CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

UNIÓN EUROPEA
Fondo Europeo de Desarrollo Regional

Junta de Andalucía

CAR-T

Consulta Preliminar al Mercado -Taller informativo

09 de junio de 2020

Andalucía
se mueve con Europa

CAR-T

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas: RAdytTA

Rafael Solana
Director
Andalusian Network for the design and Translation of Advanced Therapies

CAR-T

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

ÍNDICE

I	Terapias avanzadas
II	RAdytTA. Actividad
III	RAdytTA. Logros
IV	RAdytTA. CAR-T

CAR-T

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

ÍNDICE

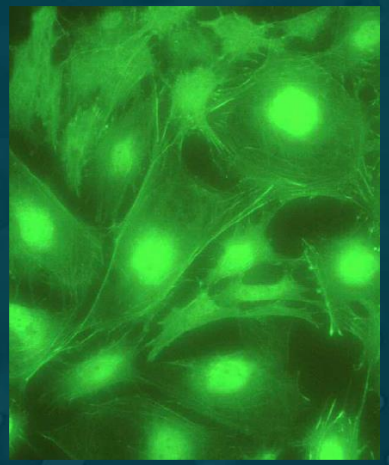
I	Terapias avanzadas
II	RAdytTA. Actividad
III	RAdytTA. Logros
IV	RAdytTA. CAR-T

CAR-T

CÉLULAS Y TEJIDOS COMO MEDICAMENTOS (ATMP)

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

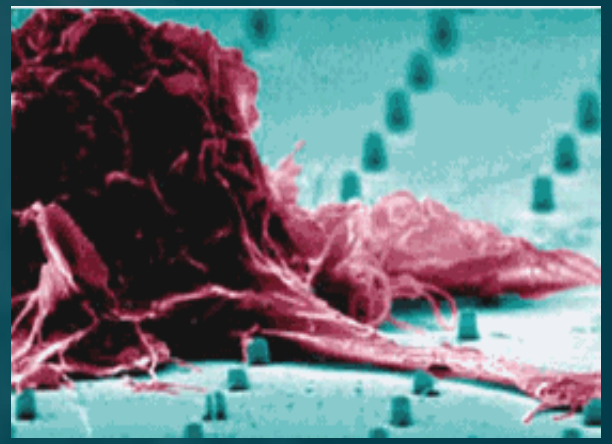
TERAPIAS AVANZADAS



TERAPIA CELULAR

terapia génica ex-vivo

TERAPIA GÉNICA



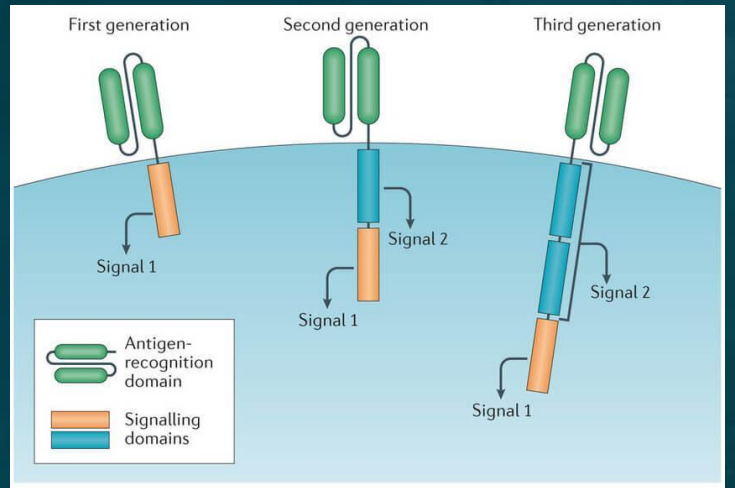
INGENIERIA TISULAR

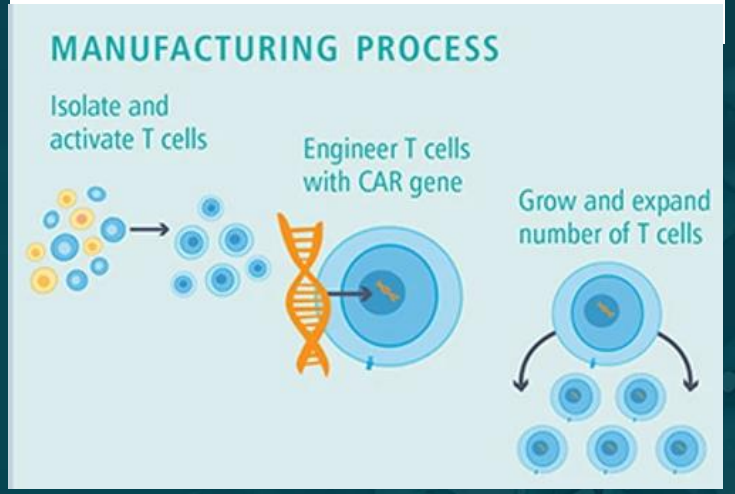
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas: RAdytTA

CAR-T

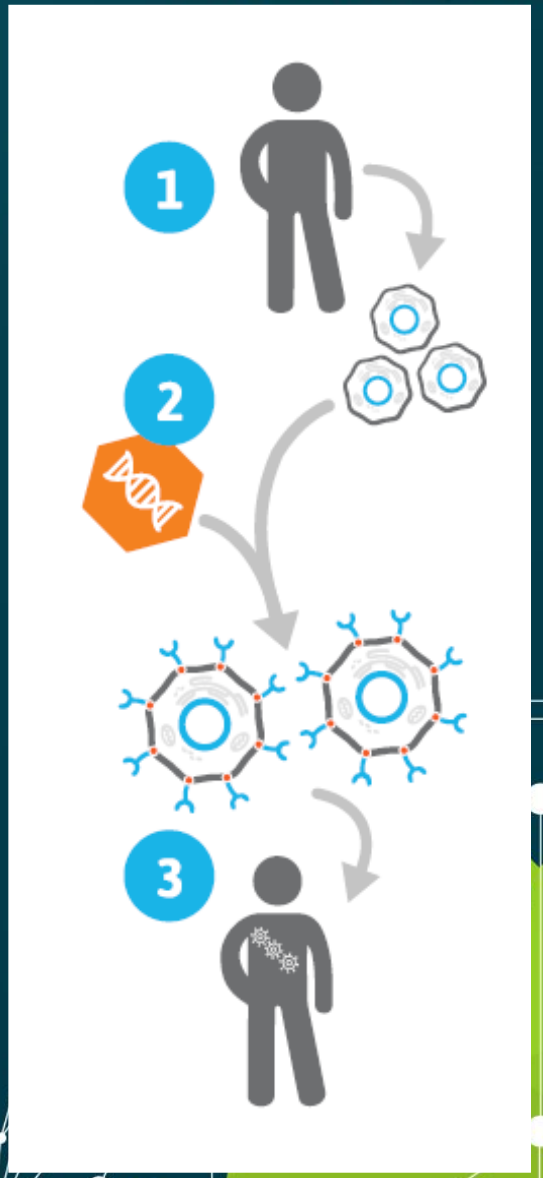
CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

Inmunoterapia con CAR-T: Un tipo de terapia génica





- CAR: chimeric antigen receptor
- CAR-T: Linfocitos T transfectados con un vector al que se le ha introducido el constructo CAR y que expresan ese receptor quimérico (contra un antígeno tumoral)
- Inmunoterapia antitumoral basada en CAR-T: El uso de CAR-T para el tratamiento de un tipo especifico de tumores



CAR-T

ÍNDICE

I Terapias avanzadas

II RAdytTA. Actividad

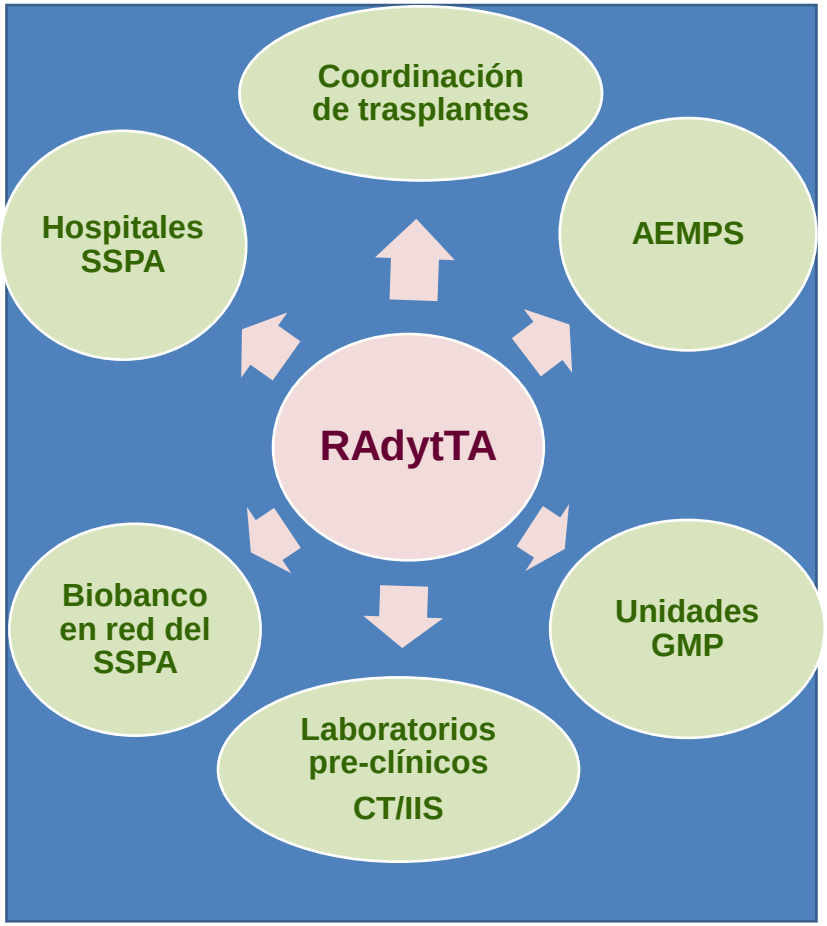
III RAdytTA. Logros

IV RAdytTA. CAR-T

II

Qué es la RAdytTA

- Iniciativa de la Junta de Andalucía a través de la Consejería de Salud y Familias para impulsar el desarrollo de las Terapias Avanzadas
- Terapias Avanzadas como elemento de innovación de la asistencia sanitaria y de progreso en Andalucía con el propósito de mejorar la salud de la población
- Apoyar y colaborar con los investigadores y clínicos de Andalucía en el diseño de nuevos medicamentos (ATMP) basados en células, genes o tejidos y su traslación a la clínica de estas terapias avanzadas en el SSPA.
- Promover alianzas con el mundo académico, las instituciones investigadoras, los centros sanitarios, las asociaciones de pacientes, las pequeñas y medianas empresas biotecnológicas y la industria farmacéutica.



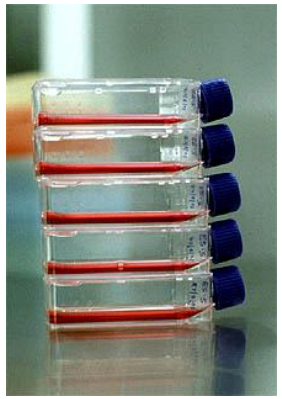
II ÁREAS DE ACTIVIDAD DE LA RAdytTA EN TERAPIAS AVANZADAS

1. GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO	2. TRANSFERENCIA CONOCIMIENTO	3. APLICACIÓN DEL CONOCIMIENTO	4. FORMACIÓN
Investigación básica Investigación preclínica	Colaboración pública-privada para desarrollo comercial	Acreditación de laboratorios GMP y sistemas de calidad Productos en investigación (PEI) Ensayos clínicos e incorporación a la asistencia sanitaria	Formación de profesionales Acuerdos con universidades y otras instituciones Difusión a la población

UNIDAD DE COORDINACIÓN RAdytTA

Asesoramiento Preclínico Regulatorio

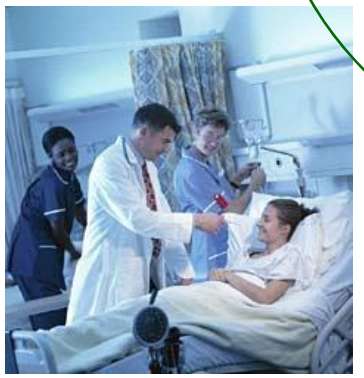
Diseño y Dirección de la Red de GMPs (laboratorios fabricantes)



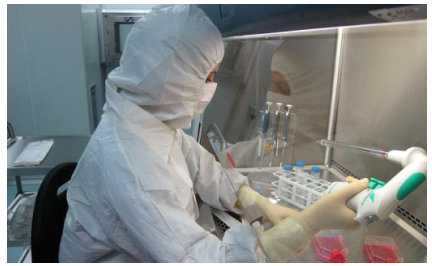
Apoyo prestado por la UC-RAdytTA para el desarrollo y uso clínico de terapias avanzadas

Coordinación de Uso Hospitalario (exención hospitalaria y usos compasivos)

Adaptación, Validación y Autorización PEIs (Productos en Investigación)



Promotores de EECC (autorización, monitorización, análisis e informe final)



II

Red de laboratorios GMP

GMP GMP authorised between 2009 and 2014 by AEMPS

GMP GMP for training purpose

GMP GMP pending validation

UP ET Production Unit - Tissue Establishment

CAR-T

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

ÍNDICE

I Terapias avanzadas

II RAdytTA. Actividad

III RAdytTA. Logros

IV RAdytTA. CAR-T

1. GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO

Indicador	últimos 5 años
Nº de publicaciones indexadas JCR	60
Nº de publicaciones Q1	25
Nº de publicaciones D1	5
Nº de publicaciones lideradas	31
Nº de registros de propiedad industrial e intelectual	5
Nº de acuerdos de licencia	1 (Rexgenero)

Proyectos de Investigación preclínica y clínica activos (desde 2017)

Consejería de Salud y Familias: 2 PI, 3 PIGE	298.103€
Instituto de Investigación Carlos III: 8 PIS, 4 PICI	3,86M€
Participación en redes: RANTECAR, Neuro-RECA; COST Actions Bioneca y Aniridia	-
Proyectos COVID: 2 EECC (Consejería de Salud y Familias) y proyecto ISCIII	621.517€
TOTAL	**4,78M€**

2. TRANSFERENCIA CONOCIMIENTO

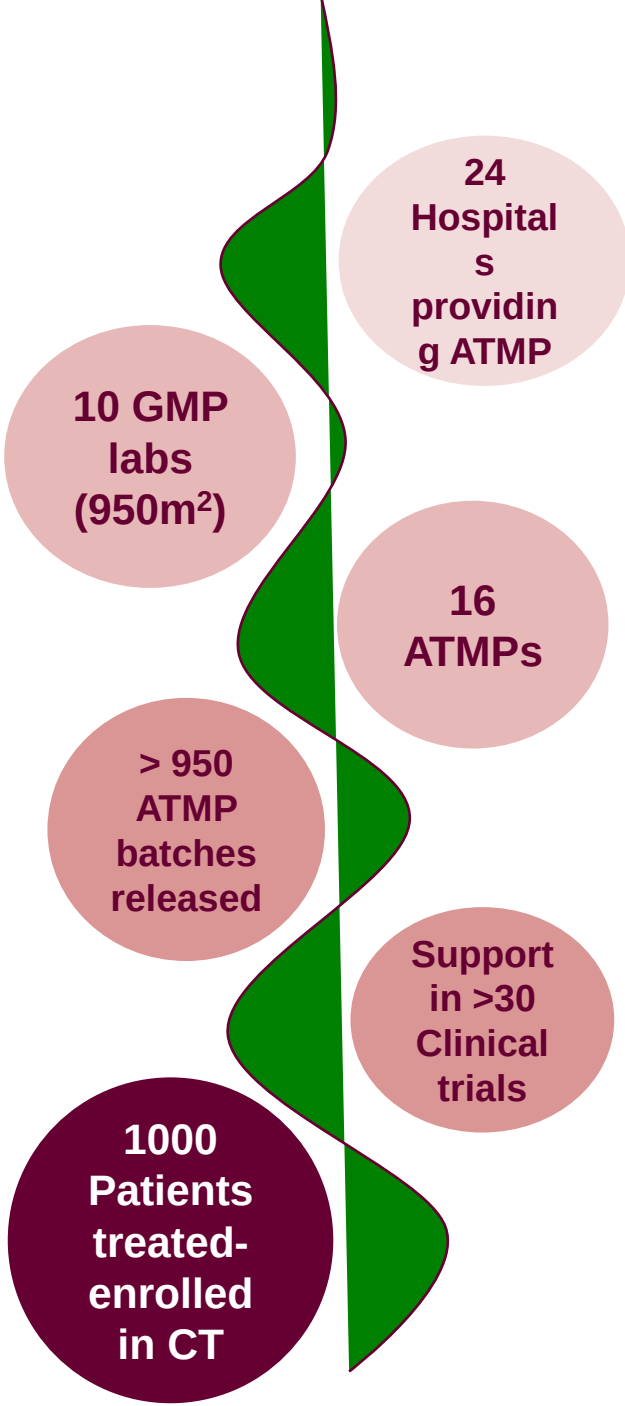
Proyectos de innovación y desarrollo tecnológico activos (desde 2017)	
2 Proyectos FIPSE. Estudios de viabilidad de innovaciones en salud	60.500€
Proyecto de Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad. PAIDI2020	46.750€
2 Proyectos Desarrollo Tecnológico en Salud (ISCIII)	173.800€
Fibrigar3D (Plan Propio Universidad de Granada) y Calidad Externa (Proyecto de Innovación, Consejería de Salud y Familias)	65.000€
TOTAL	**346.050€**

con empresas	EuroNanoMed. Proyecto NanoGSkin	2,9M€
	Retos-Colaboración: Consorcio Cellulis, AGARMED-16, Consorcio Biobanco Celular, NanoGrow	2,5M€
	TOTAL	**5,4M€**

Acuerdos con empresas y colaboraciones no competitivas	
Acuerdos público-privados: Rexgenero, Verigraft, EquiCord-YMAS, Histocell, Innovaxis	**2,3M€**

3. APLICACIÓN DEL CONOCIMIENTO

- 22 hospitales involucrados
- 10 laboratorios de GMP en Red
- 16 medicamentos de TA
- 954 lotes fabricados en la red de laboratorios de GMP
- 31 ensayos clínicos promovidos en 10 áreas terapéuticas:
  - 14 completados (6 licenciados)
  - 9 en marcha (3 fase IIb)
  - 3 discontinuados
  - 5 en fase de diseño
- Más de 300 médicos colaborando
- 1.000 pacientes han participado en un ensayo clínico o han recibido un medicamento de terapia avanzada autorizado por la AEMPS



4. FORMACIÓN

Actividades formativas para el entrenamiento de profesionales en terapias avanzadas
(9 programas de formación)

ÍNDICE

I	Terapias avanzadas
II	RAdytTA. Actividad
III	RAdytTA. Logros
IV	RAdytTA. CAR-T

IV RAdytTA y desarrollo de inmunoterapias basadas en CAR (2016-2020)

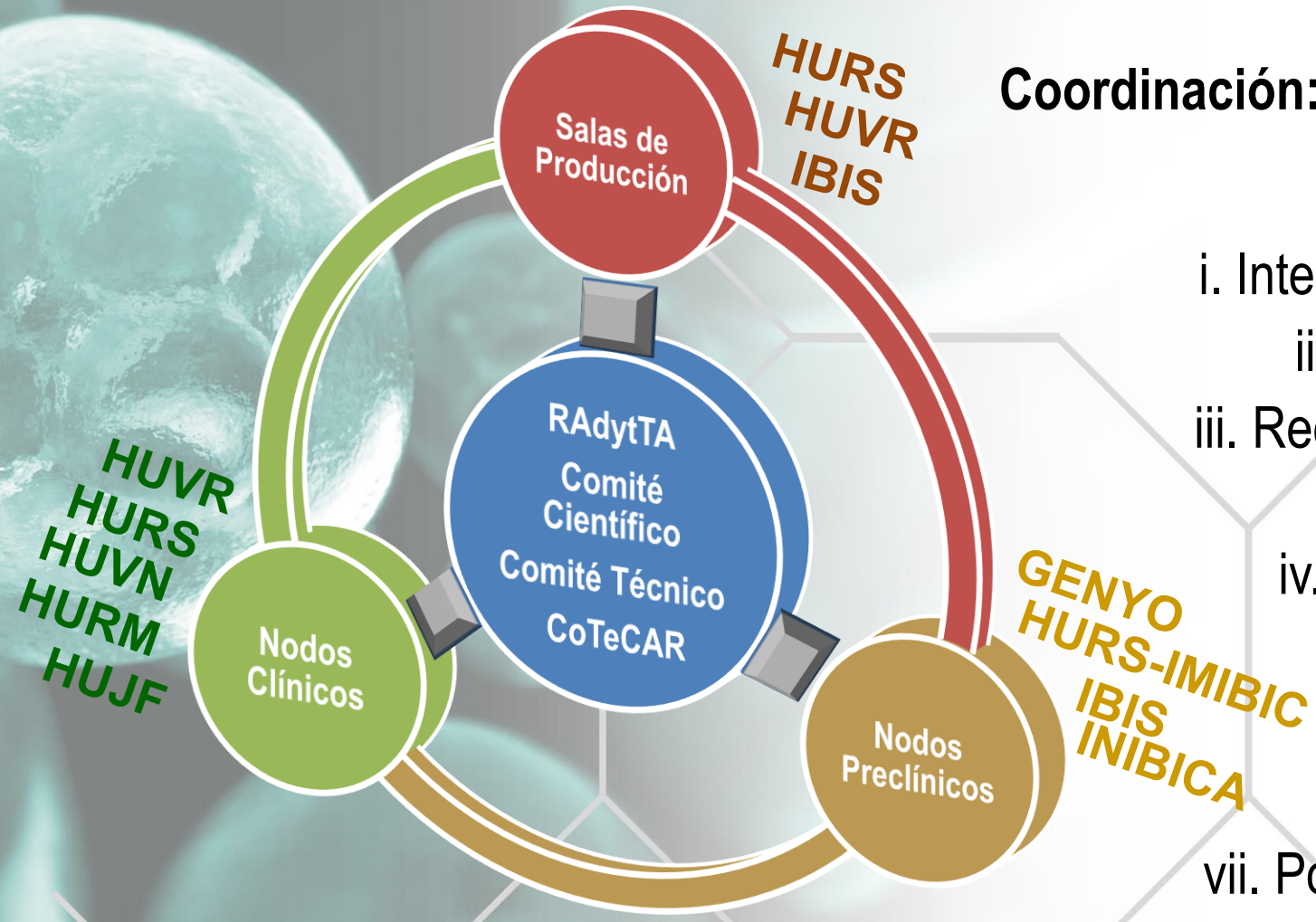
- 8 proyectos de investigación en centros temáticos (Genyo), Institutos (IBIS, IMIBIC) y Hospitales (HUVR, HURS) (Total 1.000.000 €)
- Proyectos de Infraestructura para producción de CAR-T (incl. Prodigy)
- Puesta en marcha de una plataforma tecnológica innovadora de inmunoterapia contra el cáncer (Campus del HUVR y RAdytTA)
- Formación de profesionales en CAR-T, apoyo en preclínica y transferencia).
- Producción de CAR-T en 2 unidades de producción (Sevilla y Córdoba)

MANUFACTURING UNITS & PRODUCTS	PHASE OF DEVELOMPENT			STATE AS OF DEC 2019
MU CORDOBA (2 GMP facilities)	**IQ**	**OQ**	**PQ**	
Autologous BM mononuclear cells				Authorised
Autologous BM CD133+cells				Authorised
Autologous BM MSCs				Authorised
Allogeneic BM MSCs				Authorised
CAR-T-CD19				Pending
MU GRANADA (2 GMP facilities)	**IQ**	**OQ**	**PQ**	
Allogeneic Adipose Tissue MSCs				Authorised
Artificial Corneas				Authorised
Artificial Skin				Authorised
MU MALAGA (2 GMP facilities)	**IQ**	**OQ**	**PQ**	
Autologous Adipose Tissue MSCs				Authorised
Allogeneic Adipose Tissue MSCs				Authorised
Allogeneic Umbilical Cord MSCs				Authorised
Autologous Chondrocytes				Authorised
PRP Eye Drops				Authorised
MU SEVILLE (2 GMP facilities)	**IQ**	**OQ**	**PQ**	
Autologous Adipose Tissue MSCs				Authorised
Fibroblasts				Authorised
Cell-based dressing				Authorised
Platelet Lysate				Authorised
Autologous BM mononuclear cells				Authorised
CAR-T-CD19				Under validation
Artificial veins				Under validation
iPS Cells				Pending
Matrix with Pigment Epithelium Cells				Pending

IV

Red Andaluza de Terapias CAR

RAN ECAR



Coordinación: Hospital Universitario Virgen del Rocío

Objetivos:

i. Integrar investigadores preclínicos y clínicos

ii. Acciones formativas para profesionales

iii. Red clínica para hacer accesible las T-CAR comerciales o académicas a pacientes

iv. Potenciar investigación traslacional con estructuras transversales de apoyo.

v. Captar ensayos clínicos en T CAR

vi. Facilitar el acceso de pacientes

vii. Potenciar proyectos de I+D+i nacionales e internacionales

Red Andaluza de Terapias CAR

Compra Pública de Innovación: Una nueva herramienta para el desarrollo de nuevas inmunoterapias basadas en CARs

- Andalucía cuenta con investigadores y clínicos con experiencia en el diseño y producción de CARs y con infraestructura necesaria para la producción de CAR-T en unidades de producción de la red de laboratorios GMP
- El proyecto de Compra Pública de Innovación CAR-T-Andalucía debe ser una herramienta que favorezca tanto el diseño de nuevas Inmunoterapias basadas en CARs como su traslación a la clínica, mediante la colaboración público-privada

CAR-T

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

Dra. Concha Herrera
Directora UGC de Hematología y Unidad de Terapia Celular
Hospital Universitario Reina Sofía

I Antecedentes

Nuevas inmunoterapias avanzadas de cáncer

En 2018 la Comisión Europea aprobó el uso comercial de los **dos primeros medicamentos CAR-T** (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) tras el informe favorable de la EMA.

Están actualmente **disponibles**, tras haber alcanzado las empresas un acuerdo de precio con el **Ministerio de Sanidad**.

LIMITACIONES DE LAS TERAPIAS CAR-T AUTORIZADAS

1. No todos los pacientes responden a las terapias CAR-T comerciales.
2. El efecto de la terapia no persiste en todos los pacientes respondedores, lo que conlleva la recaída en alrededor del 40-50% 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.

*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 que en los próximos meses se extenderá a 10 hospitales españoles en un ensayo clínico fase II.*

I Antecedentes

Nuevas inmunoterapias avanzadas de cáncer

- Actualmente, cuenta con la casi totalidad de las infraestructuras necesarias para la producción de CAR-T.
- Red pública de europea de laboratorios GMPs pertenecientes a una institución, que posiciona a Andalucía a nivel internacional, especialmente en el ámbito de la investigación clínica.
- En el año 2014, Andalucía promovió el 24% de los EECC españoles y un 8% de los europeos.

ÚLTIMOS 10 AÑOS

26	**Ensayos clínicos en áreas como hematología, cardiología o neurología**
824	**Pacientes participantes**
13	**Medicamentos fabricados en la Red Pública del Servicio Andaluz de Salud**

MOTIVACIÓN DEL PROYECTO

- Impulsar la **colaboración público – privada** con innovación tecnológica.
- Desarrollo de un **nuevo CAR-T** más eficaz y a un coste bajo.
- Desarrollo tecnológico y clínico de la **inmunoterapia celular en cáncer**.
- Mejorar la salud con neoplasias hematológicas de una forma **coste – efectiva.**

CAR-T

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

ÍNDICE

I Antecedentes

Estado del arte II

III Objetivos del proyecto

IV Impactos esperados

V Resultados esperados

II Estado del Arte

1

- El CAR-T de la empresa Novartis ha mostrado una tasa global de respuesta a 3 meses del **81%** con el **59%** de los pacientes libres de recaídas y vivos al cabo de 12 meses.

2

- El CAR-T de la empresa Gilead ha mostrado mejores resultados en Linfoma No Hodgkin con **42%** de pacientes que permanecían en remisión de 108 pacientes tratados y seguidos al menos 1 año.

3

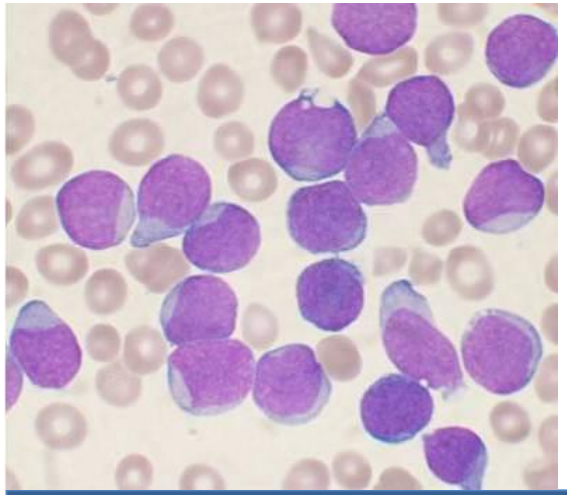
- El desarrollo posterior de CAR-T se ha centrado en el diseño de **nuevas variantes** destinadas a aumentar la **eficacia de lisis tumoral** y al **control de la toxicidad.**

4

- Los CAR-T que dan respuesta a las **limitaciones de los CAR-T actuales** aun no están disponibles en el mercado.

Proponemos el desarrollo de una nueva tecnología que incremente la eficacia de la terapia (CAR multidiana, regulables y no inmunogénicos) y que sea coste-efectiva para el sistema público de salud

Limitaciones: mecanismos de recaída

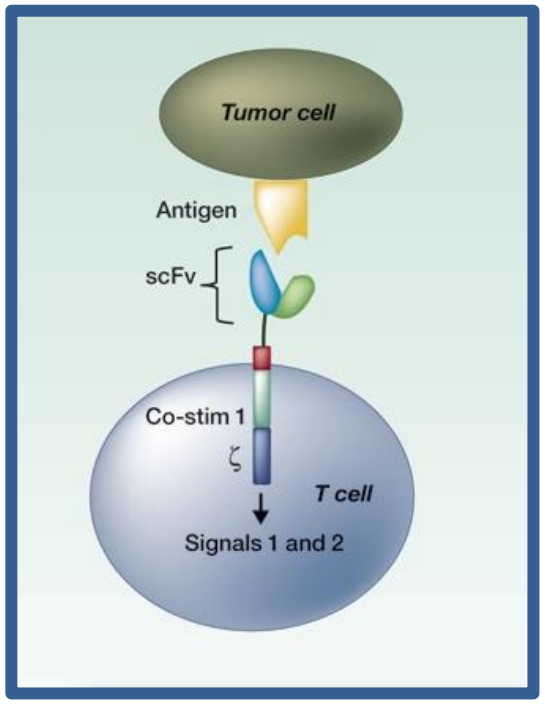


Aproximadamente un 50% de los pacientes recaen tras una respuesta inicial

Mecanismos dependientes del CAR-T : recaídas CD19 positivas

Asociada con persistencia limitada de los CAR-T en sangre periférica

- *Calidad inicial de los linfocitos T*
- *Fenotipo inicial de los linfocitos T*
- *Dominio de co-estimulación : 41BB mediana persistencia 168 days (range 20–617 days), vs CD28 ~ 30 días, raramente >3 meses)*
- *Rechazo immune del anticuerpo murino*



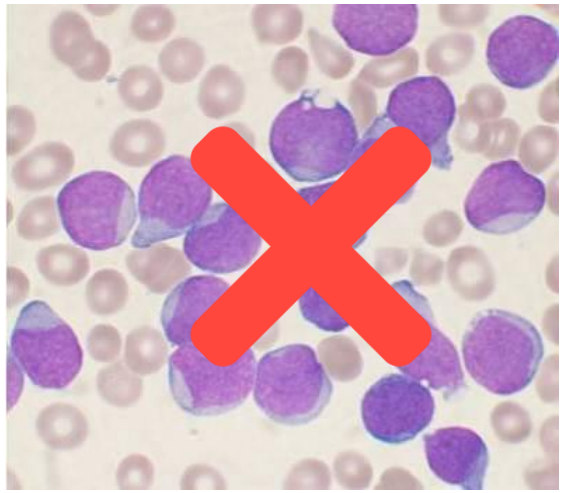
Mecanismos dependientes del tumor : recaídas CD19 negativas

Asociada con perdida del antígeno

- *Splicing alternativo*
- *Lineage swichting*
- *Inmunoedición*
- *Disminución de la densidad antigénica*

Target antigen	Publication	Number of patients treated	Number of CRs (%)	Number of patients with antigen modulation (%)	Median time to antigen loss or modulation (months)
CD19	Lee et al.[7]	21	14 (67)	2 (14)	~6
	Maude et al.[6]	30	27 (90)	4 (15)	~3
	Gardner et al.[8]	43	40 (93)	7 (18)	~3
	Park et al.[9]	53	44 (83)	4 (9)	Unknown
	Maude et al.[10]	75	61 (81)	15 (25)	Unknown
CD22	Fry et al.[15]	21	12 (57)	7 (58)	~3

Como reducir las recaidas CD19 positivas

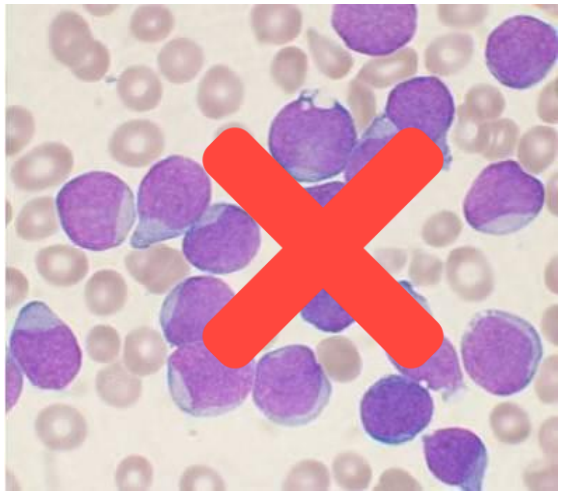


Mecanismos dependientes del CAR-T : recaídas CD19 positivas

Asociada con persistencia limitada de los CAR-T en sangre periférica

- Calidad inicial de los linfocitos T
- Fenotipo inicial de los linfocitos T → Subpoblaciones celulares predeterminadas memoria y efectoras
- Dominio de co-estimulación : 41BB mediana persistencia 168 days (range 20–617 days), vs CD28 ~ 30 días, raramente >3 meses) → Car regulables (evitar agotamiento del CAR)
- Rechazo immune del anticuerpo murino → CAR-T Humanizados

Como reducir las recaídas CD19 negativas



Mecanismos dependientes del tumor : recaídas CD19 negativas

Asociada con perdida del antígeno

- *Splicing alternativo*
- *Lineage swichting*
- *Inmunoedición*
- *Disminución de la densidad antigénica*

→ **CAR-T multidiana**

El CAR-T “perfecto”

Escape

- CAR-T multidiana

Y además…

Fracaso del CAR

- Subpoblaciones celulares predeterminadas memoria y efectoras
- Expresión regulable (evitar agotamiento del CAR y controlar toxicidad)
- Humanizado

Muy distinto de los actuales

ÍNDICE

I Antecedentes

II Estado del arte

Objetivos del proyecto III

IV Impactos esperados

V Resultados esperados

Objetivos del proyecto

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**.

III Objetivos del proyecto

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

CIENTIFICO-TECNOLÓGICOS

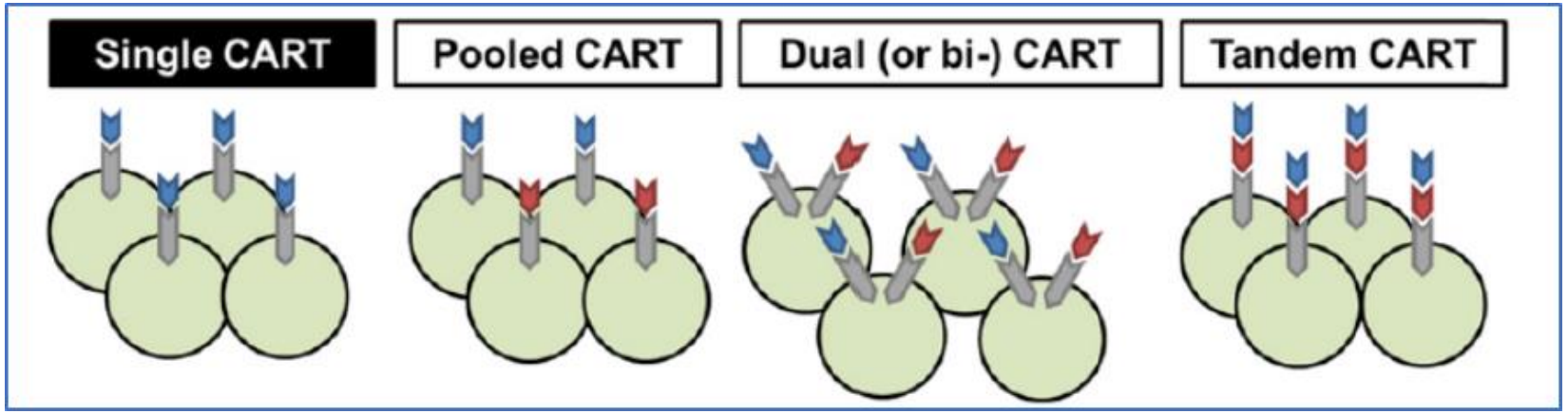
1. Realizar el **desarrollo preclínico de un CAR-T multidiana, no inmunogénico, modulable y persistente** para tumores hematológicos de estirpe linfoide B resistentes o en recaída (r/r).
2. Realizar el **desarrollo clínico hasta el ensayo fase I i**ncluido de un CAR-T para tumores de estirpe linfoide 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.

III Objetivos del proyecto

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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).



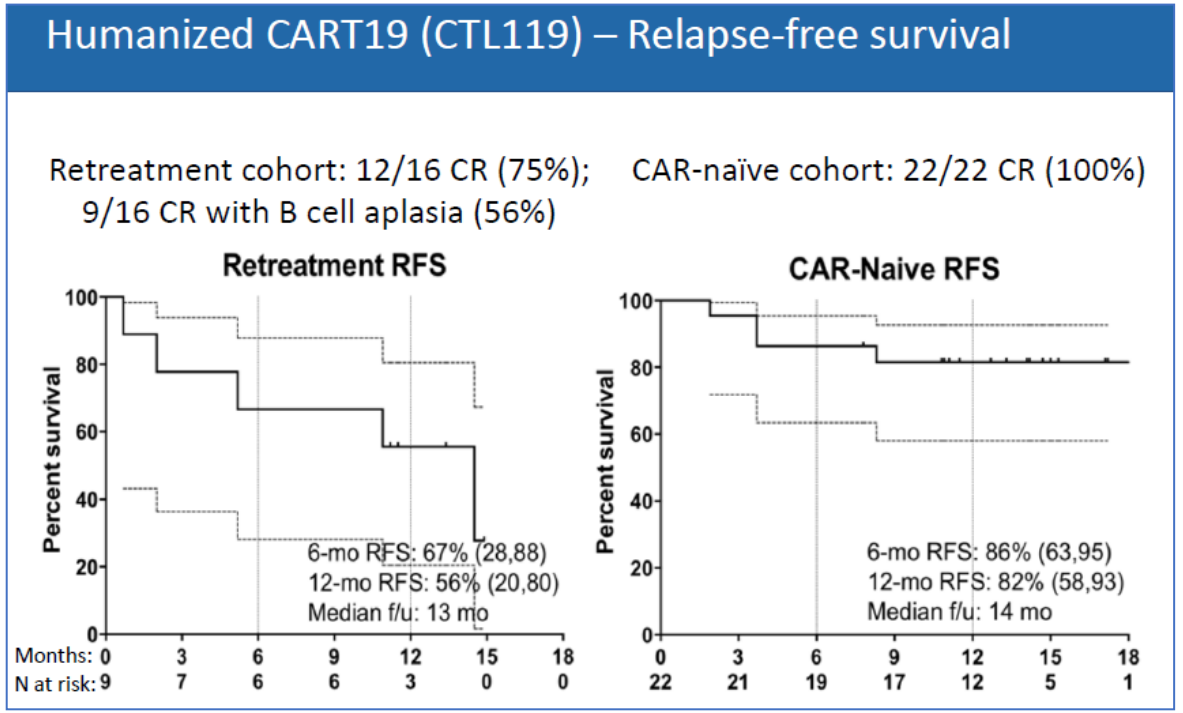
Ruella M, Maus M. Catch me if you can: Leukemia Escape after CD19-Directed T Cell Immunotherapies. Computational and Structural Biotechnology Journal 2016; 14: 357–362

Objetivos del proyecto

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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).



III Objetivos del proyecto

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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).

Modulable = actividad lítica controlable de forma exógena

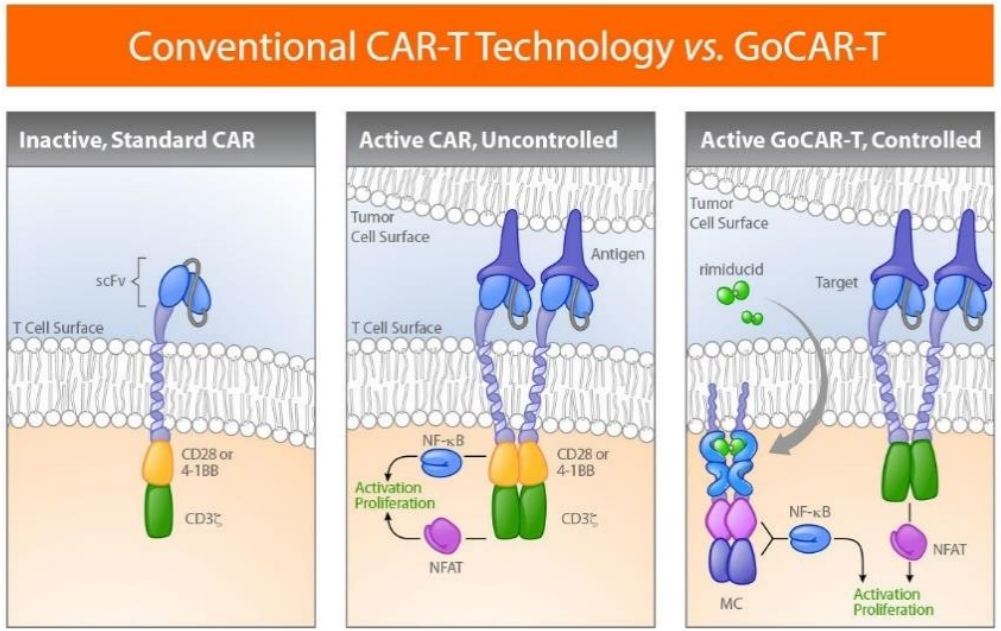
III Objetivos del proyecto

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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).

Ejemplo



Tecnología GoCART de la empresa Bellium Pharmaceuticals. http://www.bellicum.com/technology/gocart/

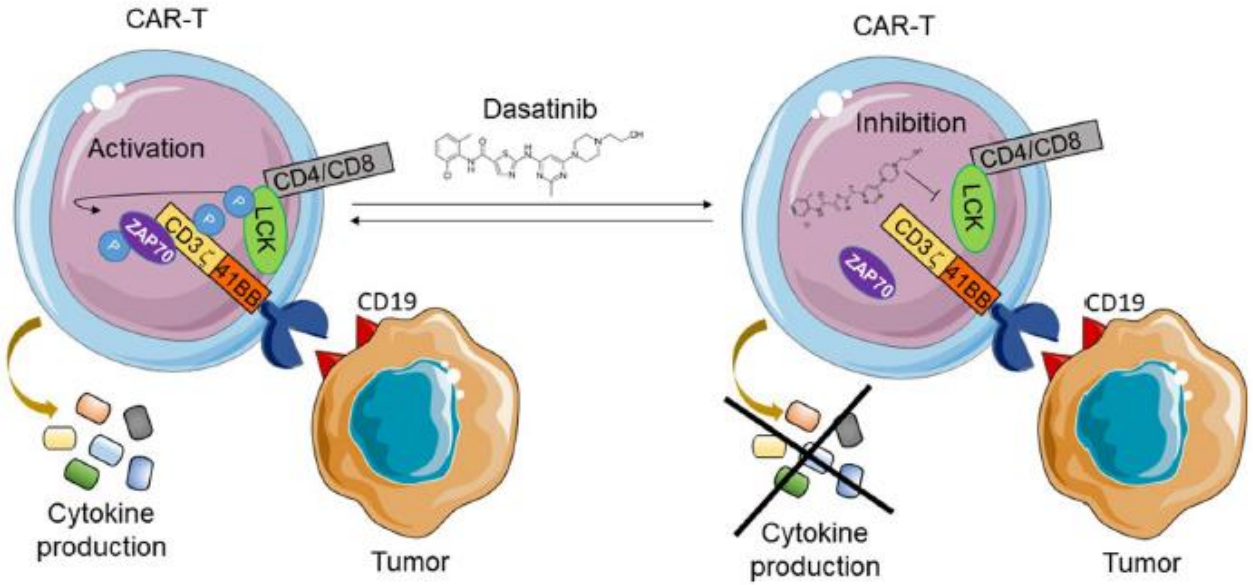
Objetivos del proyecto

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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).

Otro ejemplo



Wu et al. Exp Hematol Oncol (2019) 8:27
https://doi.org/10.1186/s40164-019-0151-z

UNIÓN EUROPEA
Fondo Europeo de Desarrollo Regional
Junta de Andalucía
Andalucía se mueve con Europa

Objetivos del proyecto

CAR-T

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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).

MÁS EJEMPLOS

Yu *et al. Molecular Cancer* (2019) 18:125
https://doi.org/10.1186/s12943-019-1057-4

Molecular Cancer

REVIEW Open Access

Next generation chimeric antigen receptor T cells: safety strategies to overcome toxicity

Shengnan Yu, Ming Yi, Shuang Qin and Kongming Wu*

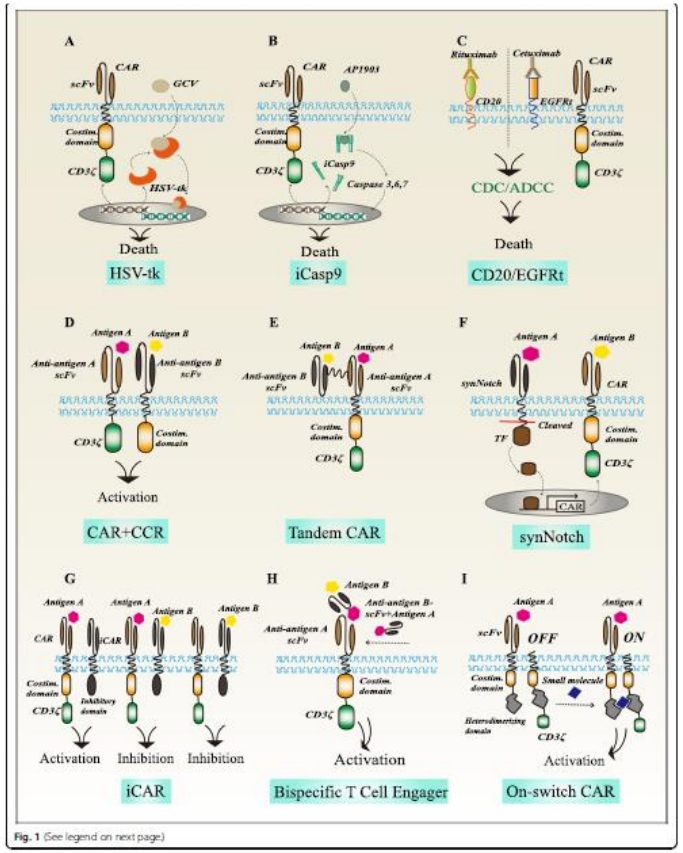


Fig. 1 (See legend on next page.)

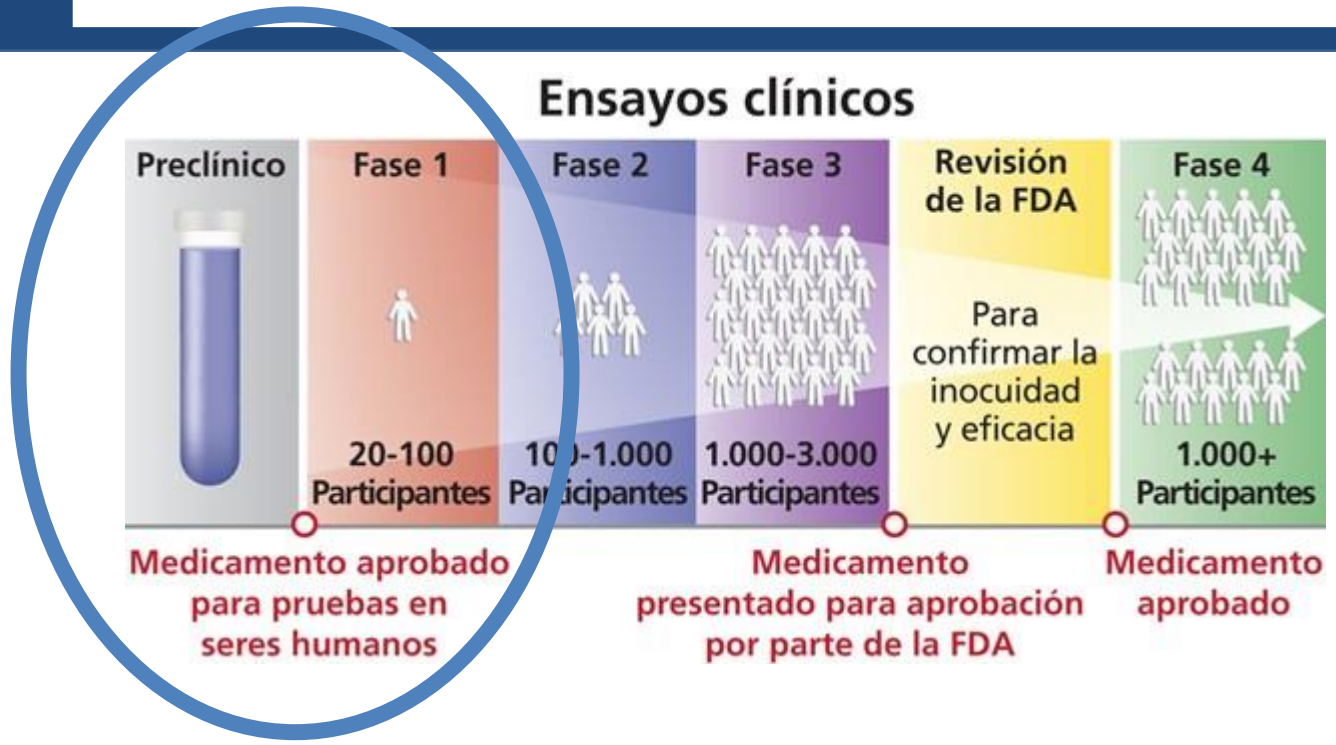
Objetivos del proyecto

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

CIENTIFICO-TECNOLÓGICOS

2 . Realizar el **desarrollo clínico hasta el ensayo fase I i**ncluido de un CAR-T para tumores de estirpe linfoide 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.



III Objetivos del proyecto

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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

CAR-T

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

ÍNDICE

I Antecedentes

II Estado del arte

III Objetivos del proyecto

Impactos esperados IV

V Resultados esperados

IV Impactos esperados

Impacto en resultados de salud y en eficiencia económica

Impacto directo en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes afectados por neoplasias linfoides

Validar el modelo de desarrollo tecnológico y colaboración público – privada basada en CPI en terapias avanzadas

Ahorro de 13M €/año en medicamento, reducción del coste de tratamiento del 68,75% frente a la de referencia.

IV Impactos esperados

CAR-T

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

ÍNDICE

I Antecedentes

II Estado del arte

III Objetivos del proyecto

IV Impactos esperados

Resultados esperados V

V Resultados finales esperados

Mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados de neoplasias linfoide tipo B

Reducción del coste por tratamiento con la nueva solución vs. solución convencional

Presupuesto

4.280.000 Euros

UNIÓN EUROPEA
Fondo Europeo de Desarrollo Regional
Junta de Andalucía
Andalucía se mueve con Europa

CPISALUD
COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCIA

CAR-T

UNIÓN EUROPEA
Fondo Europeo de Desarrollo Regional

Junta de Andalucía

Muchas gracias

http://car-tproject.com
info@car-tproject.com

Andalucía
se mueve con Europa