

## **Anexo I. Nuevo Car anti CD19 con eficacia, inmunogenicidad y toxicidad optimizadas para desarrollo preclínico y clínico de terapia de rescate en pacientes con neoplasias linfoides de estirpe B. (CART\_ANDALUCÍA)” para la búsqueda de soluciones innovadoras en el Sistema Sanitario Público de Andalucía**

*Las siguientes especificaciones de la necesidad no cubierta son orientativas y podrán evolucionar a medida que se vaya actualizando el estado del arte en cada uno de los ámbitos.*

### **1. Antecedentes: nuevas inmunoterapias avanzadas de cáncer**

En el año 2018 la Comisión Europea aprobó el uso comercial de los dos primeros medicamentos CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) en Europa (Kymriah y Yescarta) tras el informe favorable por parte de la *European Medicines Agency* (EMA). Esta aprobación sigue a la que se produjo en 2017 por parte de la FDA (*Food and Drugs Administration*) en EEUU para estos dos mismos medicamentos con unos resultados sin precedentes en pacientes con neoplasias hematológicas de estirpe B en recaída o refractarias, en los que los resultados de los tratamientos convencionales hasta la fecha conllevan una mortalidad superior al 90%, incluyendo niños y adultos jóvenes.

En España, están actualmente disponibles, tras haber alcanzado las empresas Novartis y Gilead, propietarias respectivamente de Kymriah y Yescarta, un acuerdo de precio con el Ministerio de Sanidad, que asciende a la cantidad de 320.000 euros por paciente tratado, en un escenario de riesgo compartido.

La eficacia incuestionable de las terapias CAR-T en pacientes con neoplasias hematológicas sin alternativas terapéuticas, ha llevado a las agencias reguladoras FDA y EMA a su aprobación en base a ensayos clínicos fase II, lo que implica un conocimiento muy limitado del verdadero impacto de estos fármacos autorizados, y sobre todo, implica una aprobación acelerada en una fase bastante temprana del desarrollo clínico de estas terapias, que deben necesariamente seguir siendo investigadas y mejoradas.

En este sentido, las terapias CAR-T autorizadas, tiene cuatro claras limitaciones que son las siguientes:

- 1. No todos los pacientes responden a las terapias CAR-T comerciales.**
- 2. El efecto de la terapia CAR-T no persiste en todos los pacientes respondedores, lo que conlleva la recaída de la enfermedad de base en alrededor del 40-50% de los pacientes en los primeros 12-18 meses después del tratamiento.**
- 3. La terapia tiene una alta toxicidad.**
- 4. El coste de la terapia CAR-T es muy elevado.**

Europa, en general, y España, en particular, se han quedado rezagadas en la investigación en CAR-T. España no cuenta con ninguna patente relacionada con CAR-T; tan solo se acaba de finalizar un ensayo clínico fase I con un CAR-T no patentado, por carecer de innovación, desarrollado por el Hospital Clinic de Barcelona, que en los próximos meses se extenderá a 10 hospitales españoles en un ensayo clínico fase II.

Hemos analizado en profundidad las limitaciones de los CAR-T disponibles comercialmente y la situación de avance de la investigación en este campo. A partir de este análisis, hemos considerado las posibles soluciones tecnológicas para las limitaciones de los CAR actuales y las hemos plasmado como especificaciones funcionales. En el presente proyecto, proponemos dar respuesta

desde la innovación a las cuatro principales limitaciones de las terapias CAR-T actualmente autorizadas.

Andalucía cuenta actualmente con la casi totalidad de las infraestructuras necesarias para la producción de CAR-T, así como con la mayor red pública de europea de laboratorios GMPs pertenecientes a una institución. Esta red de infraestructuras nos sitúa en una posición de liderazgo internacional, especialmente en el ámbito de la investigación clínica. En el año 2014, España era el país europeo que más ensayos clínicos en terapias avanzadas había promovido. Andalucía promovió el 24% de los EECC españoles y un 8% de los europeos.

Por otra parte, en los 10 últimos años se han promovido un total de 26 ensayos clínicos en áreas terapéuticas tan variadas como la hematología, cardiología o neurología con 824 pacientes que participaron en los mismos y que recibieron alguno de los 13 medicamentos fabricados en la Red Pública del Servicio Andaluz de Salud.

Todos estos aspectos posicionan a Andalucía como referente del sector público para el fomento de una colaboración público – privada, donde se son compartidos los riesgos y beneficios de la innovación a desarrollar, con el fin último de obtener mejores resultado en la terapia y la posibilidad de lograr un acceso equitativo y eficaz.

La motivación del presente proyecto es la búsqueda de la colaboración público – privada, de manera que el enorme potencial de investigación con que ya cuenta el SSPA para este tipo de terapias se vea complementado con la innovación tecnológica de una empresa ya que existen algunas PYMES capaces de atender a las demandas tecnológicas y especificaciones funcionales planteadas en el proyecto, de manera que se desarrolle un nuevo CAR-T más eficaz que los actuales y a un coste más bajo. Este proyecto pretende también ser el origen y el primer paso en un plan a medio y largo plazo de desarrollo tecnológico y clínico en Andalucía de la inmunoterapia celular en cáncer, que ha demostrado ser la modalidad más prometedora de tratamiento de enfermedades oncológicas.

Si nuestro proyecto es exitoso conseguiremos mejorar la salud de nuestra población de pacientes con neoplasias hematológicas de una forma coste-efectiva y además se generará innovación en Andalucía, retorno económico para el SSPA, desarrollo tecnológico y empleo de calidad.

## 2. Estado del Arte

El surgimiento de las células T modificadas genéticamente para expresar receptores antigénicos quiméricos (CAR, del inglés Chimeric Antigen Receptor) ha supuesto una forma completamente nueva y diferente de tratamiento del cáncer que ha mostrado resultados sin precedentes hasta el momento, en particular en neoplasias hematológicas de estirpe B<sup>1,2</sup>.

Durante más de tres décadas se han venido investigando numerosas estrategias de inmunoterapia encaminadas a potenciar el sistema inmunitario del paciente para conseguir efectos específicos anti-tumorales evitando los mecanismos de escape inmunológico que desarrolla la neoplasia. Sin embargo, estas estrategias nunca llegaron a conseguir resultados clínicos suficientemente efectivos o se presentaban con efectos secundarios demasiado severos. La disponibilidad de tecnología de modificación génica mediante transducción celular ha permitido cambiar radicalmente esa

---

2. Hay K, Turtle C. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells: Lessons Learned from Targeting of CD19 in B-Cell Malignancies. *Drugs* 2017; 77:237–245.

3. Lichtman E, Dotti G. Chimeric antigen receptor T-cells for B-cell malignancies. *Translational research* 2017; 187: 59- 82.

situación al ser posible conseguir que los linfocitos T policlonales expresen en su superficie un determinado receptor específico de un antígeno tumoral que ha recibido el nombre de CAR.

El hecho de que los principales éxitos clínicos con linfocitos T CAR se hayan producido en neoplasias linfoides de estirpe B no es casual. Es fácil entender que, desde el punto de vista del perfil antigénico del tumor, son clave dos características:

1. Que el tumor presente un antígeno concreto en un porcentaje muy elevado de los casos.
2. Que ese antígeno no se exprese en ningún otro tejido normal del sujeto, o que en caso de que así sea, ese tejido no sea de importancia vital.

Estas dos características se dan en las neoplasias linfoides de estirpe B que presentan una elevada expresión del antígeno CD19 de forma estable en un porcentaje muy alto de los casos, mientras que en tejidos normales CD19 se expresa exclusivamente en los linfocitos B maduros normales que son un tejido relativamente prescindible.

El primer CAR-T anti-CD19 aprobado para uso comercial ha sido codesarrollado por la Universidad de Pensilvania junto a la compañía Novartis y utiliza el anticuerpo murino anti-CD19 humano FMC63, y como elementos co-estimuladores intracelulares utiliza el 4-1BB humano y el CD3zeta humano. Este CAR-T denominado CTL019 ha sido testado en niños y adultos menores de 25 años con Leucemia Linfoblástica Aguda refractaria y en recaída (r/r-LLA) y la tasa global de respuesta a 3 meses ha sido del 81% de los pacientes con el 59% de los pacientes libres de recaída y vivos al cabo de 12 meses, lo que supone un éxito sin precedentes en pacientes con una expectativa de vida muy limitada tras la recaída<sup>3</sup>.

En Linfoma No Hodgkin (LNH) los mejores resultados se han obtenido con el CAR-T de la empresa Gilead que compró recientemente a la empresa Kite que había desarrollado el CAR-T. Este CAR-T incluye el anti-CD19 FMC63 también, y el fragmento intracelular del CD28 humano fusionado al CD3zeta intracelular humano. En el ensayo pivotal ZUMA-1, de los 108 pacientes tratados y seguidos durante al menos 1 año un 42% de permanecían en remisión en el momento de la publicación<sup>4</sup>.

Aunque los resultados clínicos son realmente espectaculares en cuanto a eficacia de los linfocitos T-CAR, es importante tener en cuenta la toxicidad nada desdeñable de su empleo en clínica, que incluye el llamado Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS, del inglés Cytokines Release Syndrome), la neurotoxicidad y la toxicidad “on-target off-tumor”<sup>1</sup>.

El desarrollo posterior de la biotecnología en torno a los CAR-T se ha centrado en el diseño de nuevas variantes de CAR destinados a aumentar la eficacia de lisis tumoral y al control de la toxicidad:

1. Mezclas de 2 tipos linfocitos CAR-T donde cada tipo expresa un CAR diferente (“pooled CAR”).
2. Linfocitos CAR-T que expresan dos proteínas diferentes utilizando vectores bicistrónicos (“multi-CAR”).
3. Linfocitos que expresan en un mismo CAR dos scFv para reconocer dos antígenos (“tándem CAR”).

---

3. S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48 DOI: 10.1056/NEJMoa1709866

4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis IJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. (2017) 377:2531-44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447

4. Linfocitos que expresan dos proteínas en las que cada una tiene una mitad del dominio de coestimulación (“conditional CAR”)
5. Linfocitos que expresan CAR que necesitan un ligando, ya sea proteico o una pequeña molécula, para ejercer su actividad (“Split CAR”)
6. Linfocitos que expresan dos CAR y uno de ellos es inhibitorio (“iCAR”)<sup>5</sup>.

**Sin embargo, ninguno de estos CAR-T innovadores está aún disponible en el mercado para uso clínico y, sobre todo, ninguno de ellos da respuesta conjuntamente a las limitaciones de los CAR-T actuales. Proponemos el desarrollo de una nueva tecnología que incremente la eficacia de la terapia (CAR multidiana, regulables y no inmogénicos) y que sea coste-efectiva para el sistema público de salud.**

### 3. Necesidad no cubierta

Las terapias CAR-T han demostrado resultados sin precedentes en muchos pacientes sin alternativa terapéutica y con una expectativa de vida muy corta, pero aún existen importantes limitaciones de las terapias comercializadas, por lo que son necesarias nuevas tecnologías que respondan a estas necesidades.

La presente demanda tecnológica está enfocada a buscar proveedores de soluciones que mitiguen o resuelvan total o parcialmente estas limitaciones.

Actualmente no existe en desarrollo ningún CAR-T **multidiana que no sea inmunogénico, que haya sido expresamente diseñado para favorecer la persistencia *in vivo* de las células y que, además, su potencia, su actividad y su toxicidad, sean modulables y personalizables para cada paciente en función de su respuesta individual y de las características moleculares de su tumor.**

Estas son características altamente deseables de un CAR-T para ser innovador y competitivo y, por tanto, esta es la **innovación** de la solución tecnológica que se demanda.

En base a esto la tecnología que se pretende desarrollar debe tener las siguientes especificaciones funcionales:

- La tecnología debe permitir mitigar o solucionar el problema de la heterogeneidad tumoral y la pérdida asociada del antígeno diana tras el inicio de la terapia. El CAR debe estar dirigido contra más de un antígeno (CAR-T multidiana).
  - **Avance esperado:** Desarrollar **nuevos tipos** de CAR-T multidiana podría ser muy útil para mitigar la heterogeneidad del tumor y la recaída debida a pérdida del antígeno.
  - **Incertidumbre científico-técnica:** baja.
  - **Riesgo tecnológico:** ninguno.
- La tecnología debe permitir mitigar la inmunogenicidad de los CAR-T de forma que se incremente la persistencia. En este sentido son preferibles CAR humanizados y/o diseñados para minimizar la potencial respuesta inmune frente a los mismos.

---

<sup>5</sup> Ruella M, Maus M. (2016). Catch me if you can: Leukemia Escape after CD19-Directed T Cell Immunotherapies. Computational and Structural Biotechnology Journal; 14: 357–362

- **Avance esperado:** Actualmente se conoce que los CAR-T humanizados son menos inmunogénicos que los murinos actualmente comercializados, pero no existe en la actualidad ningún CAR-T multidiaria poco inmunogénico o humanizado descrito en la literatura.
  - **Incertidumbre científico-técnica:** alta. No está descrito en la literatura ningún constructo CAR humanizado multidiaria.
  - **Riesgo tecnológico:** el aumento del número de dianas puede incrementar la inmunogenicidad del CAR.
- La solución tecnológica debe permitir modular la potencia de la terapia para personalizar el tratamiento de acuerdo con la respuesta inicial en cada paciente. Esto es potencialmente importante para aumentar la potencia de la terapia en aquellos casos en que, tras una evaluación inicial, se observa una respuesta subóptima.
    - **Avance esperado:** Lograr que la respuesta a los CAR-T sea modulable podría ser un gran avance para aumentar la potencia de la respuesta en los casos en que no se observa respuesta al tratamiento (en torno a 10-15 % de los pacientes tratados).
    - **Incertidumbre científico-técnica:** alta.
    - **Riesgo tecnológico:** la modulación de la respuesta en el sentido de incrementar la potencia puede paralelamente incrementar la toxicidad.
- La tecnología debe incluir mecanismos de control molecular para modular la toxicidad en caso de que sea necesario.
    - **Avance esperado:** Nuevos CAR-T que mitiguen la toxicidad especialmente el CRS y la neurotoxicidad, sin afectar la eficacia de la terapia.
    - **Incertidumbre científico-técnica:** media.
    - **Riesgo tecnológico:** los mecanismos de control de la toxicidad pueden afectar a la eficacia antitumoral del CAR.
- La solución tecnológica debe permitir potencialmente generar alta persistencia de los CAR-T infundidos a los pacientes, con baja expresión de marcadores de agotamiento y que utilicen sistemas con baja o nula señal tónica.
    - **Avances esperados:** el incremento de la persistencia de los CAR disminuirá la tasa de recaídas de la enfermedad.
    - **Incertidumbre científico-técnica:** alta. No se conocen exactamente los factores que favorecen la alta persistencia in vivo de los CAR.
    - **Riesgo tecnológico:** la disminución de la señal tónica no incrementa la persistencia del CAR.
- La solución tecnológica debe potencialmente ser coste-efectiva en la eficiencia de producción de las partículas virales.

- **Avances esperados:** Disminución del coste de las terapias CAR-T.
- **Incertidumbre científico-técnica:** baja. Es posible técnicamente incrementar la eficacia de la producción viral y la eficiencia de las partículas.
- **Riesgo tecnológico:** ninguno.

El hecho que se requiere de la ejecución de actividades de I+D del tipo realización de pruebas analíticas y pruebas a escala en laboratorio, orientadas a demostrar la factibilidad técnica de los conceptos tecnológicos, posicionan a la tecnología propuesta y sus especificaciones funcionales en un nivel de **madurez tecnológica (TRL) 3**. Con el desarrollo del proyecto se pretende alcanzar un **nivel de madurez TRL 7**, que conlleva a un sistema prototipo completo con demostración en ambiente operacional, en este caso, con pacientes reales en un ensayo clínico tipo fase I, en el que la solución se encuentra en escala pre-comercial próximo a operar.

#### 4. Objetivos del proyecto

##### OBJETIVO GENERAL

El presente proyecto tiene como objetivo general estimular desde la demanda el desarrollo de nuevos CAR-T que resuelvan las limitaciones de los actualmente comercializados, mediante la colaboración público-privada que genere nuevas inmunoterapias innovadoras, actividad económica, empleo de calidad y tejido productivo, a la vez que fomente la accesibilidad de los pacientes a la terapia, la mejora de la supervivencia de pacientes oncológicos y la sostenibilidad económica del SSPA.

Para solventar las limitaciones antes mencionadas de los CAR-T actuales, son necesarios nuevos CAR-T **multidiana, no inmunogénicos, con baja toxicidad, modulables y que favorezcan la persistencia *in vivo* de las células**. En esto consiste de forma explícita y concreta el objeto de la Compra Pública Precomercial (CPP) que se pretende.

##### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

###### I. CIENTIFICO-TECNOLÓGICOS

1. Realizar el desarrollo preclínico de un CAR-T **multidiana, no inmunogénico, modulable y persistente** para tumores hematológicos de estirpe linfoide B resistentes o en recaída (r/r).
2. Realizar el desarrollo clínico hasta el ensayo fase I incluido de un CAR-T para tumores CD19+ que mejore los resultados en salud de los actualmente comercializados.
3. Sentar las bases para el desarrollo a medio-largo plazo en Andalucía de este tipo nuevo de CAR-T para tratamiento de otras neoplasias para las que no se cuenta con este tipo de terapias.

###### II. SOCIOECONOMICOS

1. Fomentar la colaboración público-privada.

2. Favorecer la formación de los profesionales involucrados en la producción y administración de estas terapias.
3. Contribuir a la implantación, validación y certificación de las infraestructuras necesarias para fabricar y administrar CAR-T en Andalucía.
4. Generar propiedad industrial (patente europea y/o PCT) con derechos compartidos entre el sector público y el privado y retornos económicos al SSPA.
5. Promover el acceso temprano de los pacientes andaluces a la terapia CAR-T desde los ensayos clínicos.
6. Contribuir, mediante la difusión de la experiencia, a facilitar la realización en Andalucía de ensayos clínicos con CAR-T procedentes de la industria farmacéutica como actividad económica que genera riqueza en la región.
7. Colocar a Andalucía en el mapa de regiones con alto desarrollo biotecnológico y biomédico en el ámbito de las terapias avanzadas en inmunoterapia antitumoral

## **SERVICIOS INTERESADOS EN DESPLEGAR**

En el plazo de ejecución del proyecto pretendemos avanzar en el desarrollo de un tratamiento más eficaz, más seguro y más coste-efectivo para pacientes con tumores linfoides B en el ámbito del SSPA que desplegaremos en modo servicio incluido en la cartera de prestaciones del SSPA cuando se alcance la fase de autorización comercial.

A medio-largo plazo pretendemos que este proyecto constituya la siembra que permita expandir el desarrollo biotecnológico generado para que este servicio sea extendido a pacientes con otros tipos de tumores en un ámbito nacional e internacional.

### **5. Impactos esperados**

#### **5.1 Impacto en el servicio sanitario público:**

Si se cumplen las previsiones de la solución el proyecto tendría un gran impacto en la prestación de servicios del SSPA en términos de resultados de salud y en eficiencia económica en el tratamiento de pacientes con patología oncológica tipo linfóide B.

Pero más allá de este impacto específico, el proyecto permitirá validar el modelo de desarrollo tecnológico y colaboración público – privada basada en CPI para el impulso de la estrategia de desarrollo y aplicación de terapias avanzadas (a través de la Iniciativa Andaluza de Terapias Avanzadas (IATA)-Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas (RADyTA)) que es una de las líneas de desarrollo científico-técnico y económico propuestas para Andalucía y en la que colaboran y participan la Consejería de Salud y Familias y el Centro de Coordinación de Urgencias y Emergencias Sanitarias (CCEU), con su correspondientes redes de prestación de servicios (SSPA) y de generación de conocimiento (Universidades y Organismos Públicos de Investigación (OPIs).

Al reto tecnológico y científico, hay que añadir el reto organizativo y de gestión que el proyecto supone para el SSPA y la ordenación de sus líneas de prestación de servicios, I+D+i, gestión de personas, contratación administrativa de cara a estar en condiciones de abordar e impulsar los nuevos retos científico-técnicos que se plantean a la sostenibilidad del sistema.

De manera específica la solución pretende tener impacto directo en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes afectados por neoplasias linfoides para los que actualmente no existen tratamientos efectivos o los que existen implican un coste que compromete la sostenibilidad del sistema y/o detraen recursos para otros usos alternativos: 70 pacientes nuevos al año en Andalucía. En este sentido se apunta a un incremento medio de supervivencia por encima de la actual, obtenida con los CAR comerciales.

Si se cumplen las expectativas de resultados y costes se pretenden alcanzar un ahorro de 13M €/año en medicamentos, lo que implicaría una reducción del coste de tratamiento, dado que con la nueva solución se pretende que por cada caso haya un porcentaje de reducción del 68,75% (100.000€ vs 320.000€) frente al coste de solución convencional de referencia.

## 5.2 Impacto socioeconómico en la región:

Se espera que el proyecto genere diversos impactos socioeconómicos en Andalucía, entre los que se podrían destacar los siguientes:

- **Generación de empleo:** el proyecto generará empleo durante la fase de I+D, ya que para el desarrollo del constructor y su validación es necesario contratar personal especializado, tanto por parte del SAS; como por parte del adjudicatario que se espera realice la mayor parte o la totalidad de la I+D en Andalucía
- **Atracción inversión privada en I+D a Andalucía:** Dado el interés del mercado por desarrollar terapias como la que aquí se indica, se espera una importante contribución del sector privado, tanto durante las fases de I+D que se van a contratar durante la CPP como especialmente como durante las fases posteriores necesarias hasta llegar a la comercialización del producto resultante. Es intención de la **Consejería de Salud y Familias y la Fundación Progreso y Salud**, a través de la licitación de CPP fomentar que dichas fases posteriores, incluyendo la industrialización del futuro fármaco, se realicen en Andalucía.
- **Atracción inversión productiva a Andalucía:** Tal y como se indicaba en el impacto anterior, se espera una importante generación de empleo y de instalaciones productivas en Andalucía, de la mano de multinacionales que apoyen a los adjudicatarios de la CPP (probablemente spinoffs y startups) en esta fase.
- **Generación de sinergias entre la administración, grandes empresas, startups y centros de investigación en Andalucía:** la experiencia indica que en el desarrollo de un producto como el que se persigue en este proyecto implica la participación del servicio público de salud, startups o spinoffs de centros de investigación con líneas de I+D en la materia, las infraestructuras científicas, ya indicadas, que aportaría la Consejería de Salud y Familias, y otros centros y departamentos de I+D ajenos a Consejería de Salud y Familias pero que realicen la inversión en I+D necesaria en nuestra comunidad.
- **Impacto en Andalucía:** se espera que parte de los desarrollos en I+D y el tejido industrial posterior tengan impacto en Andalucía.
- **Beneficios y ahorros indirectos para la sociedad:** No se puede dejar de considerar como impacto socioeconómico para la región las muertes prematuras y la incapacidad que las neoplasias linfoides generan (afectan a niños y personas jóvenes de manera significativa) y para la que se espera un cambio radical en el tratamiento. Es importante



recordar que el Ministerio de Sanidad ha estimado que unos 400 pacientes en España se tratarán anualmente con los CAR-T comercializados sólo en las dos indicaciones muy precisas para las cuales están disponibles. Nuestro nuevo CAR-T ofrece beneficios potenciales para los pacientes que se conoce que no se rescatan con estos CAR debido a la falta de respuesta o recaída de la enfermedad después del tratamiento (alrededor de 50% de los tratados) y también para todas las indicaciones en otros tumores a los que es potencialmente exportable.

## **6. Resultados finales esperados**

- Mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados de neoplasias linfóide tipo B.
- Reducción del coste por tratamiento con la nueva solución vs. solución convencional.