

INFORME EN EL QUE ES JUSTIFIQUEN ELS ASPECTES ESTABLERTS ALS ARTICLES 28, 100, 101 I 116.4 DE LA LLEI 9/2017 DE CONTRACTES DEL SECTOR PÚBLIC EN RELACIÓ AMB EL CONTRACTE DEL SERVEI DE REALITZACIÓ D'UN ESTUDI COMPARATIU D'EFICÀCIA TERAPEUTICA D'HEPTAMMUNE EN UN MODEL MURÍ HUMANITZAT DE COLITIS, AMB NÚMERO D'EXPEDIENT PCP-2678.

Descripció del contracte	Realització d'un estudi comparatiu per avaluar l'eficàcia terapèutica de la nostra molècula biològica Heptammune en un model de malaltia inflamatòria intestinal (colitis ulcerosa induïda per sulfat de dextrà (DSS) en ratolins humanitzats.
--------------------------	--

De conformitat amb el previst als articles 28, 100, 101 i 116.4, de la Llei 9/2017, de 8 de novembre, de Contractes del Sector Públic (en endavant, LCSP), a l'expedient de contractació s'han de justificar els aspectes que es detallen en els referits preceptes de la norma abans esmentada. A tal efecte, el present informe té per finalitat donar compliment a allò establert als esmentats articles i s'emet, per tant, per tal de justificar els aspectes que s'estableixen a continuació en relació amb el contracte del servei de realització d'un estudi comparatiu per avaluar l'eficàcia terapèutica de la nostra molècula biològica Heptammune en un model de malaltia inflamatòria intestinal (colitis ulcerosa induïda per sulfat de dextrà (DSS) en ratolins humanitzats.

I) Objecte del Contracte

L'objecte del present procediment es el servei de realització d'un estudi comparatiu d'eficàcia terapèutica d'Heptammune en un model murí humanitzat de colitis. En concret, aquest servei tindrà que complir amb els següents paràmetres:

S'utilitzaran 5 grups de 10 animals (10 animals per condició) tant en l'estudi agut com en l'estudi crònic. Aquests animals seran ratolins NOD-Prkdcem26Cd52Il2rgem26Cd22/NjuCrl (NCG) immunodeficients humanitzats amb cèl·lules hematopoètiques (CD34+) aïllades de cordons umbilicals humans amb un protocol propietari de "TransCure" que implica una estimulació amb el còctel de citocines/factors de creixement (IL-3, IL-4, GM-CSF, FLT3L, IL-15) mitjançant un impuls hidrodinàmic, que permet incrementar el percentatge de reconstitució hematopoètica (humanització) així com el percentatge del llinatge mieloide, les cèl·lules diana de la nostra molècula Heptammune.

La colitis s'induirà amb DSS. S'administrarà sulfat de dextrà sòdic, 40 kDa. S'afegirà la concentració adequada de DSS del 3% a l'aigua de beguda (ad libitum) dels animals i es renovarà cada dos dies. En el cas de colitis aguda la duració de la inducció serà de 7 dies. En el cas de colitis crònica es realitzarà 3 cicles d'inducció de 7 dies separats de 3 períodes de descans (no inducció).

Es realitzarà una monitorització i avaluació comparativa dels animals tractats i no tractats amb els diferents biològics tenint en compte els següents paràmetres:

- Monitorització diària (puntuació clínica, diarrea, sagnat rectal, pèrdua de pes corporal).
- Endoscòpia (2x/setmana).
- Supervivència.

Al final de l'estudi es sacrificaran els animals y s'obtidran paràmetres addicionals:

- Pes i longitud del còlon.
- Histologia (inflamació, dany a la mucosa intestinal, infiltració cel·lular).
- Mostres addicionals de teixit intestinal i melsa congelades per estudis moleculars.
- Sèrum.

II) Necessitats a satisfer, idoneïtat de l'objecte i contingut del contracte

Mitjançant el present contracte, el Dr. Josep Maria Aran satisfarà de forma directa, clara i proporcional, la seva necessitat en el marc del seu projecte LCX24003 - CI24-30620 amb títol "Heptammune: a first-in-class biologic immunomodulator against autoimmune inflammatory bowel disease", contracte finançat per la Fundació La Caixa, amb el suport institucional de CERCA Programme / Generalitat de Catalunya.



Hem trobat que el regulador del complement C4BP(β -) mostra activitat immunomoduladora i hem demostrat la seva eficàcia terapèutica en diversos models murins de malalties autoimmunes. Recentment, hem dissenyat un nou biològic, Heptammune (V4, també anomenat PRP6-HO7), un anàleg de C4BP(β -) que només conté activitat immunomoduladora, per millorar la seva eficàcia, seguretat i escalabilitat. Heptammune s'uneix al seu receptor, "reprogramant" les cèl·lules mieloides inflamatòries cap a un estat antiinflamatori i tolerogènic que restaura l'homeòstasi immune. Hem demostrat l'eficàcia terapèutica d'Heptammune en models murins de colitis i en cèl·lules mieloides de pacients amb malaltia inflamatòria intestinal (MII), independentment de la seva medicació. Així, el nostre actiu s'adreça al sistema immunitari innat, un aspecte diferencial clau que justifica el seu desenvolupament com un fàrmac innovador amb un caràcter "primer de classe" perquè la MII es impulsada principalment per components immunitaris innats, que les teràpies actuals no aborden.

Després d'haver demostrat la prova de concepte preclínica (POC) en models de MII, el focus del nostre projecte és la posterior valorització d'Heptammune i el compliment de la normativa requerida i les activitats que donaran lloc a una sol·licitud d'assaig clínic (CTA) a l'EMA per a un assaig clínic de fase I "first-in-human" (FIH).

Per tant, una de les fites principals del nostre projecte és aconseguir la prova de concepte preclínica pel que fa a l'eficàcia terapèutica del nostre actiu biològic Heptammune. Segons els nostres assessors i líders d'opinió clau, l'assaig definitiu per aconseguir l'objectiu anterior en la MII és realitzar una avaluació in vivo utilitzant el model de colitis ulcerosa, induïda químicament per mitjà de sulfat de dextrà sòdic (DSS), en ratolins amb sistema immunitari humanitzat, tant

per a presentacions agudes com cròniques. Aquest model força complex és necessari per a una avaluació completa i precisa del potencial terapèutic del nostre biològic, considerant les seves particularitats. Heptammune és una proteïna recombinant, per la qual cosa el seu rendiment en el model de malaltia inflamatòria intestinal (MII) s'ha d'avaluar en comparació amb el d'altres biològics actualment al mercat o en assajos clínics contra la MII (SoC). És ben sabut que els biològics actuals, principalment anticossos monoclonals, a causa de la seva especificitat, no funcionen bé en models estàndard de ratolí. Per tant, per a una correcta comparació de la potència terapèutica tant de l'Heptammune com d'altres biològics SoC, el model de ratolí humanitzat és el més adequat per al nostre assaig.

A més, la diana del nostre actiu Heptammune és el sistema immunitari innat (en particular les cèl·lules mieloides), que normalment estan infrarepresentades després de l'empelt estàndard (de cèl·lules mare hematopoètiques CD34+ humanes en ratolins immunodeficients. D'aquí la necessitat de incorporar la tècnica d'estimulació amb el còctel de citocines/factors de creixement (IL-3, IL-4, GM-CSF, FLT3L, IL-15) mitjançant un impuls hidrodinàmic, propietària de "TransCure".

La licitació esdevé necessària per al correcte desenvolupament de l'activitat de l'IDIBELL, en el sentit que es requereix els serveis de una CRO experta i capaç de la realització d'un estudi comparatiu per avaluar l'eficàcia terapèutica de la nostra molècula biològica Heptammune en un model de malaltia inflamatòria intestinal (colitis ulcerosa induïda per sulfat de dextrà (DSS) en ratolins humanitzats, a fi de completar totes les proves preclíniques de concepte necessàries per avançar en el desenvolupament d'Heptammune com a fàrmac biològic de primera classe per al tractament de la malaltia inflamatòria intestinal.

III) Insuficiència de mitjans propis de l'entitat per a realitzar la prestació objecte del contracte

L'IDIBELL no compta amb els mitjans materials i personals apropiats per poder donar compliment a l'objecte del contracte que es precisa. L'entitat compta amb una plantilla amb una càrrega de treballs que fan materialment impossible que es puguin assumir aquests treballs. Per aquest motiu, atès que la prestació objecte del contracte no es pot realitzar pels mitjans propis de l'entitat, resulta del tot necessari la contractació de d'un servei de realització d'un estudi comparatiu per avaluar l'eficàcia terapèutica de la nostra molècula biològica Heptammune en un model de malaltia inflamatòria intestinal (colitis ulcerosa induïda per sulfat de dextrà (DSS) en ratolins humanitzats.

IV) Pressupost de licitació

S'entén per pressupost base de licitació el límit màxim de despesa que, en virtut del contracte pot comprometre l'òrgan de contractació.

Atenent a que el pressupost de licitació ha de ser adequat als preus de mercat, havent de tenir en consideració els costos directes i indirectes i altres eventuais despeses calculats per a la seva determinació, es fixa el següent pressupost de licitació en 161.735,00 euros sense IVA

Concepte		Import
Costos directes	Adquisició d'animals	145.000,00 euros
	Serveis d'endoscòpia i histologia	10.500,00 euros

	Gestió del projecte	6.235,00 euros
Costos indirectes	Benefici industrial	No procedeix
	IVA (21%)	33.964,35 euros
Pressupost licitació (sense IVA)		161.735,00 euros
Pressupost licitació (amb IVA)		195.699,35 euros

Total del pressupost base de licitació: 161.735,00 euros I.V.A. exclòs.

L'efectivitat del contracte resta condicionada a l'existència de crèdit pressupostari suficient en el projecte amb el màxim estipulat de 161.735,00 euros. IDIBELL no està obligat a esgotar el pressupost adjudicat i abonarà els serveis efectivament realitzats.

V) Valor estimat del contracte

S'entén per valor estimat del contracte el valor l'import total, sense incloure l'Impost del Valor Afegit, pagador segons les estimacions realitzades.

El valor estimat del contracte serà de 161.735,00 euros, IVA exclòs, dividit de la següent forma:

- Pressupost base de licitació (sense IVA): 161.735,00 euros.
- Possible pròrroga: Sí. Es contempla una pròrroga addicional de fins a 6 mesos, en cas de no assolir un suficient nombre de ratolins reconstituïts amb un percentatge superior al 25% de cèl·lules hematopoètiques humanes pels assaigs i sempre en el cas d'ampliació del termini d'execució del projecte de referència. Aquesta pròrroga no suposa un increment de l'import de la licitació.
- Possibles modificacions: No es preveuen.
- Possibles opcions eventuais: No es preveuen opcions eventuais.

TOTAL VALOR ESTIMAT DEL CONTRACTE: 161.735,00 euros sense IVA.

VI) Durada del contracte

El present contracte està previst que tingui una durada màxima establerta fins el 15 de juliol de 2027.

Es preveu que l'inici del contracte sigui des de l'endemà de la formalització d'aquest, data des de la qual començarà a computar la durada màxima establerta en el paràgraf anterior.

Es contempla una pròrroga màxima de 6 mesos en cas de no assolir un suficient nombre de ratolins reconstituïts amb un percentatge superior al 25% de cèl·lules hematopoètiques humanes pels assaigs i sempre en el cas d'ampliació del termini d'execució del projecte de referència. Aquesta pròrroga no suposa un increment de l'import de la licitació.

VII) Justificació del procediment utilitzat per l'adjudicació del contracte

El present contracte s'adjudicarà mitjançant procediment negociat sense publicitat per protecció de drets exclusius i amb regulació no harmonitzada, de conformitat amb el que s'estableix en l'article 168, apartat a) 2º de la LCSP, essent necessària la preparació dels plecs de clàusules administratives particulars i de prescripcions tècniques que regeixin la corresponent

licitació, atès que *TransCure bioServices* es la única CRO i expert líder mundial que ofereix models de malaltia inflamatòria intestinal induïda per DSS aguda i crònica en ratolins humanitzats potenciat amb citocines en exclusiva i, per tant, es la única companyia que pot oferir el servei de realització d'un estudi comparatiu per avaluar l'eficàcia terapèutica de la nostra molècula biològica Heptammune en un model de malaltia inflamatòria intestinal (colitis ulcerosa induïda per sulfat de dextrà (DSS) en ratolins humanitzats, necessari per poder completar el nostre projecte.

VIII) Justificació de la no divisió en lots

L'objecte del contracte no admet divisió.

El risc per a la correcta prestació del contracte procedeix de la naturalesa de l'objecte del mateix, en implicar la necessitat de coordinar l'execució de les diferents prestacions, qüestió que es podria veure impossibilitada Per assolir un nivell acceptable d'humanització dels ratolins que s'han de reconstituir prèviament durant 14 setmanes amb cèl·lules hematopoètiques progenitores CD34+. Per poder utilitzar ratolins humanitzats amb el mateix nivell de reconstitució y administrar-los els mateixos lots de proteïna, es impossible separar el protocol agut i el protocol crònic a fi de tenir una comparació fiable de l'eficàcia dels diferents fàrmacs testats en les dos presentacions patològiques, aguda i crònica.

La realització independent de les diverses prestacions compreses a l'objecte del contracte dificultaria la correcta execució del mateix, excessivament difícil o onerosa des del punt de vista tècnic.

Per tot l'indicat, no procedeix la divisió del contracte indicat en lots per les raons exposades en el present informe.

IX) Criteris de solvència

Atenent que l'objecte del contracte és la realització d'un estudi comparatiu d'eficàcia terapèutica d'Heptammune en un model murí humanitzat de colitis, i que el seu valor estimat és 161.735,00 euros, es proposen els criteris de solvència següents:

- Solvència tècnica o professional:
 - Relació dels principals serveis o treballs realitzats d'igual o similar naturalesa que els que constitueixen l'objecte del contracte en el curs de, com a màxim els tres darrers anys, en què s'indiqui l'import, la data i el destinatari públic o privat dels mateixos. L'import anual acumulat en l'any de major execució ha de ser igual o superior al 70 per cent de l'annualitat mitjana del contracte.
- Solvència econòmica i financera:
 - Xifra anual de negocis global referit al millor exercici dins dels tres darrers anys disponibles en funció de la data de constitució o de l'inici d'activitats de l'empresari. La mitjana del volum de negocis global anual mínima exigida serà d'una vegada el valor estimat del contracte: 161.735,00 euros.

En virtut del que disposa l'article 87, apartat 2, la presentació del RELI o ROLECE pot donar substitució a la documentació indicada en els apartats anteriors.

X) Criteris d'adjudicació

De conformitat amb l'article 145.1 de la LCSP i atenent a l'objecte del contracte de referència, es proposen els següents criteris d'adjudicació:

- Criteris d'adjudicació avaluables mitjançant fórmules automàtiques: Fins a un màxim de 100 punts.
 - Oferta econòmica.

De conformitat amb l'article 146.2 de la LCSP, per a l'avaluació de les ofertes conforme a criteris quantificables mitjançant la mera aplicació de fórmules, s'utilitzaran les següents:

- Oferta econòmica: Fins un màxim de **100 punts**.
Els càlculs aplicables per assignar la puntuació de cada oferta seran els següents:

$$Pa = Pm \times \frac{MO}{Oi}$$

On:

Pa= puntuació assignada

Pm= puntuació màxima

MO= Millor oferta

Oi= Oferta analitzada

L'oferta més econòmica, sempre i quan compleixi els requeriments tècnics mínims indicats en el plec de prescripcions tècniques, rebrà la màxima puntuació 100 punts i la resta d'ofertes rebran una puntuació proporcional a la rebaixa respecte al preu de sortida.

És d'aplicació la formula indicada donat que es busca la màxima eficiència en l'aspecte econòmic.

XIII) Condicions especials d'execució

S'estableixen per aquest contracte les següents condicions especials d'execució:

- Consideracions relacionades amb la innovació:
En virtut del certificat d'exclusivitat emès per l'empresa Transcure Bioservices, mitjançant el qual es deixa constància que, en relació la realització d'un estudi comparatiu d'eficàcia terapèutica d'Heptammune en un model murí humanitzat de colitis, es la única empresa que ha desenvolupat les tècniques imprescindibles pel desenvolupament del servei de referència

A l'Hospitalet de Llobregat,

Dr. Josep María Aran Perramon
Investigador Principal
Fundació Institut d' Investigació Biomèdica
de Bellvitge

Dr. Gabriel Capellá Munar
Director General i Òrgan de Contractació
Fundació Institut d' Investigació Biomèdica
de Bellvitge