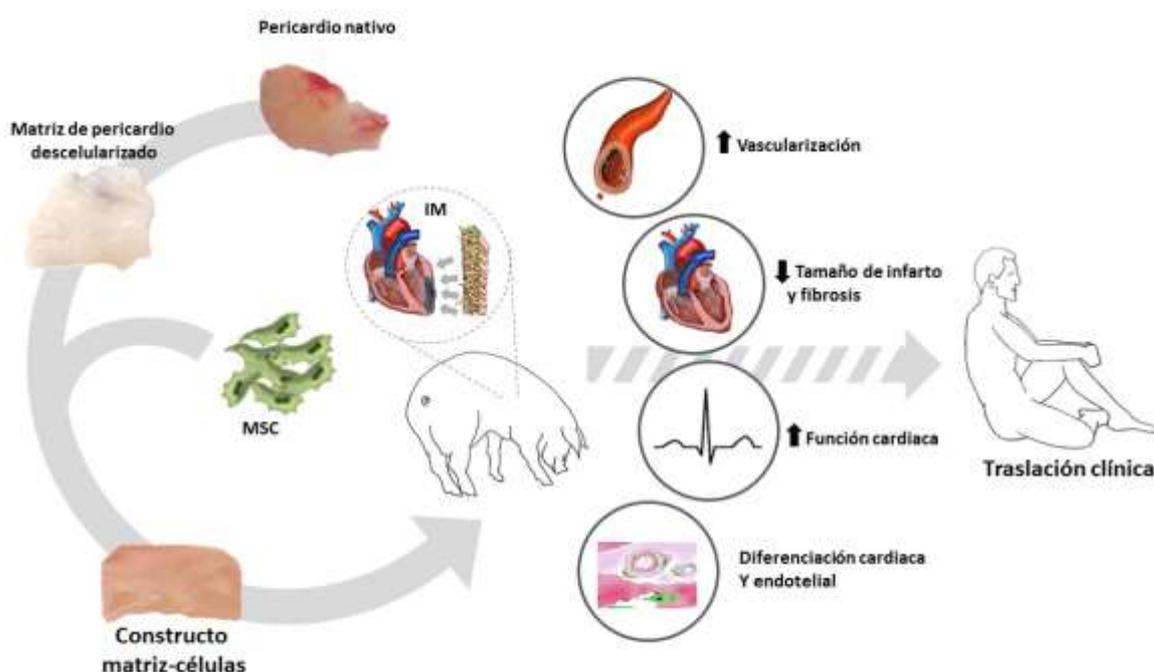
Las células madre mesenquimales (MSC) son células multipotentes que se desarrollan a partir del mesodermo embrionario y que se encuentran en todos los tejidos estructurales del organismo. Se ha demostrado que las MSC ejercen una potente actividad inmunomoduladora, anti-inflamatoria y paracrina mediante secreción de múltiples factores solubles y/o intercomunicación con células del sistema inmunológico (11-13). En base a estas propiedades, anti-inflamatorias y neuroprotectoras atribuidas a las MSC y que son mediadas por la secreción de factores solubles o por intercomunicación con células del sistema inmunológico (11,12), existirían un gran número de enfermedades que podrían beneficiarse de su administración. Por este motivo las MSC han sido objeto de investigación en el contexto de múltiples enfermedades, obteniéndose por el momento resultados muy prometedores. Así, en modelos experimentales de enfermedades neurológicas, la inyección intravenosa de MSC mejora el curso clínico de la enfermedad y disminuye la desmielinización y la pérdida de axones (14). Interesantemente, para la obtención de estos beneficios, no se requiere de la integración total de las MSC en el sistema nervioso central, sino que la acción se debe a la capacidad que las MSC tienen de inhibir la respuesta inmune y de liberar moléculas neuroprotectoras y pro-oligodendrogénicas que favorecen la reparación de los tejidos dañados (15). Recientemente, una revisión sistemática de la literatura que incluye meta-análisis cuantitativo, confirmó la eficacia del uso de MSC comparado con los controles sin células en cuanto a la recuperación de actividad locomotora en modelos murinos de lesión medular traumática (SCI de su acrónimo en inglés) (14). En el ámbito de la regeneración cardíaca, tanto estudios experimentales pre-clínicos como clínicos, han demostrado un cierto grado de beneficio funcional, mejora de la vascularización y reducción del tamaño del infarto al ser tratado con MSC de distintos orígenes (16-22). Sin embargo, con las vías de administración probadas (inyección intraepicárdica, inyección intraendocárdica y administración intracoronaria), la retención celular de las células una vez administradas dentro del tejido huésped es muy pobre, produciéndose básicamente una pérdida o migración inespecífica hacia otros órganos (20,23-25). Por ello, se han propuesto otras estrategias que se basan en el conjunto de técnicas conocidas como ingeniería de tejidos que permiten llevar más directamente las células tratantes que se administran al lugar donde se requiere su acción. Nuestra aproximación se basa en una matriz descelularizada que vehiculice las células directamente sobre el infarto de miocardio. Esta aproximación ya ha sido estudiada en el modelo preclínico de cerdo demostrando que la matriz es inerte y vehiculiza de forma correcta y más efectiva las células progenitoras (9).

De entre los diferentes tipos de MSC disponibles actualmente, nosotros proponemos el uso de aquellas derivadas del tejido conectivo que rodea los grandes vasos (2 arterias y una vena) del cordón umbilical que se denomina gelatina de Wharton (MSC,WJ) cuyas propiedades inmunomoduladoras están descritas ampliamente en la literatura (26-28). Más concretamente, se sabe que las MSC ejercen funciones muy específicas que ayudan al mantenimiento de la inmunomodulación o tolerancia en diversos contextos (26), modulan respuestas inmunológicas locales por contacto directo o indirecto vía secreción de factores solubles que pueden llegar a ejercer en sus efectos a nivel sistémico (29) reduciendo la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+, linfocitos B, células dendríticas y natural killer (29).

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Además se ha visto que las MSC,WJ modifican el fenotipo y propiedades de los monocitos hacia una acción más antiinflamatoria (30). Estas células MSC,WJ tienen un PEI aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (PEI 16-017) que garantiza un proceso de fabricación óptimo para un ensayo clínico.

En base a estos resultados se dará el paso traslacional con la realización de un ensayo clínico first-in-human de esta nueva herramienta para la regeneración cardiaca que ha demostrado ser segura y eficaz en el modelo porcino (Figura 3. Base para la traslación clínica).



Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

2. Producto en investigación

Se trata de un producto de terapia avanzada que consiste en un principio activo (células MSC,WJ) vehiculizado mediante una matriz pericárdica descelularizada. La nomenclatura oficial según las directrices de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios es: células mesenquimales adultas alogénicas de Gelatina de Wharton de cordón umbilical expandidas y criopreservadas colonizadas en matriz pericárdica humana (código: PeriCord).

Matriz descelularizada: Pericardio procedente del Banco de Tejidos del BST que se prepara en condiciones de buenas prácticas de fabricación (GMP de su acrónimo en inglés) en las salas blancas de sus instalaciones según protocolo estandarizado. Se descelulariza según el protocolo optimizado (10) obteniéndose una matriz que se liofiliza y esteriliza por irradiación gamma (Aragogamma S.L.).

Las MSC,WJ son células obtenidas en condiciones GMP en el BST de Barcelona según el PEI 16-017, células mesenquimales derivadas de gelatina de Wharton de pared de cordón umbilical de donantes del BST que se conservan en crioviales hasta que se disponga de un paciente asignado a tratamiento experimental. Tras acordar la fecha de intervención, se procederá a descongelarlas y acondicionarlas para proceder a posteriormente recelularizar la matriz y obtener el producto final. Se está procesando un nuevo PEI que aúne el producto final formado por la matriz descelularizada y dichas células. El producto final consta de una matriz de 12-16 cm² recelularizada con 7-15x10⁶ MSC,WJ mediante un gelificante de uso comercial (Purastat®) y se presenta el producto final envasado de manera estéril para su transporte a quirófano a temperatura ambiente.

La dosis recibida será de 7-15x10⁶ MSC,WJ vivas totales en una matriz de 12-16 cm², resultando en 0,62-0,93x10⁶ MSC,WJ/cm². En caso de que el tamaño de la cicatriz de infarto sea mayor al del PeriCord, se usarán tantos productos como sean necesarios para cubrir la totalidad del área infartada a tratar, hasta un máximo de 3 y por lo tanto, no se superará la dosis de principio activo de 45x10⁶ MSC,WJ vivas totales.

3. Objetivos y variables de evaluación

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la colocación de un constructo matriz-células para la mejora de la función cardiaca en el infarto de miocardio en humanos.

3.1. Objetivos

Objetivo primario

Evaluar la seguridad de PeriCord en el tratamiento del infarto de miocardio no agudo en el seguimiento a 12 meses.

Objetivo secundario

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

- Evaluar la eficacia de PeriCord en el tratamiento del infarto de miocardio no agudo comparado con el tratamiento convencional.
- Evaluar la seguridad de PeriCord en el tratamiento del infarto de miocardio no agudo en los puntos intermedios del seguimiento comparado con el tratamiento convencional.
- Comparar la calidad de vida de los pacientes a los que se les ha implantado PeriCord en el tratamiento del infarto de miocardio no agudo respecto a los pacientes tratados de forma convencional.

Objetivo exploratorio

De manera exploratoria se pretende analizar las poblaciones de monocitos y los niveles de citoquinas y quimiocinas entre los dos grupos con el objetivo de analizar si el PeriCord pudiera mejorar dichas variables.

3.2. Endpoints

Endpoint primario

Seguridad medida con un endpoint combinado de eventos clínicos graves (muerte o rehospitalización por cualquier causa) y reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en investigación a los 12 meses de seguimiento.

Endpoints secundarios

- Endpoint combinado de eventos clínicos graves (muerte o rehospitalización por cualquier causa) y reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en investigación a la semana, 3 y 6 meses.
- Tasa de muerte o rehospitalización por causa cardiovascular a la semana, 3, 6 y 12 meses.
- Tasa de arritmias relevantes en Holter de 24h a la semana, 3 y 12 meses.
- Cambios relevantes en los niveles NT-proBNP y de hsTnI a la semana, 3 y 12 meses.
- Cambios en el ratio de masa miocárdica necrótica por retención de gadolinio a los 3 y 12 meses.
- Mejoría de la contractilidad regional por RMN a los 3 y 12 meses.
- Cambios en los parámetros funcionales: FEVI, remodelado geométrico ventricular izquierdo y derecho a los 3 y 12 meses.
- Cambios en las puntuaciones en el test de calidad de vida SF-36 (Anexo IV) y, en el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca, también el KCCQ (Anexo I) a los 3 y 12 meses.

Endpoints exploratorios

Cambios en las poblaciones de monocitos y los niveles de citoquinas y quimiocinas a los 3 y 5 días post-intervención.

3.3. Variables de evaluación

Variable principal

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Criterio combinado de muerte o rehospitalización por cualquier causa y/o reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento/producto en investigación.

Variables secundarias

- Criterio combinado de muerte o rehospitalización por cualquier causa y/o reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento/producto en investigación en puntos intermedios del seguimiento.
- Criterio combinado muerte o rehospitalización por causa cardiovascular.
- Arritmias relevantes en Holter de 24h.
- Niveles de NT-proBNP y de hsTnl.
- Ratio de masa miocárdica necrótica por retención de gadolinio.
- Contractilidad regional por RMN.
- Parámetros funcionales: FEVI, remodelado geométrico VI y VD.
- Puntuaciones observadas en el test de calidad de vida SF-36 y, en el caso de pacientes con insuficiencia cardiaca, también el KCCQ.

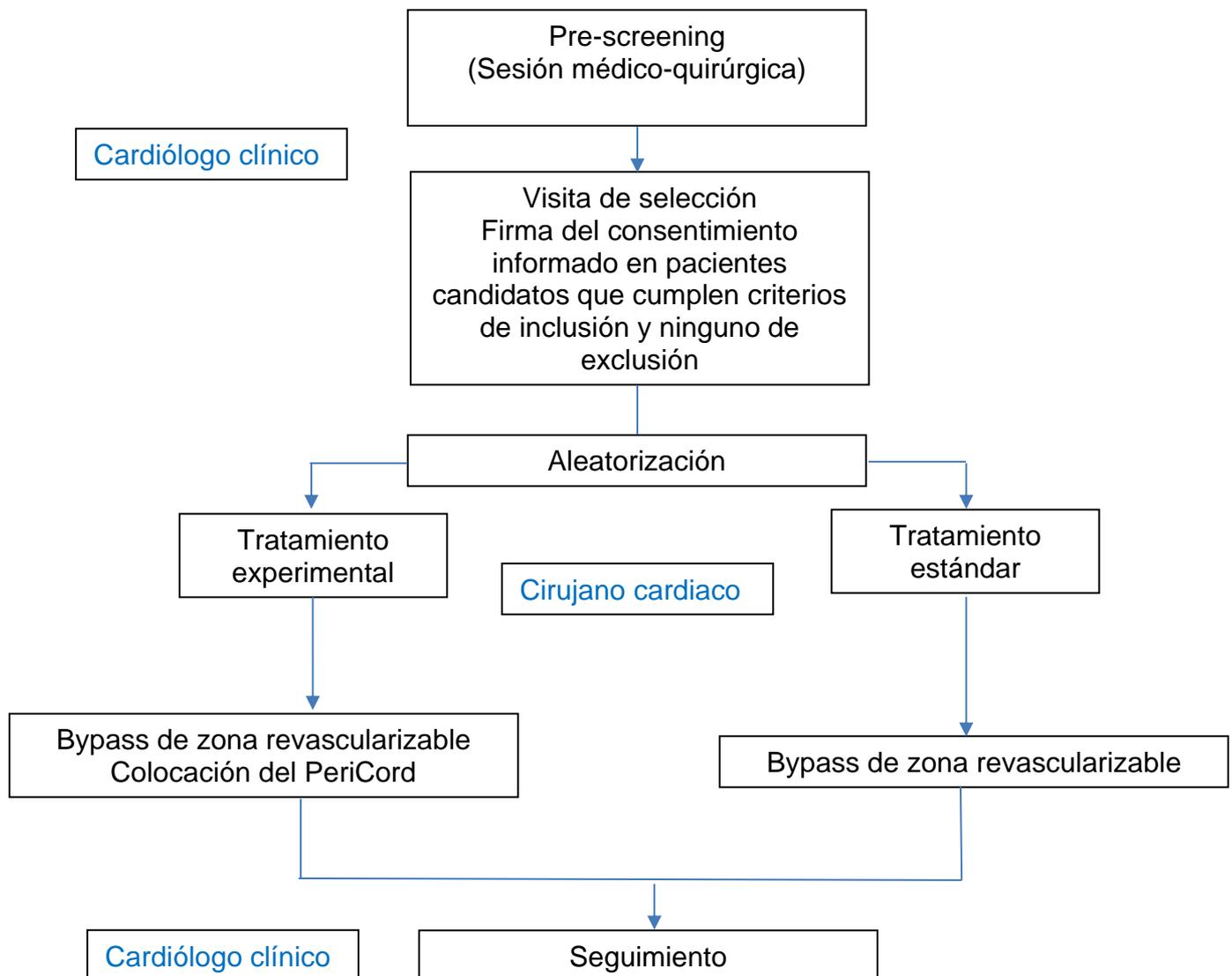
Variables exploratorias

- Poblaciones de monocitos en sangre periférica: CD14, CD16, CCR2 y CX3CR.
- Niveles de citocinas (IL-1 β , TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-10), quimiocinas (IL-8, CCL2, CCL5, CCL7, CX3CL1) y VEGF-A en suero.

4. Diseño del estudio

Estudio unicentrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego de seguridad y eficacia, paralelo de 2 grupos de tratamiento con la inclusión de pacientes *roll-in*. Los pacientes se seleccionarán del conjunto de pacientes controlados por el Servicio de Cardiología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol presentados en sesión médico-quirúrgica y tras una evaluación previa como posible candidato, se facilitará el consentimiento informado para su firma.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019



Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

4.1. Inclusión en el estudio y randomización

Antes de iniciar la aleatorización de pacientes, PeriCord será implantado en 2 pacientes *roll-in* que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. La inclusión de estos pacientes permitirá que el equipo investigador se familiarice con el producto en investigación/procedimientos, y se podrá comprobar que la coordinación de los distintos centros implicados es correcta (producción, transporte, recelularización, implantación). Si se confirma que todos los procedimientos se realizan correctamente con el primer paciente *roll-in*, 1 sólo paciente será suficiente. Si se detecta alguna incidencia en alguna de las fases por la que se haya de tomar una acción correctora, se realizará un segundo paciente *roll-in* para reconfirmar el flujo de procesos antes de iniciar el ensayo clínico. Estos pacientes serán seguidos de manera abierta (no-ciega). La implantación de PeriCord en estos pacientes será asistida por personal del promotor (IGTP/BST).

Posteriormente, cuando el primer paciente *roll-in* haya sido dado de alta y se haya realizado la primera visita a la semana tras el alta sin incidencias, se procederá a la aleatorización de pacientes. Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión se randomizarán mediante un sistema informático en ratio 1:1 a uno de los 2 tratamientos del estudio (tratamiento experimental o tratamiento quirúrgico estándar) hasta obtener los 10 pacientes planeados. La inclusión de estos 10 pacientes será de forma escalonada, de manera que se incluirá un nuevo paciente cuando el paciente incluido anteriormente haya completado la visita de la semana post-alta sin aparición de eventos relevantes (RAG, arritmias potencialmente letales o respuesta inmunitaria local con pericarditis).

4.2. Tratamientos

Tratamiento A: Tratamiento experimental

Para intervenir al paciente, el cirujano cardiaco realiza una esternotomía para proceder a la revascularización quirúrgica (by-pass) de las arterias candidatas a revascularizar.

Además, se colocará el constructo matriz-células sobre el área de isquémica de la cicatriz transmural y se fijará utilizando cola quirúrgica.

Tratamiento B: Tratamiento quirúrgico estándar (Grupo control)

El paciente será intervenido por esternotomía para la realización de la revascularización quirúrgica de las arterias candidatas a revascularizar. No se realizará ningún procedimiento adicional.

La aleatorización vendrá determinada por la lista de aleatorización generada por ordenador antes del inicio del estudio y será conocida exclusivamente por los investigadores del equipo de cirugía cardiaca y el coordinador del estudio, y será ciega para el paciente y para el equipo clínico encargado de evaluar el seguimiento del paciente. La asignación a un grupo u otro será centralizada a través de un sistema informático, aleatoria según orden de inclusión y será ciega para el resto del equipo investigador: cardiólogo clínico que realiza el seguimiento,

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

equipo que realiza las pruebas de imagen, corelab que evalúa las pruebas de imagen, equipo que analiza estadísticamente los datos.

4.3. Documentos fuente

Los documentos fuente serán la historia clínica del paciente, los resultados obtenidos con las pruebas a realizar durante el estudio: analítica, ECG, Holter, ecocardiografía transtorácica y RMN. También se considerará documento fuente los cuestionarios de calidad de vida que se pasarán a los pacientes.

Los datos del estudio se recogerán a través de un cuaderno de recogida de datos electrónico (eCRD).

5. Sujetos de estudio

Se incluirán de manera escalonada 10 pacientes visitados en el servicio de cardiología del hospital HUGTiP que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión que se detallan a continuación.

5.1. Selección de pacientes y criterios de inclusión

- Infarto de miocardio de $\geq 50\%$ de transmuralidad por RMN
- Candidato a revascularización por ese u otro territorio
- Edad \geq de 18 años
- Firma del consentimiento informado
- Onda Q presente en el ECG
- Seguidos en el servicio de cardiología del hospital HUGTiP

5.2. Criterios de exclusión

- Enfermedad valvular severa con indicación de reparación quirúrgica
- Candidato a remodelación ventricular
- Contraindicación para RMN (aclaramiento creatinina inferior a 30 ml/min/1.73m², portadores implantes metálicos, claustrofobia)
- Enfermedad extracardiaca con pronóstico vital estimado menor de 1 año
- Enfermedad neoplásica detectada en los últimos cinco años o sin remisión completa
- Insuficiencia renal o hepática graves
- Valores anormales de laboratorio, no explicables en el momento de la inclusión, y que a criterio del investigador contraíndiquen la participación del paciente en el estudio
- Pacientes con una intervención cardiaca previa
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Mujeres en edad fértil heterosexualmente activas que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (*) desde 14 días antes de la inclusión en el estudio y al menos hasta 12 semanas después del final del estudio.
- Participación simultánea en otro ensayo clínico o tratamiento con otro producto en

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

fase de Investigación en los 30 días previos a la inclusión en el estudio.

- Negación del paciente a ser seguido por un periodo que excede el ensayo clínico en sí (seguimiento a largo plazo al segundo y tercer año).

(*) Los métodos anticonceptivos eficaces que se contemplaran en el protocolo son los hormonales, el dispositivo intrauterino (DIU), la esterilización voluntaria o que la paciente tenga la menopausia de >1año de duración. El uso de condón y diafragma se consideran solo como un método anticonceptivo adicional y no pueden ser utilizados como único método anticonceptivo, ya que no han sido considerados como un método efectivo por las guías del Grupo de Facilitación de Ensayos Clínicos (CTFG).

6. Desarrollo del ensayo

Después de aceptar la participación en el ensayo y comprobar que cumplen los criterios de inclusión/exclusión en la visita de selección, se realizará la intervención quirúrgica. Tras esta intervención, las visitas de seguimiento serán al cabo de una semana tras el alta, a los 3, 6 y 12 meses tras la intervención. Las visitas se realizarán dentro de los periodos ventana establecidos en la tabla 1. Además de estas visitas presenciales, se realizarán contactos telefónicos al mes y a los 4 y 9 meses post-intervención.

Se recogerán aquellos datos demográficos de interés para caracterizar a la población incluida en el estudio (sexo, fecha de nacimiento, historia cardíaca y factores de riesgo cardiovascular)

Se recogerá los signos vitales del paciente (tensión, frecuencia cardíaca) y se realizará una exploración física completa incluyendo signos y síntomas de la IC (peso, talla, clasificación funcional NYHA y el score clínico del paciente con insuficiencia cardíaca) en cada una de las visitas.

Todos los procedimientos del estudio se realizarán de igual manera tanto para los pacientes *roll-in* como para los pacientes aleatorizados.

6.1. Duración de la estancia hospitalaria

Los pacientes estarán ingresados el tiempo habitual tras una operación de bypass coronario, siendo esta no inferior a 5 días. La colocación del constructo matriz-células no debería aumentar los días de hospitalización.

6.2. Procedimientos comunes en ambos grupos durante la estancia hospitalaria

A la inclusión en el estudio se realizará un electrocardiograma y una resonancia magnética nuclear para poder analizar la seguridad y la eficacia en el seguimiento. También se tomará una muestra de sangre para evaluar los niveles de biomarcadores, las poblaciones de

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

monocitos y los niveles de citoquinas y quimiocinas, se realizará un Holter de 24h, una ecocardiografía transtorácica y se pasará un cuestionario de calidad de vida.

Tras el procedimiento quirúrgico, se tomará una muestra de sangre para el análisis de las poblaciones de monocitos y los niveles de citoquinas y quimiocinas a los días 3 y 5 post-intervención durante la hospitalización del paciente.

6.3. Seguimiento

Las visitas de seguimiento serán realizadas por un mismo cardiólogo clínico, especialista en regeneración cardiaca e insuficiencia cardiaca. Desconocerá el grupo al que pertenece el paciente. Las visitas presenciales de seguimiento están planeadas para una semana post-alta y 3, 6 y 12 meses de la fecha de la intervención quirúrgica, además, se realizarán contactos telefónicos al mes, a los 4 y 9 meses post-intervención. No obstante, pueden requerir visitas adicionales en cualquier momento durante el estudio, si son necesarias según el investigador. Ver Tabla 1 para detalles del seguimiento en cada visita.

Seguimiento a largo plazo:

Una vez finalizado el estudio, se propondrá un seguimiento fuera del estudio a los 24 y 36 meses para evaluar la estabilidad clínica del paciente.

Las visitas se llevarán a cabo realizando los siguientes procedimientos: evaluación de signos vitales, exploración física completa incluyendo signos y síntomas de la IC, electrocardiograma y revisión de acontecimientos adversos.

En caso de que durante este seguimiento se detectara alguna información relevante para el estudio relacionada tanto con la eficacia del producto como con la seguridad del sujeto (atribuible a la terapia recibida durante el estudio) se comunicará al promotor aportando la documentación de soporte necesaria.

6.4. Biobanco

Se recogerá una muestra de suero y plasma (300µl) previo al tratamiento y al cabo de una semana tras el alta, a los 3 y 12 meses tras la intervención. Las muestras se guardarán anonimizadas criopreservadas a -80°C en el Biobanco del Servicio de Cardiología del Hospital Germans Trias i Pujol y será objeto de evaluaciones futuras sobre posibles biomarcadores. La gestión y destrucción de las muestras, así como los posibles estudios sobre las muestras seguirán la normativa vigente de los biobancos.

6.5. Tratamientos concomitantes

Todos los tratamientos que el paciente esté tomando durante el ensayo se consideraran tratamientos concomitantes y se deben recoger en el CRD.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

Se recordará a los pacientes participantes que no deben tomar tratamientos concomitantes sin el conocimiento y permiso del investigador.

6.6. Análisis de laboratorio

Se obtendrán muestras de sangre, tras al menos 8 horas de ayuno, en cada uno de los puntos especificados en la tabla 1. Se cuantificarán los siguientes parámetros:

- Hematología:
 - Hemoglobina
 - Volumen Corpuscular medio
- Bioquímica:
 - Sodio
 - Potasio
 - Urea
 - Creatinina
 - Filtrado Glomerular estimado
 - Aspartato aminotransferasa (AST)
 - Alanina aminotransferasa (ALT)
 - Péptidos natriuréticos (NTproBNP)
 - Troponina I (hsTnI).
- Análisis de poblaciones de monocitos y citocinas y quimiocinas:
 - Las poblaciones de monocitos en sangre periférica se analizarán por tinción con anticuerpos específicos para CD14, CD16, CCR2 y CX3CR1 tras lisis eritrocitaria de la muestra de sangre total, y análisis por citometría de flujo.
 - Los niveles de citocinas (IL-1 β , TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-10), quimiocinas (IL-8, CCL2, CCL5, CCL7, CX3CL1) y VEGF-A en suero se determinarán por ELISA multiplex (ThermoFisher Scientific) y por ELISA específicos para CD73 soluble y TGF- β .
- Test de embarazo (si procede): realizado en muestras de suero
- Almacenamiento de suero y plasma

Nota: Antes de iniciar el estudio, el laboratorio facilitará al promotor y al investigador una lista de los valores normales para los parámetros de laboratorio a evaluar durante el estudio.

	Selección	Cirugía			Seguimiento						
Visita	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tiempo		D0	D3	D5	1 semana (+3 días)	1 mes Telefónico (+ 3 días)	3 meses (+ 7 días)	4 meses Telefónico (+ 7 días)	6 meses (+ 7 días)	9 meses Telefónico (+ 7 días)	1 año (+15 días)

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).				
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0		
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019		

Consentimiento Informado	x										
Datos demográficos	x										
Criterios Inclusión/Exclusión	x										
Aleatorización	x										
Signos Vitales	x	x			x		x		x		x
Examen físico	x				x		x		x		x
Medicación concomitante	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Test embarazo ¹	x				x		x				x
Analítica completa	x				x		x				x
Análisis de poblaciones de monocitos y citocinas y quimiocinas	x		x	x							
ECG	x				x		x		x		x
Holter de 24h	x				x		x				x
Ecocardiografía transtorácica	x						x				x
RMN Cardíaca con Gadolinio	x						x				x
Muestra de Suero/Plasma	x				x		x				x
SF-36/KCCQ	x				x		x		x		x
Acontecimientos adversos	x	x			x	x	x	x	x	x	x
Procedimiento quirúrgico ²		x									

Tabla 1. Visitas del estudio (Cronograma). 1 Sólo en mujeres en edad fértil. Se realizará en las muestras de suero. 2 El procedimiento quirúrgico consistirá en la revascularización quirúrgica (by-pass) de las arterias candidatas. En función de la rama a la que pertenezca el paciente, además se le realizará la colocación del constructo matriz-células en el área isquémica de la cicatriz transmural del infarto.

7. Riesgos y Beneficios

En base a los estudios preclínicos realizados no se esperan problemas de seguridad en los pacientes tratados. Cabe resaltar que las células administradas son de origen heterólogo y han demostrado no ser inmunoreactivas. La matriz también ha demostrado ser biocompatible, incluso se ha observado cierto grado de integración con el tejido nativo mediante la formación de nuevos vasos funcionales entre los dos tejidos y degradación durante los estudios in vivo. Durante la hospitalización, los pacientes serán monitorizados clínicamente por el equipo de cardiología. Está previsto un primer seguimiento a la semana post-alta, con la realización de un Holter de 24h para valorar que no se están instaurando arritmias anómalas de ningún tipo. El paciente tendrá instrucciones de contactar con el equipo asistencial si tiene cualquier problema y el seguimiento se extenderá a lo largo de un

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

año, con la realización de otro Holter de 24h a los 3 meses y al año tras la intervención. La disección del pericardio es un proceso normal en la cirugía de bypass, ya que se necesita un acceso directo al miocardio. La utilización de la cola quirúrgica es frecuente en distintos tipos de cirugías en la práctica clínica habitual.

8. Tarjeta de participación en el estudio (para terapia avanzada)

A todos los pacientes que hayan sido incluidos en el estudio, tanto pacientes *roll-in* como aleatorizados, se les entregará una tarjeta de seguimiento identificativa al inicio del estudio para que, en caso necesario, se pueda contactar con el equipo investigador. Dicha tarjeta tendrá un tamaño similar a un DNI para que pueda llevarse siempre en la cartera del paciente y contendrá el siguiente texto:

<p>TARJETA DE IDENTIFICACIÓN</p> <p>El portador de esta tarjeta, D./Dña:</p> <hr/> <p>Participa en un ensayo clínico de terapia celular en el que ha recibido tratamiento con PeriCord (medicamento de terapia avanzada de células madre mesenquimales vehiculizadas mediante una matriz sobre la cicatriz miocárdica) (EudraCT: 2018-001964-49) Fecha intervención quirúrgica:</p>	<p>Si usted o su médico necesitan obtener información adicional sobre el estudio o el tratamiento, o informar de alguna incidencia, por favor póngase en contacto con:</p> <p>Investigador principal: Dr. Antoni Bayés Genís Teléfono de contacto: 934978915 Servicio: Cardiología Centro: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol</p> <p>Si no resulta posible contactar con el Investigador principal, por favor póngase en contacto con el equipo de investigación de cardiología (Tel: 934978662 / 934978670)</p>
--	--

9. Abandono del estudio y reemplazo de pacientes

Los pacientes finalizarán el ensayo clínico antes del tiempo estipulado en las siguientes circunstancias:

- A) Abandono del estudio de un paciente porque retira su consentimiento.
- B) Pérdida de seguimiento
- C) Retirada del estudio porque el equipo médico considera que es en beneficio del paciente.

En todos los casos se completará el “formulario de fin de ensayo”. Se aportará información detallada sobre la fecha y el motivo de interrupción. El investigador facilitará al paciente el soporte médico necesario.

Se reemplazarán los pacientes que abandonen o salgan del estudio antes de la intervención quirúrgica.

La información de los pacientes que no cumplan los criterios de selección después de haber realizado la visita de screening se tendrán en cuenta. Se registrará en el CRF la razón por la que no se haya incluido al paciente.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

10. Fin del estudio

El ensayo clínico se interrumpirá si se observa una alta proporción inesperada de:

1. Arritmias potencialmente letales o,
2. Respuesta inmunitaria local con pericarditis.

En estos casos, se llevará a cabo una revisión por parte del Comité de evaluación de eventos (ver apartado 11.10) y se tomará una decisión con respecto a la continuación del estudio.

Además, si más del 50% de los participantes se retiran del estudio, el Comité de evaluación de eventos discutirá una interrupción prematura del ensayo.

En caso contrario, la fecha de final del ensayo será la última visita del último paciente al año de seguimiento.

Si el estudio se interrumpe prematuramente, el investigador principal se quedará con el archivo del investigador y una copia de los CRD completos.

En el caso que no hubiera pacientes incluidos, el promotor se hará cargo de todos los materiales.

11. Acontecimientos adversos.

11.1. Definición y presentación de informes

El investigador monitorizará todos los acontecimientos adversos (AA) y adoptará las medidas necesarias para velar por la seguridad de los pacientes.

Todos los siguientes AA se registrarán en el CRD del estudio:

- Procedimiento de estudio. Este punto incluye AA derivados de la implantación quirúrgica del producto en estudio.
- Fallo del producto (incluida falta de eficacia)
- AA definidos en el punto 11.2

11.2. Definición de acontecimientos adversos de acuerdo a la Conferencia de Armonización Internacional (ICH)

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier incidencia perjudicial en un paciente o sujeto de una investigación clínica tratado con un producto en investigación, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Un AA puede ser un signo (por ejemplo, un valor anormal de laboratorio), síntoma o

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

enfermedad que sea nociva y no intencionada y que se detecte en el paciente o sujeto durante su participación en el estudio.

Los criterios para determinar si un resultado anormal de una prueba objetiva deben recogerse como AA son los siguientes (basta con uno): el resultado de la prueba se asocia a síntomas acompañantes, requiere pruebas diagnósticas adicionales o intervención médica o quirúrgica, obliga a modificar la posología del fármaco del estudio o a suspenderlo, a administrar un tratamiento farmacológico concomitante adicional u otro tratamiento y cuando el investigador o el promotor consideren el resultado de la prueba como un AA.

Una reacción Adversa (RA) es toda reacción perjudicial y no deseada a un producto en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Los RA inesperados son aquellas experiencias relacionadas con el producto en investigación no descritas (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en la ficha técnica del producto o en el manual del investigador.

Un acontecimiento adverso grave (SAE) o Reacción Adversa Grave (RAG) es cualquier AA o RA que, a cualquier dosis:

- produzca la muerte,
- amenace la vida del sujeto,
- haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta,
- produzca invalidez o incapacidad permanente o importante,
- dé lugar a una anomalía o malformación congénita;
- requiere una intervención para prevenir cualquiera de los resultados anteriormente mencionados, o
- acontecimiento médicamente relevante.

Una reacción adversa grave e inesperado (RAGI) es cualquier SAE relacionado con el producto en investigación cuya naturaleza o intensidad no coincide con la información disponible con el producto administrado (MI o ficha técnica).

11.3. Descripción de los criterios de imputabilidad

La relación de causalidad es una evaluación realizada por un clínico del estudio sobre si el acontecimiento está relacionado o no con el agente en estudio. Las categorías de relación que se utilizarán en este ensayo son:

Relacionado: Existe una posibilidad razonable de que el AA pueda estar relacionado con el agente en estudio sugerido por:

- Existe una secuencia temporal plausible y razonable en relación con la administración del producto.
- La manifestación observada coincide con las reacciones adversas conocidas del producto implicado.
- El acontecimiento no puede ser explicado por una enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias químicas.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

- La respuesta a la retirada es clínicamente plausible, es decir, la afección mejora al retirar el producto.

No relacionado: no existe una posibilidad razonable de que el AA esté relacionado con el producto en estudio.

11.4. Gradación de acontecimientos adversos

La gradación de los AA será realizada usando la siguiente escala:

- Grado 1 (leve): Síntomas que causan interferencia nula o mínima con las actividades sociales y funcionales habituales
- Grado 2 (moderado): síntomas que causan una interferencia mayor que mínima con las funciones sociales y funcionales habituales
- Grado 3 (severo): Síntomas que causan incapacidad para realizar actividades sociales y funcionales habituales
- Grado 4 (potencialmente mortal): Síntomas que causan incapacidad para realizar funciones básicas de autocuidado o está indicada una intervención médica para prevenir el deterioro permanente, la discapacidad persistente o la muerte
- Grado 5 (muerte): Cualquier AA en el que el resultado sea la muerte.

11.5. Alteración de parámetros de laboratorio

Independientemente de su intensidad, sólo las alteraciones de laboratorio que cumplan los criterios de gravedad serán registradas como AAG.

Si la alteración del laboratorio es parte de un diagnóstico o síndrome, sólo el síndrome o diagnóstico se incluirá como AA / AAG. Si la alteración de laboratorio no es parte de un diagnóstico o síndrome, se recogerá como AA o AAG.

Los cambios significativos en parámetros de seguridad que están asociados con la enfermedad en estudio no se consideraran como AA / AAG, a menos que el investigador crea que son más severos que los esperados dada la condición del paciente.

11.6. Documentación relacionada con los AA y SAEs

Cada AA y SAE que ocurra durante el estudio debe ser documentado en la historia clínica del paciente, de acuerdo a la práctica clínica habitual del investigador, y en el CRD. Para cada SAE se usará un set independiente de formularios de SAE. Sólo si hay múltiples SAE

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

al mismo tiempo y estos se interrelacionan temporal y/o clínicamente, se podrán registrar en un mismo formulario de SAE.

El investigador intentará realizar un diagnóstico del acontecimiento basándose en los signos, síntomas y/o otra información clínica. Se registrará un diagnóstico per línea o por signo/síntoma si el diagnóstico no está disponible. Si más adelante aparece un diagnóstico, se incluirá este y el signo/síntoma será tachado (con iniciales y fecha del investigador).

Las páginas de SAE que se encuentran en el archivo del investigador deben ser completadas de la forma más precisa posible y deben ser firmadas por el investigador antes de enviarlas al promotor. Es muy importante que en la página inicial el investigador indique su opinión sobre la relación con el producto en investigación.

11.7. Seguimiento de los SAEs

El investigador debe recoger todos los AA ocurridos desde el momento en que el paciente firma el consentimiento informado hasta la última visita del estudio.

Los SAEs se seguirán preferiblemente hasta:

- resolución del acontecimiento,
- estabilización del acontecimiento, o
- vuelta a la condición basal del acontecimiento, en el caso que se disponga de condición basal.

En caso contrario, se seguirán hasta que:

- el acontecimiento pueda atribuirse a productos distintos al producto en investigación o factores no relacionados con el ensayo, o
- es poco probable obtener más información.

El investigador debe asegurar que los informes de seguimiento incluyan información adicional para permitir una evaluación completa de la naturaleza y/o causa/efecto del SAE, incluyendo pruebas de laboratorio, informes patológicos o visitas con especialistas.

11.8. Embarazo

Los casos de embarazo y sospechas de embarazo (incluidas las pruebas de embarazo con resultado positivo, con independencia de la edad o enfermedad) en una paciente en tratamiento con el producto en investigación se consideran acontecimientos de comunicación inmediata y se registrarán como AA y sólo se registrarán como SAE si cumplen criterios de gravedad; deberán comunicarse inmediatamente al promotor mediante el formulario de notificación de SAE.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

El investigador realizará un seguimiento de la paciente hasta que el embarazo llegue a término y comunicará inmediatamente su desenlace (ya sea normal o anómalo) al promotor.

Si el desenlace del embarazo es anómalo (por ejemplo, un aborto espontáneo o terapéutico), el investigador debe comunicarlo como AA. Si el desenlace anómalo cumple alguno de los criterios de gravedad, debe comunicarse como SAE, mediante el formulario de comunicación de SAE, en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento.

Toda muerte neonatal que tenga lugar en los 28 días posteriores al parto, independientemente de la causalidad, debe comunicarse como SAE. Asimismo, todo caso de muerte de un lactante, una vez transcurrido dicho plazo de 28 días, y si el investigador considera que guarda relación con la exposición al producto en investigación durante el embarazo, también debe comunicarse, mediante el formulario de comunicación de SAE, en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento.

Varones

Si la pareja mujer de un paciente varón en tratamiento con el producto en investigación se queda embarazada, el varón en tratamiento con el producto en investigación debe comunicarlo al investigador; asimismo, se indicará a su pareja embarazada que debe contactar inmediatamente con su médico.

11.9. Notificación y presentación de informes sobre acontecimientos adversos

El investigador

Los AA y RA deben ser registrados por el investigador clínico utilizando la sección predefinida del cuaderno de recogida de datos. Se deberá indicar el momento de aparición (expresado en la unidad más pequeña posible), su condición de grave / no grave y, en caso que se considere relacionado con el producto en investigación, si fue esperado o inesperado. Se deberá especificar la intensidad del acontecimiento (grado 1-5), las medidas adoptadas (ninguna, tratamiento), evolución (resuelto, resuelto con secuelas, persistencia).

El investigador comunicará al promotor de forma inmediata cualquier acontecimiento adverso grave.

La comunicación debe realizarse dentro de las primeras 24 horas desde el inicio del acontecimiento adverso y se realizará usando el formulario de notificación (Anexo II).

Datos de contacto del promotor:

Ruth Coll Bonet
 Responsable de Farmacovigilancia
 Teléfono: 935573500 (ext. 6707).
 Mail: rucoll@bst.cat

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

El promotor

El promotor notificará cualquier información importante de seguridad sobre el producto en investigación a la Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), las autoridades competentes de las comunidades autónomas (CCAA).

El promotor notificará a la AEMPS todas las sospechas de reacciones graves e inesperadas (RAGI) asociadas al producto en investigación.

El promotor notificará a los órganos competentes de las CCAA todas las sospechas de RAGI asociadas al producto en investigación que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales.

A partir del momento que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa, el plazo de notificación será de:

- 15 días naturales
- 7 días si el acontecimiento adverso grave e inesperado haya ocasionado la muerte o puesto en peligro la vida del sujeto. Más 8 días para completar toda la información.

Si la comunicación se realiza en formato electrónico, no será necesaria la notificación a las CCAA.

El promotor mantendrá un registro detallado de todos los acontecimientos adversos comunicados por los investigadores.

Todos los acontecimientos adversos serán notificados de forma tabulada en el informe final del estudio.

11.10. Comité de evaluación de eventos

Se formará un comité científico para revisar los datos clínicos y las pautas de interrupción prematura del ensayo clínico. El comité será independiente del equipo del estudio y estará compuesto por dos cardiólogos clínicos, un cirujano cardiaco con experiencia en el manejo de la insuficiencia cardiaca y el responsable de Farmacovigilancia como representante del promotor..

El comité de evaluación de eventos se reunirá periódicamente y al finalizar el estudio para hacer una revisión de los acontecimientos adversos (clasificación, duración, grado y relación con el producto en investigación o el procedimiento del estudio).

En caso de producirse algún evento relevante (RAG, arritmias potencialmente letales o respuesta inmunitaria local con pericarditis) durante la inclusión de un paciente y hasta la visita a la semana post-alta, este comité será convocado para evaluar la relación del evento con el producto en investigación y discutir la continuación de la inclusión de pacientes. Se hará todo lo posible para que estas decisiones sean rápidas y no demoren el proceso de

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

inclusión. Con este objetivo podría contemplarse la realización de reuniones vía teleconferencia.

Además, si más del 50% de los participantes se retiran del estudio, el Comité de evaluación de eventos discutirá una interrupción prematura del ensayo.

Ver Anexo III. Comité de evaluación de eventos, para más detalles

12. Apertura del ciego

12.1. Por el investigador

Cuando a criterio del investigador y siempre por cuestiones de seguridad se requiera conocer si el producto en investigación ha sido administrado, el investigador está autorizado a romper el ciego para este sujeto en particular. En caso de duda el investigador deberá contactar con el Responsable de Farmacovigilancia para evaluar la necesidad de abrir el ciego.

El investigador recibirá un sobre cerrado con la identificación del tratamiento, para cada sujeto. Estos sobres sólo se abrirán en caso de emergencia y siempre que el tratamiento a administrar pueda depender de si el producto en investigación se ha administrado. Una vez desvelado el ciego el investigador debe anotar en el sobre la fecha, hora y razón por la que se ha abierto el ciego y proceder a su archivo. Asimismo el investigador deberá rellenar el Formulario de AA graves e informar de manera inmediata al Responsable de Farmacovigilancia, siguiendo los procedimientos establecidos para ello.

12.2. Por el promotor

El promotor está obligado a abrir el ciego para la notificación expeditiva de sospechas de Reacciones Adversas Graves e Inesperadas (RAGIs) a las Autoridades Competentes. En esta situación y para evitar sesgos hasta donde sea posible se mantendrá el ciego para el resto de personal implicado en el estudio (investigadores, monitores, estadísticos...).

13. Manejo y análisis de los datos

13.1. Gestión de datos y monitorización

Para describir adecuadamente la población de pacientes, se completará un cuaderno de recogida de datos incluyendo la historia detallada del paciente, el examen físico, los parámetros vitales durante la hospitalización y los acontecimientos adversos. Todos los datos relevantes serán introducidos en una base de datos y su uso será restringido a fines científicos. La gestión de datos se realizará en la Fundació Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

13.2. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará con el paquete de software SPSS v.19.0.1 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ESTADOS UNIDOS).

13.2.1. Evaluación de la respuesta (seguridad, eficacia)

Se realizará el análisis estadístico incluyendo todos los pacientes aleatorizados e intervenidos. Cualquier paciente aleatorizado que abandone el estudio por cualquier causa antes del procedimiento quirúrgico no será seguido, pero será registrado para estudiar posibles causas de ser no candidato para el procedimiento.

Tanto los pacientes *roll-in* como los pacientes aleatorizados serán evaluados para los objetivos de eficacia y seguridad del estudio y en todos se evaluarán las variables principal, secundarias y exploratorias descritas en el punto 3.3 del presente protocolo.

Los análisis descriptivos se realizarán en el primer paso. Las variables categóricas se describirán en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se describirán en medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartiles en caso de distribución no normal. Las diferencias entre grupos se compararán usando la prueba t de Student o mediante un ANOVA para comparaciones múltiples, con la prueba de Tukey para análisis post hoc. La comparación de variables continuas entre grupos se realizará utilizando análisis de varianza para datos no apareados una vez que se demuestra la normalidad (Prueba de Kolmogorov-Smirnov); de lo contrario, se utilizará una prueba no paramétrica (prueba de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). Los datos de RMN se analizarán como medidas repetidas utilizando ANOVA con la corrección de Greenhouse-Geisser. Se considerará significativo un valor $p < 0,05$.

13.2.2. Descripción del tamaño muestral

El número total de pacientes previstos es de 12 pacientes: 2 pacientes *roll-in* y 10 pacientes aleatorizados. Al tratarse de un estudio piloto fase I en el que se evalúa la seguridad del producto en investigación y la obtención de datos preliminares de eficacia, no se ha hecho un cálculo preciso del tamaño de la muestra y se ha fijado la muestra en 10 pacientes aleatorizados.

Se cree que la inclusión de 2 pacientes *roll-in* es suficiente para que el equipo investigador se familiarice con el producto en investigación/procedimientos, y comprobar que la coordinación de los distintos centros implicados es correcta.

13.2.3. Desviación del plan estadístico

Cualquier desviación de ese plan estadístico presentado será descrita y justificada en el informe final.

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

14. Calendario previsto

- Periodo de inclusión de pacientes *roll-in*: un máximo de 8 meses
- Primera visita del primer paciente: Mayo 2019
- Período de inclusión de pacientes aleatorizados: 1 año
- Período de seguimiento: 1 año
- Última visita del último paciente: Enero 2022
- Periodo de seguimiento + Seguimiento a largo plazo: 3 años
- Envío del informe final: Enero 2023

15. Consideraciones regulatorias y éticas

15.1. Consideraciones regulatorias

Este estudio se llevará a cabo de conformidad con los principios éticos establecidos en la versión más reciente de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, octubre 2013) y las guías de buenas prácticas clínicas, lo que representa la mayor protección del individuo.

15.2. Revisión ética

Este protocolo será evaluado para obtener la aprobación del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitari Germans Trias I Pujol y la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

15.3. Confidencialidad

Todos los registros y datos médicos están bajo discreción profesional y se mantendrán de forma confidencial. Los datos se organizarán, gestionarán y almacenarán en una base de datos y sólo los miembros del equipo de estudio, de las autoridades competentes y el comité de ética podrán acceder a ellos. Los pacientes se identificarán en los registros únicamente con el número de código. Se garantizará al paciente el estricto cumplimiento de la Ley 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos Personales, del Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007) y del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán datos personales. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en España.

15.4. Consentimiento Informado

Para participar en el estudio, los pacientes deberán dar un consentimiento informado por escrito. En él, se especifica el uso de sus datos para fines científicos. El documento de

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

consentimiento informado se utilizará para explicar en términos simples, el objetivo del estudio y sus procedimientos. El documento de consentimiento informado contiene una declaración de que el consentimiento se da libremente, y especifica que el paciente es libre de retirarse del estudio en cualquier momento.

16. Archivo de documentación

16.1. Archivos del investigador y retención de documentos

El investigador debe conservar un archivo del investigador con los registros adecuados y precisos que permitan que la realización del estudio esté plenamente documentada y que los datos del estudio sean posteriormente verificados.

El archivo de estudio del investigador contendrá el protocolo y sus enmiendas, CRDs, formularios de cuestionarios, aprobación del CEIC y autorización de las autoridades sanitarias, muestras de la hoja de información al paciente y consentimiento informado, currículum del personal, listados de identificación de firmas y listado de identificación de sujetos, así como otros documentos y correspondencia apropiada.

Los documentos clínicos fuente del sujeto (habitualmente predefinidos por el proyecto para registrar parámetros clave de eficacia y seguridad o documentos que no consten en la historia clínica del centro) se archivarán indicando el número de paciente, sin datos personales.

El investigador debe conservar estos documentos 25 años, según el RD 1090/2015 siempre que el promotor no exprese otro período de tiempo.

16.2. Documentos fuente y datos básicos

Se recogerá en la historia clínica la participación del paciente en el estudio, así como el número de código asignado y la identificación de las diferentes visitas que tendrán lugar a lo largo del estudio. Al finalizar el estudio, se dejará una copia en el centro de los datos almacenados en el CRD.

17. Control y garantía de calidad

17.1. Monitorización del estudio

De conformidad con las normativas aplicables y las Buenas Prácticas Clínicas (GCP), el monitor visitará o se pondrá en contacto con el centro de forma periódica. La duración, naturaleza y frecuencia de dichas visitas/contactos dependerá del plan de monitorización.

A lo largo de estos contactos, el monitor deberá:

- controlar y evaluar los avances del estudio;

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

- examinar los datos recopilados;
- llevar a cabo una verificación de los documentos fuente;
- identificar cualquier problema y encontrar soluciones;

El objetivo de la actividad de control es verificar que:

- se respetan los derechos y el bienestar de los sujetos;
- los datos del estudio son precisos, completos y verificables con la ayuda de los documentos originales;
- el estudio se lleva a cabo de acuerdo con el protocolo y con cualquier enmienda aprobada, GCP y normativas aplicables.

El investigador debe estar de acuerdo en:

- conceder al monitor acceso directo a toda la documentación relevante;
- dedicar parte de su tiempo y del tiempo de su personal al monitor con el objetivo de tratar los resultados de la supervisión, así como cualquier otro posible aspecto.

El monitor también debe ponerse en contacto con el centro antes de comenzar el estudio con el objetivo de analizar con el personal tanto el protocolo como los procedimientos de recopilación de datos.

17.2. Auditorías e inspecciones

El promotor puede llevar a cabo una auditoría de control de calidad a su exclusiva discreción. En este caso, el investigador deberá estar de acuerdo en conceder al auditor acceso directo a toda la documentación relevante y dedicar parte de su tiempo y del tiempo de su personal al auditor con el objetivo de tratar los resultados de la supervisión, así como cualquier otro posible aspecto.

Asimismo, las autoridades sanitarias también podrán inspeccionar el estudio. En este caso, el investigador deberá estar de acuerdo en conceder al inspector acceso directo a toda la documentación relevante y dedicar parte de su tiempo y del tiempo de su personal al inspector con el objetivo de tratar los resultados de la supervisión, así como cualquier otro posible aspecto.

17.3. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Todos los datos generados en la parte clínica de este estudio se transcribirán en el CRD electrónico (eCRD) con un sistema de acceso mediante usuario y contraseña. La aplicación cuenta con control de los cambios realizados (registrando el usuario que los ha realizado).

Sólo el personal autorizado puede introducir datos y hacer correcciones en el CRD. El investigador y el monitor del estudio revisarán todos los CRDs para asegurar que están completos y que son legibles y exactos. El monitor instruirá al personal del centro para que haga cualquier corrección o adición necesaria, siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas. El

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

monitor del estudio tendrá acceso a las historias clínicas, datos de laboratorio originales y otros documentos que estén relacionados con el estudio, sin comprometer la identidad de los pacientes.

Los CRDs deben completarse de forma periódica para mantener actualizados los datos y reflejar el estado del paciente en cada periodo del ensayo. La información recogida e introducida en el CRD se corresponderá con la de los documentos fuente.

Los pacientes no se identificarán por el nombre en el CRD, se utilizará una identificación codificada que consiste en un número de paciente. El investigador deberá realizar un registro confidencial (lista de identificación de los pacientes) donde consten datos de identificación del paciente incluidos en el ensayo con el fin de hacer un seguimiento de los mismos si fuera necesario.

17.4. Responsabilidad

De acuerdo con lo dispuesto en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, el promotor del ensayo cuenta con una póliza de seguro de responsabilidad civil con la Compañía de Seguros Zurich Insurance. El Promotor prorrogará esta póliza u otra con cobertura equivalente hasta la finalización del ensayo. La póliza cubrirá los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo pudieran resultar para las personas en que hubiera de realizarse, por un importe asegurado de 250.000 € por paciente sometido a ensayo con un límite máximo de 2.500.000 € por ensayo clínico y año. Esta póliza cubre, asimismo, las responsabilidades del promotor, el/la investigador/a principal y sus colaboradores, así como las del Hospital o Centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

El Promotor se compromete a abonar las primas correspondientes que cubran la responsabilidad civil relativa al ensayo. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

El Centro y el investigador principal se comprometen a informar al Promotor de cualquier reclamación o acción legal, real o potencial si es conocida, vinculable al ensayo.

18. Fuente de financiación

El ensayo clínico PERISCOPE es un estudio de investigación clínica independiente promovido por el Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol y el Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona, para el que cuentan con financiación interna. Además, cuenta con parte de financiación de la Generalitat de Catalunya mediante el programa PERIS del Departament de Salut SLT002/16/00234, SLT002_16_00209 y del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2017-84324-C2-1-R)

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

19. Política de publicación

La publicación de los resultados del ensayo cumplirá los requisitos que se establecen en el artículo 42 del Real Decreto 1090/2015.

20. Referencias

1. Boersma H, Califf R, Collins R, Deckers JW, Simoons ML. Selection of reperfusion therapy for individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1371–1381.
2. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:178–185.
3. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
4. Vunjak-Novakovic G, Tandon N, Godier A, Maidhof R, Marsano A, Martens TP, Radisic M. Challenges in Cardiac Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16:169-87.
5. Garreta E, Genové E, Borrós S, Semino CE. Osteogenic differentiation of mouse embryonic stem cells and mouse embryonic fibroblasts in a three-dimensional self-assembling peptide scaffold. *Tissue Engineering.* 2006: 12 (8): 1-13.
6. Semino CE, Kamm RD, Lauffenburger DA. Autocrine EGF receptor activation mediates endothelial cell migration and vascular morphogenesis induced by VEGF under interstitial flow. *Exp. Cell.* 2006: Res. 312, 289.
7. Perea-Gil I, Uriarte JJ, Prat-Vidal C, Gálvez-Montón C, Roura S, Llucià-Valldeperas A, Soler-Botija C, Farré R, Navajas D, Bayes-Genis A. In vitro comparative study of two decellularization protocols in search of an optimal myocardial scaffold for recellularization. *Am J Transl Res.* 2015 Mar 15;7(3):558-73.
8. Gálvez-Montón C, Bragós R, Soler-Botija C, Díaz-Güemes I, Prat-Vidal C, Crisóstomo V, Sánchez-Margallo FM, Llucià-Valldeperas A, Bogónez-Franco P, Perea-Gil I, Roura S, Bayes-Genis A. Noninvasive Assessment of an Engineered Bioactive Graft in Myocardial Infarction: Impact on Cardiac Function and Scar Healing. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Feb;6(2):647-655.
9. Perea-Gil I, Prat-Vidal C, Gálvez-Montón C, Roura S, Llucià-Valldeperas A, Soler-Botija C, Iborra-Egea O, Diaz-Güemes I, Crisóstomo V, Sánchez-Margallo F, Bayes-Genis A. A cell-enriched engineered myocardial graft limits infarct size and improves cardiac function. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2016; 1(5):360-72.
10. Prat-Vidal C, Gálvez-Montón C, Puig-Sanvicens V, Sanchez B, Díaz-Güemes I, Bogónez-Franco P, Perea-Gil I, Casas-Solà A, Roura S, Llucià-Valldeperas A, Soler-Botija C, Sánchez-Margallo FM, Semino CE, Bragos R, Bayes-Genis A. Online monitoring of myocardial bioprosthesis for cardiac repair. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 1;174(3):654-61

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

11. Kim, J.W., Ha, K.Y., Molon, J.N., Kim, Y.H., 2013. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for chronic spinal cord injury in rats: comparative study between intralesional and intravenous transplantation. *Spine (Phila Pa 1976)* 38, E1065-1074.

12. Uccelli, A.. Mesenchymal stem cells exert a remarkable regenerative effect requiring minimal CNS integration: commentary on: "Mesenchymal stem cells protect CNS neurons against glutamate excitotoxicity by inhibiting glutamate receptor expression and function" by Voulgari-Kokota et al. 2013: *Exp Neurol* 247, 292-295.

13. Barry, F.P., Murphy, J.M.. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. 2004: *Int J Biochem Cell Biol* 36, 568-584.

14. Oliveri, R.S., Bello, S., Biering-Sørensen, F. Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: Systematic review with meta-analyses of rat models. *Neurobiology of Disease*. 2014: 62, 338-353.

15. Uccelli, A., Laroni, A., Freedman, M.S.. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. *Lancet Neurol*. 2011: 10, 649- 656.

16. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J et al. Ontracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: The BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet* 2004, 364(9429):141-8.

17. Yang Z, Zhang F, Ma W et al. A novel approach to transplantation bone marrow stem cells to repair human myocardial infarction: Delivery via a noninfarct-relative artery. *Cardiovasc Ther* 2010, 28(6):380-5.

18. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-erived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007;100:1249-60.

19. Léobon B, Roncalli J, Joffre C et al. Adipose-derived cardiomyogenic cells: In vitro expansion and functional improvement in a mouse model of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2009, 83(4):757-67.

20. Rigol M, Solanes N, Farré J et al. Effects of adipose tissue-derived stem cell therapy after myocardial infarction: Impact on the route of administration. *J Card Fail* 2010, 16(4):357-66.

21. Meliga E, Strem BM, Duckers HJ, Serruys PW. Adipose-derived cells. *Cell Transplant* 2007, 16(9):963-70.

22. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM et al. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012, 59(5):539-40.

23. Mathiasen AB, Jørgensen E, Qayyum AA, Haack-Sørensen M, Ekblond A, Kastrup J. Rationale and design of the first randomized, double-blind, placebo-controlled trial of

Título del estudio:	Matriz pericárdica con células madre mesenquimales para el tratamiento de pacientes con tejido miocárdico infartado (PERISCOPE Trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-02	Versión protocolo:	5.0
Número EudraCT	2018-001964-49	Fecha protocolo:	Diciembre 10, 2019

intramyocardial injection of autologous bone-marrow derived mesenchymal stromal cells in chronic ischemic heart failure (MSC_HF Trial). Am Heart J 2012, 164(3):285-91.

24. Hashemi SM, Ghods S, Kolodgie FD et al. A placebo controlled, dose-ranging, safety study of allogenic mesenchymal stem cells injected by endomyocardial delivery after an acute myocardial infarction. Eur Heart J 2008,29(2):251-9.

25. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: Implications for current clinical trials. Circulation 2005,112(9, Suppl.):I150-6.

26. Nauta, A.J., Fibbe, W.E., 2007. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. Blood 110, 3499-3506.

27. Rasmusson, I.. Immune modulation by mesenchymal stem cells. Exp Cell Res. 2006: 312, 2169-2179.

28. Uccelli, A., Moretta, L., Pistoia, V.. Immunoregulatory function of mesenchymal stem cells. Eur J Immunol. 2006: 36, 2566-2573.

29. Doorn, J., Siddappa, R., van Blitterswijk, C.A., de Boer, J.. Forskolin enhances in vivo bone formation by human mesenchymal stromal cells. Tissue Eng. 2012 Part A 18, 558-567.

30. Monguió-Tortajada M, Roura S, Gálvez-Montón C, Franquesa M, Bayes-Genis A, Borràs FE. Mesenchymal Stem Cells Induce Expression of CD73 in Human Monocytes In Vitro and in a Swine Model of Myocardial Infarction In Vivo. Front Immunol. 2017 Nov 20;8:1577.

21. Anexos

Anexo I: Kansas City Questionnaire, test de calidad de vida.

Anexo II: Formulario de Notificación de Acontecimiento Adverso Grave.

Anexo III: Comité de evaluación de eventos.

Anexo IV: SF-36, test de calidad de vida