



UNIÓN EUROPEA
Fondo Europeo de Desarrollo Regional



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

Jornada de lanzamiento de las Consultas Preliminares al Mercado



CART_ANDALUCÍA



PIBICRA

Andalucía
se mueve con Europa

21 de marzo de 2023

CAR-T ANDALUCÍA

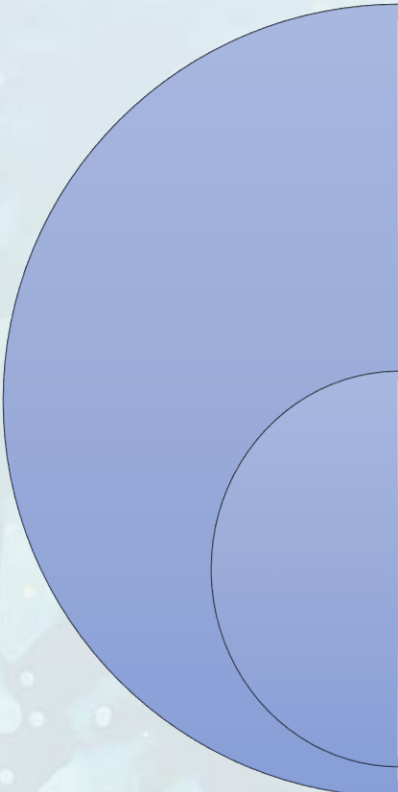


Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas: RAdytTA

Gloria Carmona

*Coordinadora de la Red Andaluza de diseño y
traslación de Terapias Avanzadas*

RED ANDALUZA DE DISEÑO Y TRASLACIÓN DE TERAPIAS AVANZADAS



Creada el 9 de abril 2019 como una alternativa para avanzar en el diseño y traslación de las Terapias Avanzadas en la Comunidad Autónoma de Andalucía

Objetivos:

- realización de proyectos de investigación cooperativa
- el diseño y traslación de las terapias avanzadas en el SSPA
- coordinación de grupos de expertos, el asesoramiento técnico especializado y la priorización de los proyectos

ÁREAS DE ACTIVIDAD DE LA RAdytTA EN TERAPIAS AVANZADAS

Generación del
conocimiento

Investigación básica

Investigación
preclínica

Aplicación del
conocimiento

Mejora y desarrollo
clínico de nuevos
medicamentos

Transferencia del
conocimiento

Transferencia al sector
productivo

Traslación a la práctica
clínica

DIFUSIÓN Y FORMACIÓN

- Formación de profesionales
- Acuerdos con Universidades y otras instituciones
- Difusión a la población

CAR-T ANDALUCÍA

PRINCIPALES RESULTADOS

17 proyectos de preclínica en marcha

10 GMP labs (~950 m²)

Más de 1000 pacientes tratados

26 Hospitales participantes en EECC con TA

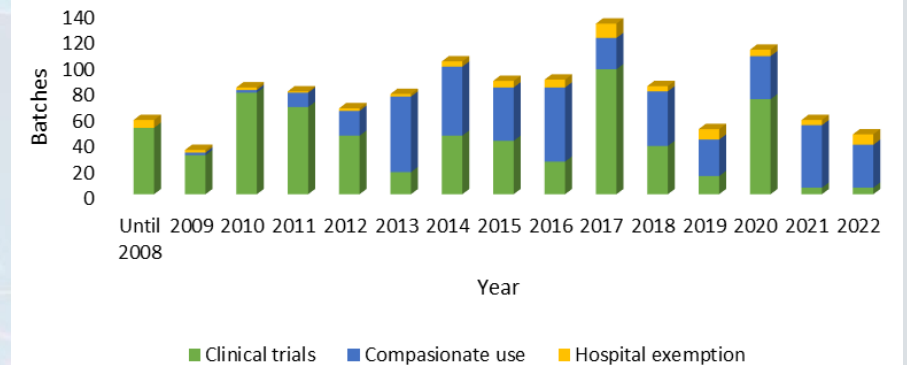
17 ATMPs

Más de 1100 lotes liberados

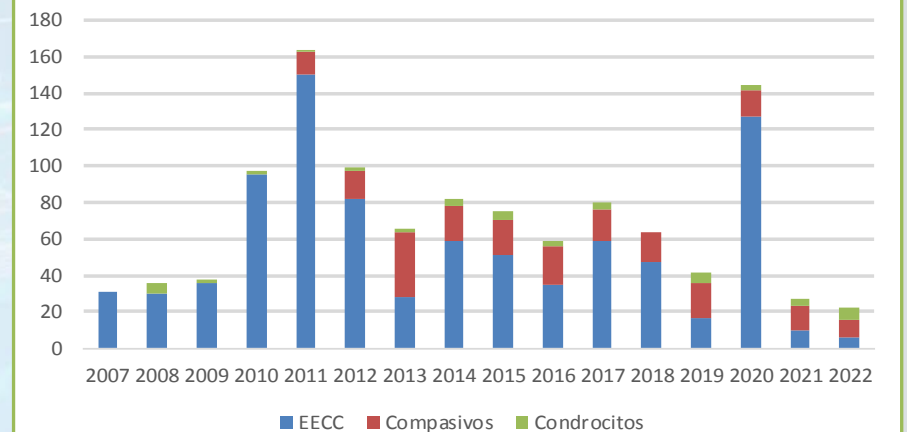
Impulso de 30 EECC

Mesenquimales de tejido adiposo autólogos y alogénicos	Mesenquimales de médula ósea autólogos y alogénicos
Mesenquimales de cordón umbilical alogénicos	Condrocitos
Piel fibrina-agarosa autóloga	Piel fibrina-hialurónico autóloga
Córnea artificial	Fibroblastos autólogos y alogénicos
Mononucleadas autólogas de médula ósea	Fibroblastos alogénicos en matriz
Venas artificiales	T-CAR19

Total batches released



Pacientes tratados/incluidos



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 que se presenta a continuación debe ser una herramienta que favorecerá tanto el diseño de nuevas Inmunoterapias basadas en CARs como su traslación a la clínica, mediante la colaboración público-privada

Estado del arte, resultados con la tecnología actualmente disponible

José Antonio Pérez Simón

*Director de la Unidad de Gestión Clínica de
Hematología y Hemoterapia del Hospital
Universitario Virgen del Rocío*



Outcomes in refractory DLBCL: The SCHOLAR-1 Study

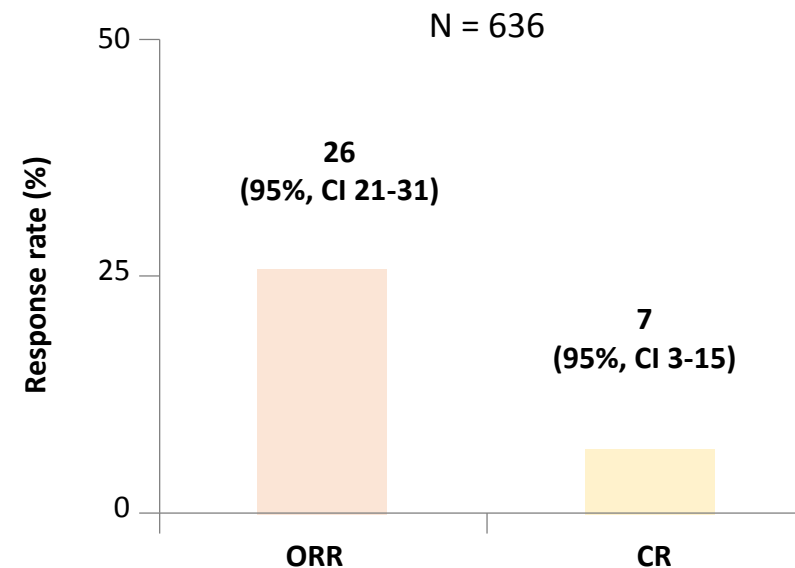
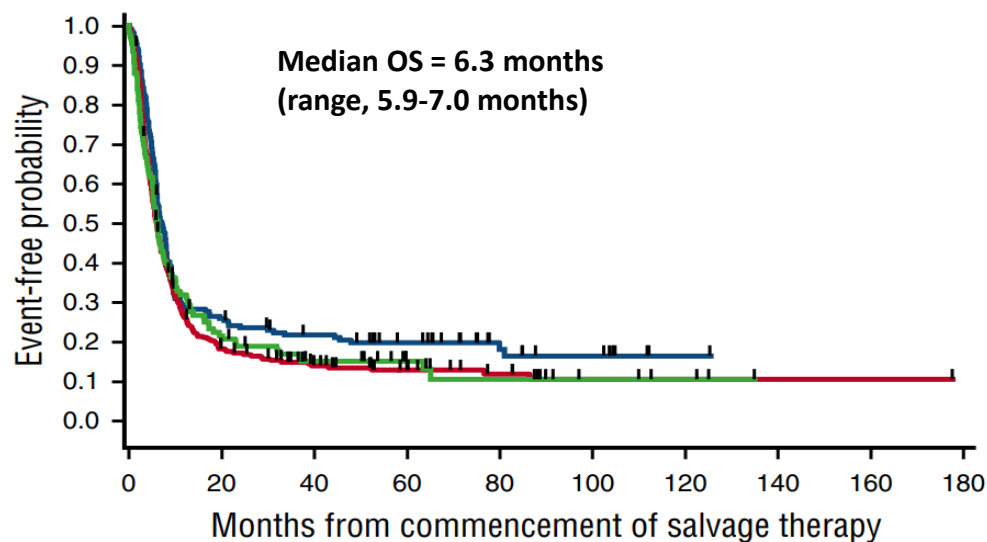
A patient-level pooled analysis from 2 randomized controlled trials and 2 registries^a



Junta de Andalucía

OS

	Events / N	Median (m)
Primary refractory	143/179	7.1
Refractory to second-line or later-line	261/306	6.1
Relapsed ≤ 12 mo post-ASCT	101/118	6.2



^apatients with refractory DLBCL which, for this study, was defined as progressive disease or stable disease as best response at any point during chemotherapy (>4 cycles of first-line or 2 cycles of later-line therapy) or relapsed at ≤ 12 months from ASCT. ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete response; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ORR, overall response rate; OS, overall survival Crump M, et al. Blood. 2017;130:1800-8.



Approved anti-CD19 CAR T cell therapies for R/R aggressive B-cell NHL

EC approved

CHMP positive opinion
EC decision pending^a

Axicabtagene ciloleucel
(axi-cel)¹

Tisagenlecleucel
(tisa-cel)²

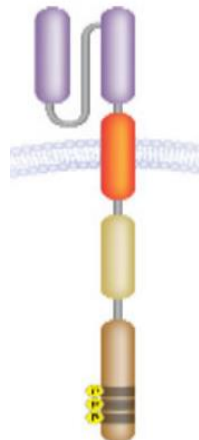
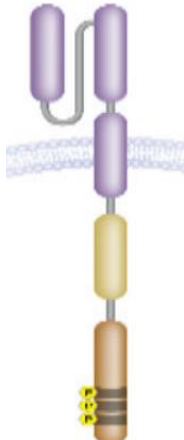
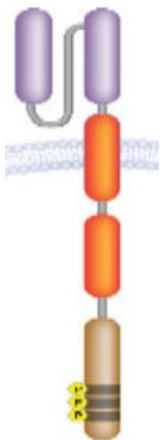
Lisocabtagene maraleucel
(liso-cel)³

Antigen-binding
(CD19) domain

Hinge and transmembrane
domain

CD28¹ /4-1BB^{2,3}

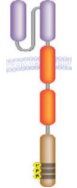
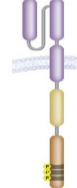
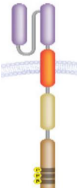
CD3-ξ signaling
domain



Axi-cel is approved for R/R LBCL including DLBCL NOS, PMLBCL, HGBCL, and DLBCL arising from FL. Tisa-cel is approved for R/R LBCL including DLBCL NOS, HGBCL, and DLBCL arising from FL and paediatric R/R B-cell ALL. In the USA, liso-cel is indicated for R/R LBCL including DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL, and grade 3B FL. In the EU, liso-cel has received positive CHMP opinion for the treatment of R/R DLBCL, PMBCL, and FL 3B (FL3B) after ≥ 2 prior lines of therapy, available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/breyanzi>. ALL, acute lymphoblastic leukaemia; axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CAR, chimeric antigen receptor; CD, cluster of differentiation; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; HGBCL, high-grade B-cell lymphoma; LBCL, large B-cell lymphoma; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NOS, not otherwise specified; PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma; R/R, relapsed/refractory; (t)FL, (transformed) follicular lymphoma. 1.Neelapu SS, et al. N Engl J Med. 2017;377:2531-44. 2. Schuster SJ, et al. N Engl J Med. 2019;380:45-56. 3. Abramson JS, et al. Lancet. 2020;396:839-52. Westin JR, et al. Am J Hematol.2021;96:1295-1312. Axi-cel prescribing information. Available from: www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/yescarta/yescarta-pi.pdf. Accessed March 2022; Tisa-cel prescribing information. Available from: www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/kymriah.pdf. Accessed March 2022; Liso-cel prescribing information. Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_breyanzi.pdf. Accessed March 2022.

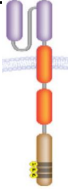
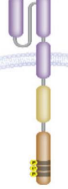
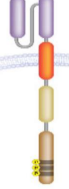


CAR-T for $\geq 3^{\text{d}}$ line DLBCL

	AxiCel	TisaCel	LisoCel
Construct	antiCD19 (FMC63) – CD28 – CD3z	antiCD19 (FMC63) – 41BB – CD3z	antiCD19(FMC63) – 41BB – CD3z
Vector	Retrovirus	Lentivirus	Lentivirus
T-cell manufacturing	Bulk	Bulk	Defined doses CD4:CD8 (1:1)
Lymphodepletion	Flu/Cy 30/500 x3d	Flu/Cy 25/250 x3d or bendamustine	Flu/Cy 30/300 x3d
Approval status	EMA: adult r/r DLBCL, PMBCL, tFL	EMA: adult R/R DLBCL, tFL, paediatric BALL	EMA approved



CAR-T for ≥ 3^d line DLBCL

	 AxiCel ZUMA-1 ^{1,2}	 TisaCel JULIET ³	 LisoCel TRANSCEND ⁴
P enrolled (infused)	111 (101)	165 (111)	344 (269)
Patients evaluable	101	93	256
Age ≥ 65	24%	23%	42% (≥ 75, 10%)
Lymphoma subt	DLBCL, PMBCL, tFL	DLBCL, tFL	DLBCL, PMBCL, tFL, iNHL, 3bFL, CNS
Double hit	NA	27%	13%
≥3 lines of therapy	69%	51%	51%
Primary refractory	26%	NA	44%
Bridging chemotherapy	Not allowed	92%	59%
Refractory to last therapy	77%	54%	67%
Prior ASCT	21%	49%	33%

¹Neelapu et al. N Engl J Med 2017; 377:2531-44

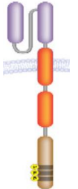
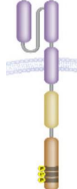
²Locke F et al. Lancet Oncol 2019;20:31-42

³Schuster et al. N Engl J Med 2019;380:45-56

⁴Abramson et al. Lancet Oncol 2020; 396:839-52



CAR-T for $\geq 3^{\text{d}}$ line DLBCL

	AxiCel ZUMA-1 ^{1,2} 	TisaCel JULIET ³ 	LisoCel TRANSCEND ⁴ 
Patients enrolled (infused)	111 (101)	165 (111)	344 (269)
Cytokine-release syndrome • Time to onset (days) • Duration (days) • Grades 3-4	2 (1-12) 8 (NA) 13%	3 (1-9) 7 (2-30) 23%	5 (1-14) 5 (1-17) 2%
Infections grade 3-4	31%	20%	12%
Neurotoxicity • Time to onset (days) • Duration (days) • Grades 3-4	5 (1-17) 17 (NA) 28%	NA NA 11%	9 (1-66) 11 (1-88) 10%
Treatment-related deaths, n	2	0	1

¹Neelapu et al. N Engl J Med 2017; 377:2531-44

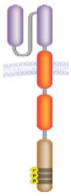
²Locke F et al. Lancet Oncol 2019;20:31-42

³Schuster et al. N Engl J Med 2019;380:45-56

⁴Abramson et al. Lancet Oncol 2020; 396:839-52



CAR-T for $\geq 3^{\text{d}}$ line DLBCL

	 AxiCel ZUMA-1 ^{1,2}	 TisaCel JULIET ³	 LisoCel TRANSCEND ⁴
Patients enrolled (infused)	111 (101)	165 (111)	344 (269)
Median follow-up (months)	27.1	19.3	18.8
Median time to response (months)	1	NA	1
Response - Overall response - Complete response - Median duration of response	83% 58% 11.1 months	52% 40% Not reached	73% 53% Not reached
18-months PFS	40%	38%	42%
18-months OS	53%	43%	43%

¹Neelapu et al. N Engl J Med 2017; 377:2531-44

²Locke F et al. Lancet Oncol 2019;20:31-42

³Schuster et al. N Engl J Med 2019;380:45-56

⁴Abramson et al. Lancet Oncol 2020; 396:839-52



European real-world studies: axi-cel and tisa-cel

Characteristics	UK ¹	Germany ^{2,3}	France ⁴	Spain ⁵	Italy ⁶
	Axi-cel or tisa-cel (n = 171)	Axi-cel (n = 173) Tisa-cel (n = 183)	Axi-cel or tisa-cel (n = 481)	Axi-cel (n=110) Tisa-cel (n = 122)	Axi-cel (n = 92) Tisa-cel (n = 99)
ORR, %	49	62 ²	74.2	NR	76
CR, %	44	21 ³	53	45 ^b	44
PFS, %	PFS at 12 mo:77.1% (DS1 to DS2), 63.5% (DS3), 43.5% (DS5)	PFS at 12 mo: 30%	PFS at 6 mo: 44.5%	PFS at 6 mo: 56%	PFS at 12 mo: 47%
Median OS, mo	OS at 12 mo: 87.1% (DS1 to DS2), 86.2% (DS3), 61.7% (DS3), 38.1% (DS5)	OS at 12 mo: 52%	OS at 6 mo: 83.7%	OS at 9 mo:59%	OS at 12 mo: 71%
Median F/U, mo	14.5	11	6.5	9	7.6

1. Kuhn A, et al. Blood Adv.2022;6:321-326.

2. Bethge WA, et al. Oral presented at EBMT 2021; abstract AA2-2.

3. Bethge WA, et al. Presented at ASH 2021; abstract 3822.

4. Le Gouill S, et al. Presented at Lugano Meeting 2021.

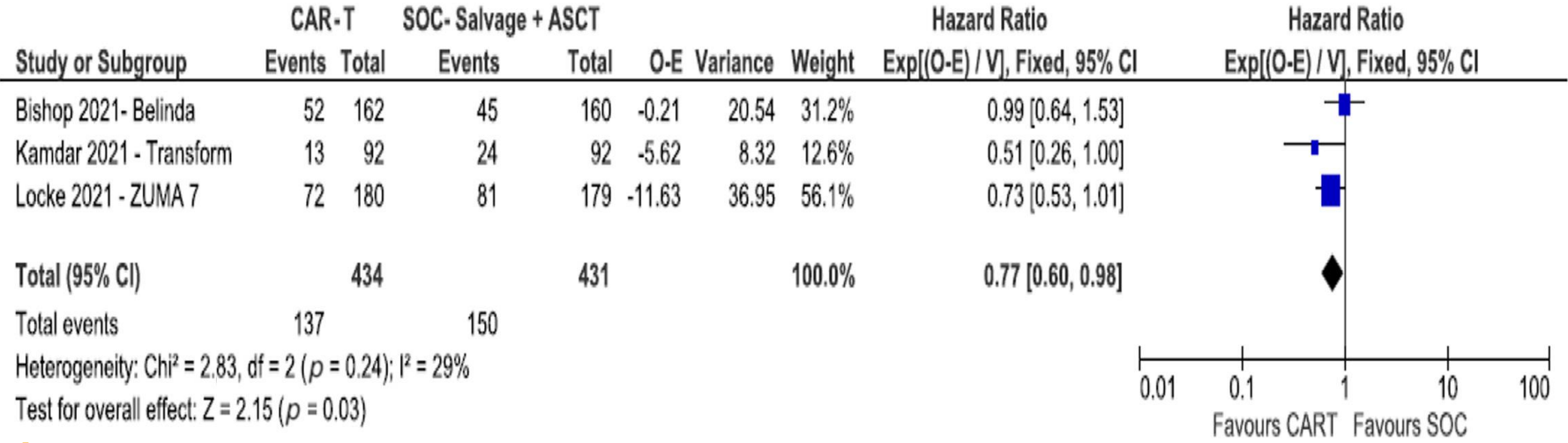
5. Kwon M, et al.Blood.2021;138(suppl1):1742.

6. Chiappella A, et al. Presented at ASH 2021; abstract 3867.

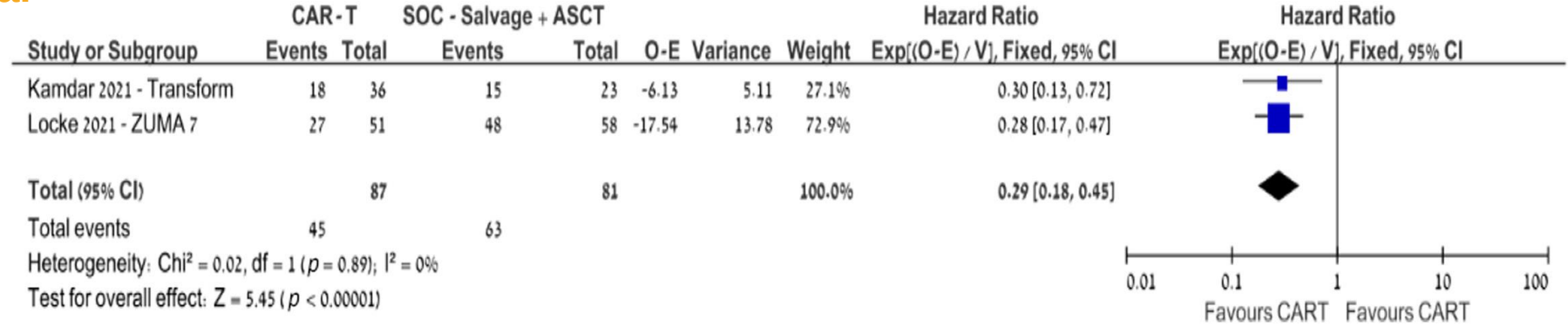


CAR-T cell is superior to standard of care as 2nd-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis

Overall survival



Event free survival

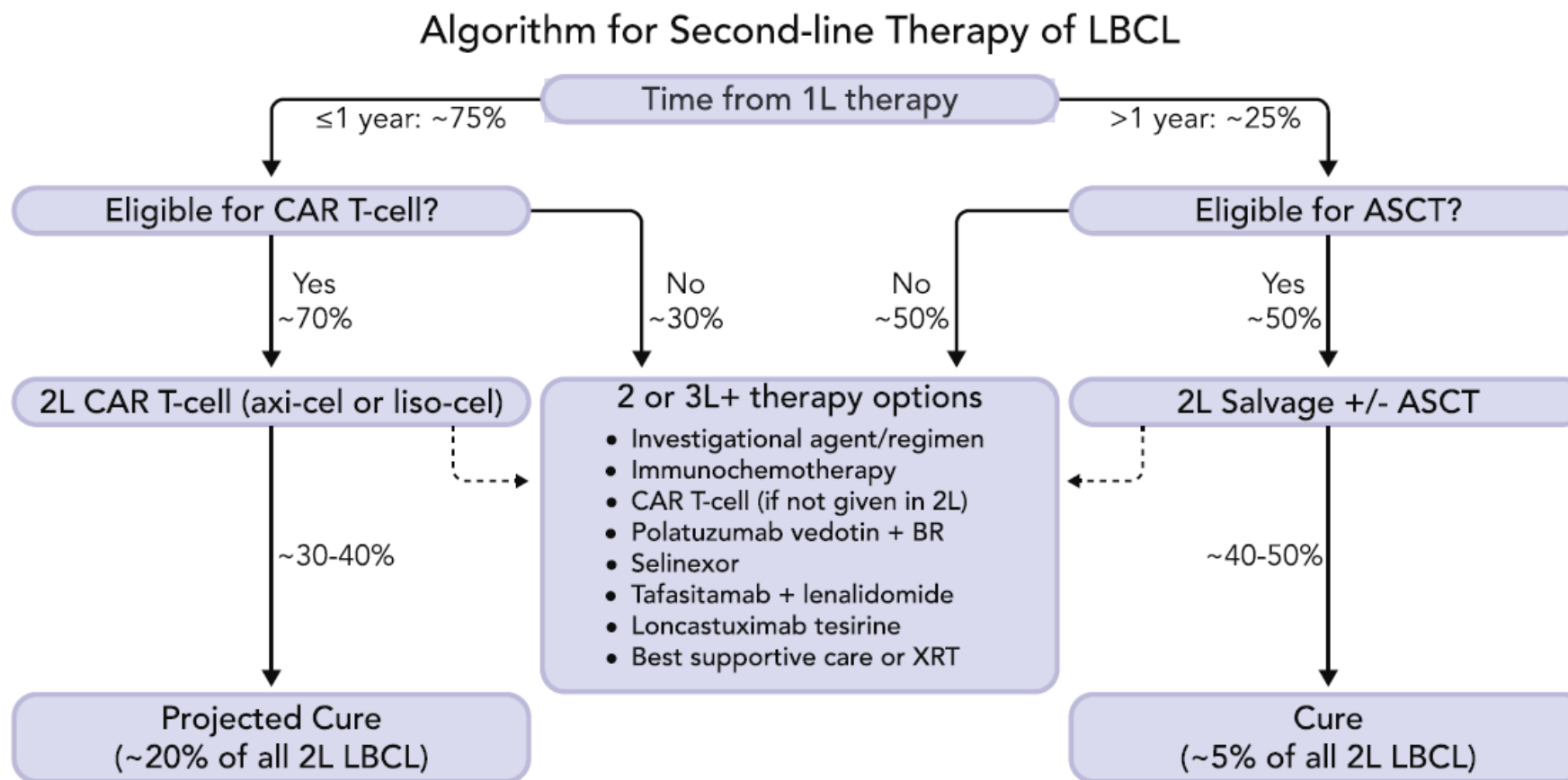


Shargian L, BJH 2022

1. Locke FL, Miklos DB, Jacobson C, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2021;386:640–54.
2. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B cell lymphoma. N Engl J Med. 2021; 386: 629–39.
3. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al; TRANSFORM Investigators. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second line treatment in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label randomized pahse 3 trial. Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2294-2308.



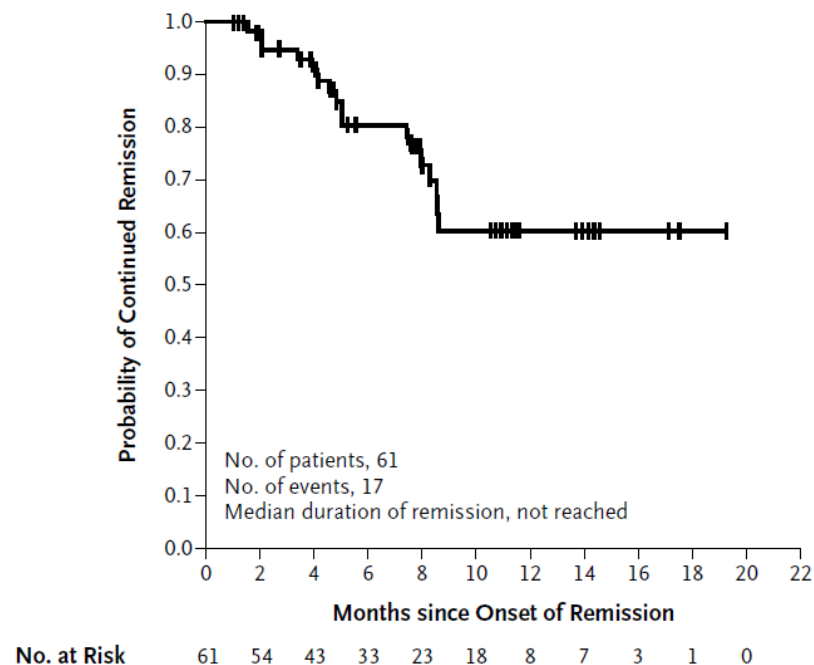
CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma?



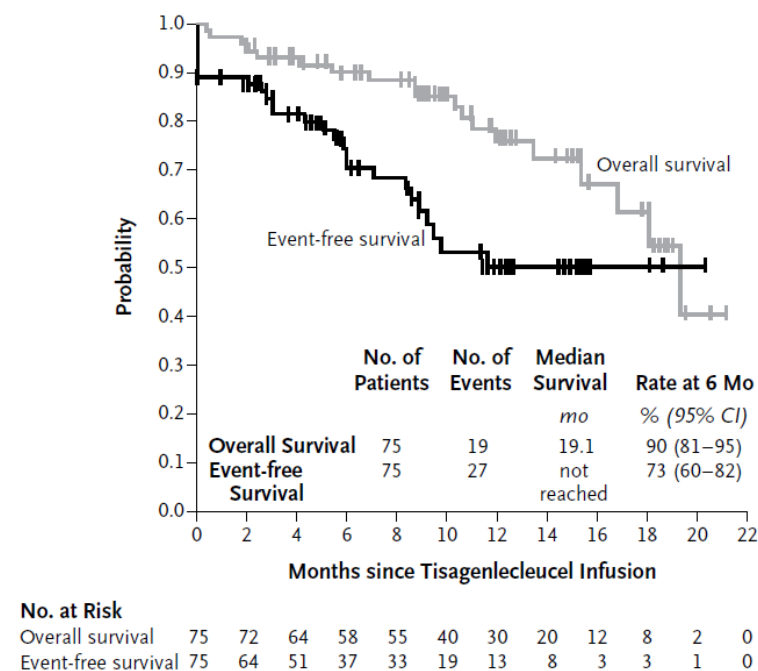


Tisagenlecleucel (Kymriah[®], Novartis) in Children and Young Adults with B-ALL

A Duration of Remission



B Event-free and Overall Survival





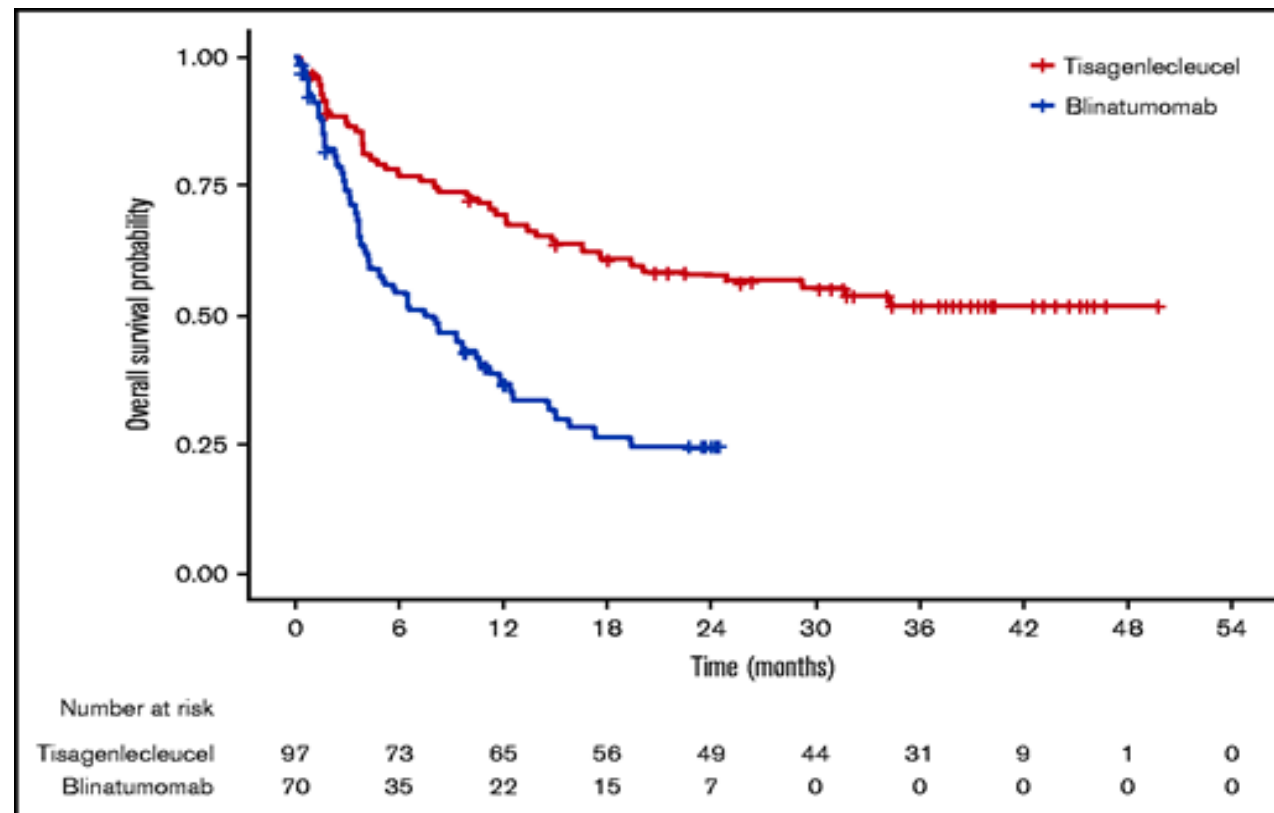
Indirect comparison of tisagenlecleucel and blinatumomab in pediatric R/R ALL

- Patient-level data obtained from existing publications
- R/R B-cell precursor ALL
- Comparison of ELIANA and MT103-205
- Patients: 70 blinatumomab / 97 Eliana

Tisagenlecleucel OS vs
Blinatumomab OS survival

Month 6: 91% vs 54%;
Month 12: 82% vs 37%;
Month 18: 72% vs 26%,

($P < .001$).





Tisagenlecleucel (Kymriah®) in Children and Young Adults with B-ALL: ELIANA Trial

Adverse events

- 3-21 years-old pretreated B-ALL
- Not previous anti-CD19
- Median BM blasts: 73%
- Median 3 previous lines
- 63% previous HSCT
- 107 screened patients
- 92 enrolled patients
- 75 infused patients

	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Cytokine release syndrome	58 (77))	16 (21)	19 (25)
Neurologic event	30 (40)	10 (13)	0
Infection	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Febrile neutropenia	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenia by day 28	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Tumor lysis syndrome	3 (4)	3 (4)	0

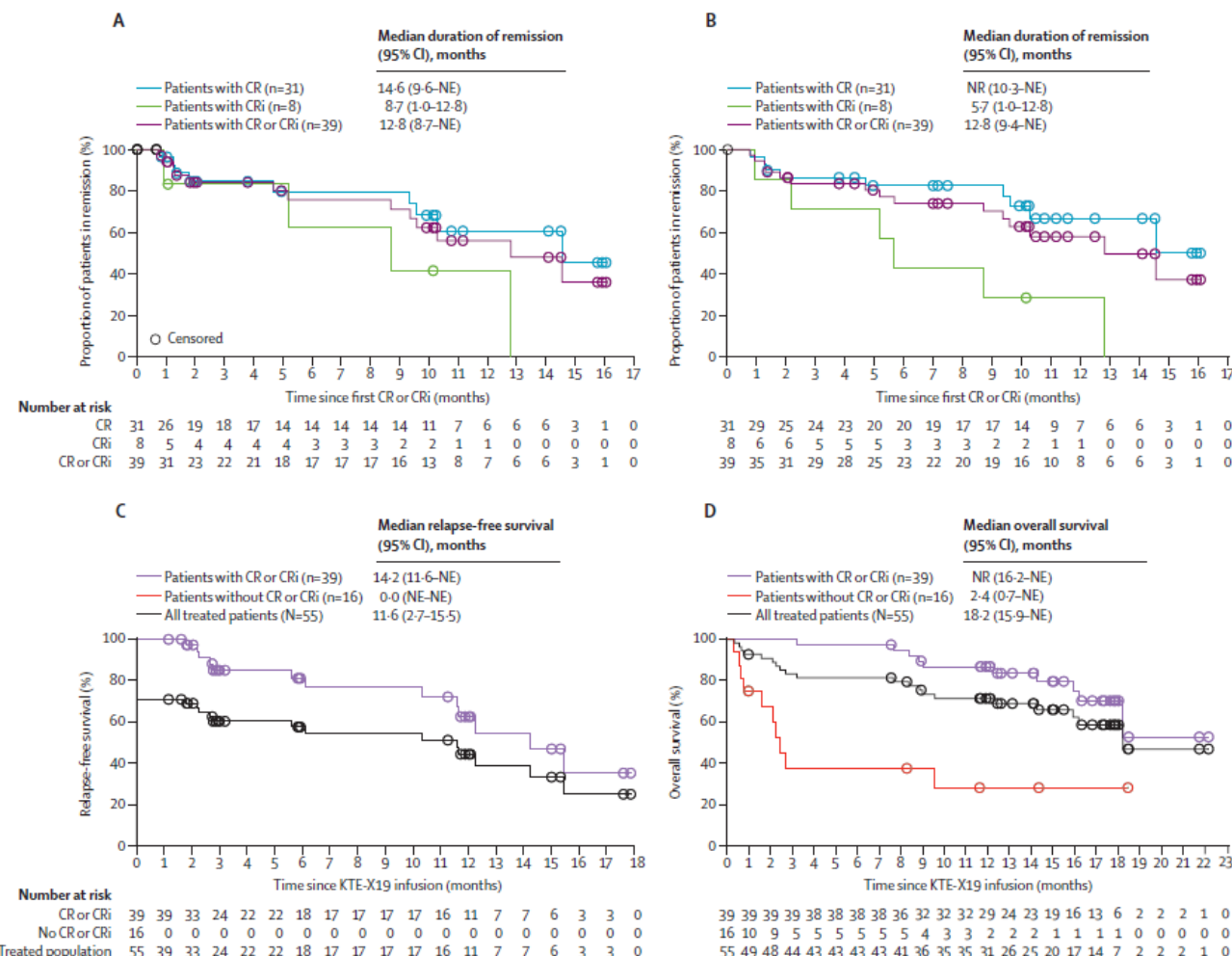


Junta de Andalucía

KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell ALL:

phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study

	Treated patients (n=55)
Overall complete remission or complete remission with incomplete haematological recovery	39 (71%)*
Complete remission	31 (56%)
Complete remission with incomplete haematological recovery	8 (15%)
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	4 (7%)
No response	9 (16%)
Unknown or not evaluable†	3 (5%)

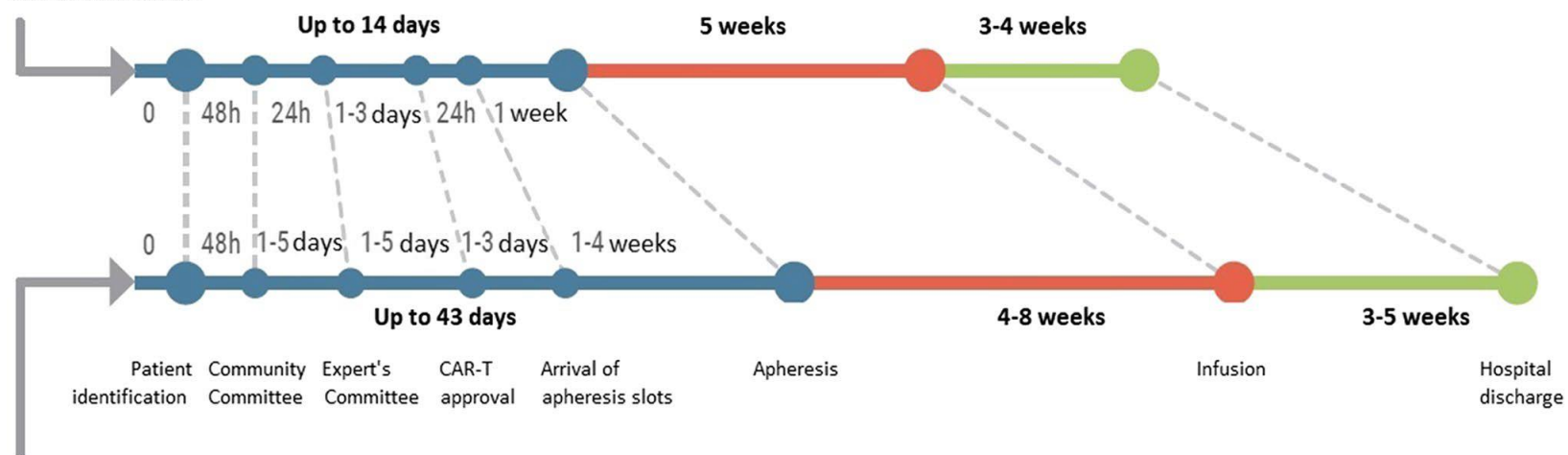


Shash Lancet 2021

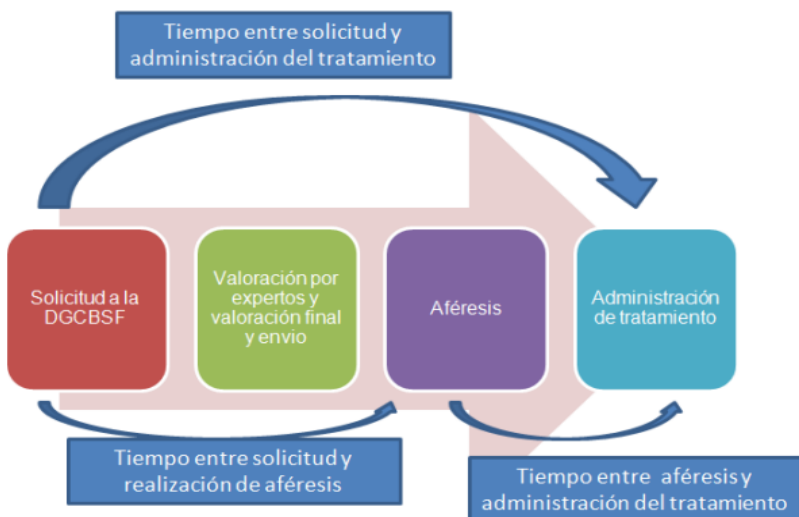


How bad (or good) are we doing with the timing?

Ideal situation



Real situation



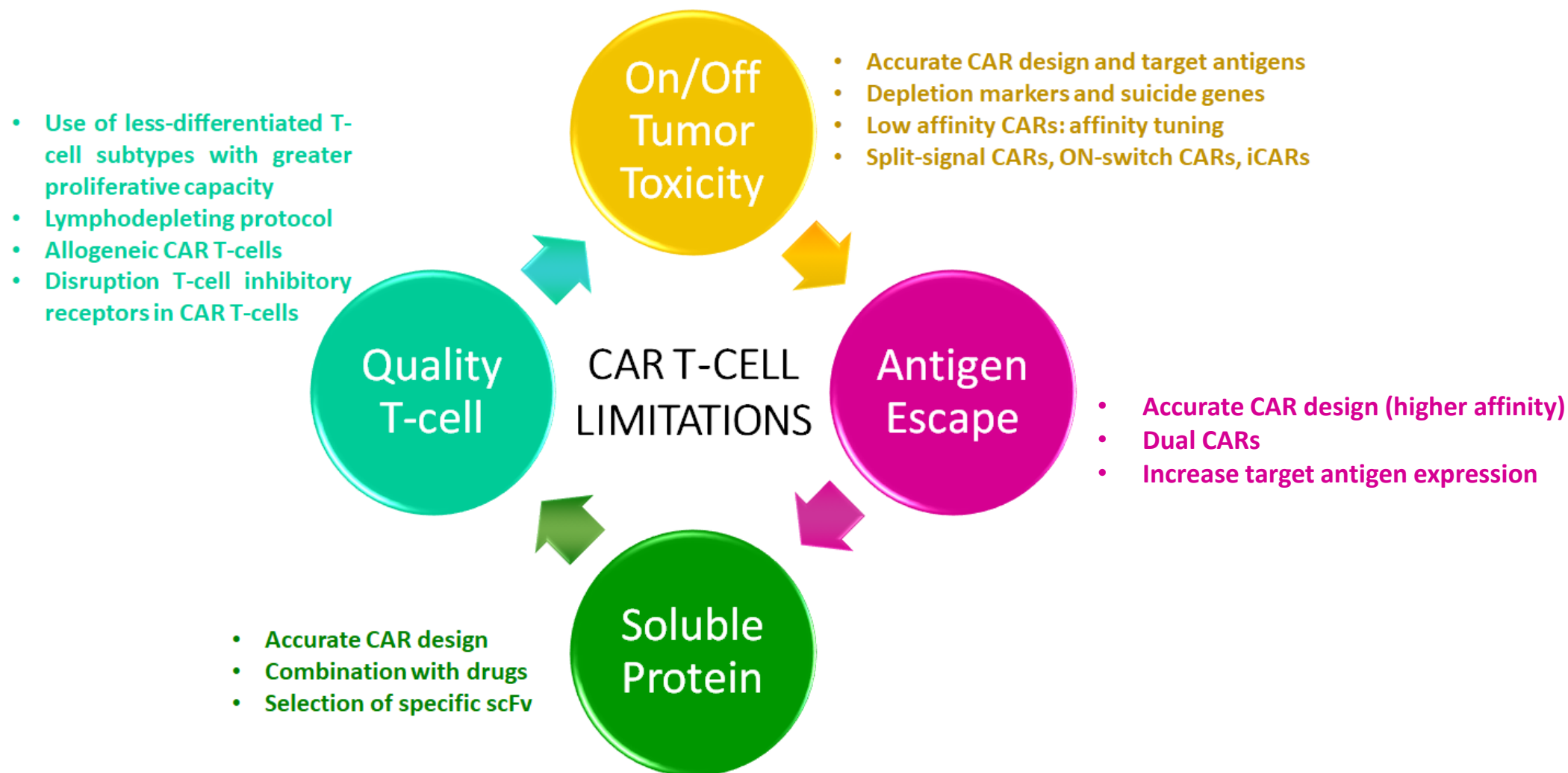
Zozoya Clin Trans Oncol 2022

Tabla 6. Datos de tiempos, en medias y medianas, desglosados por pacientes derivados y no derivados y por global de pacientes.

	PACIENTES NO DERIVADOS (N=197)	PACIENTES DERIVADOS (N=106)	GLOBAL (N=303)
Tiempo desde solicitud de tratamiento a realización de la aféresis*			
Media $\pm$ DE (días)	15,75 $\pm$ 11,79	20,24 $\pm$ 13,35	17,32 $\pm$ 12,52
Mediana (mínimo-máximo), días	13 (0-66)	18 (1-72)	14 (0-72)
Tiempo desde la aféresis a la administración del tratamiento**			
Media $\pm$ DE (días)	53,14 $\pm$ 23,20	48,36 $\pm$ 11,82	51,43 $\pm$ 19,99
Mediana (mínimo-máximo), días	47 (31-225)	47 (32-100)	47 (31-225)



Improving CAR-T cells



CAR-T ANDALUCÍA



Los CAR-T disponibles han cambiado el pronóstico de los pacientes con linfoma y leucemia aguda linfoblástica

El perfil de toxicidad y la eficacia a largo plazo son los dos grandes objetivos sobre los que actuar para mejorar los resultados de esta terapia

Su expansión a otras patologías es un objetivo a corto / medio plazo

CAR-T ANDALUCÍA



OBJETIVOS DEL PROYECTO DE COMPRA PÚBLICA DE INNOVACIÓN CAR-T ANDALUCÍA

Concha Herrera. *Directora de la Unidad de
Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia
del Hospital Universitario Reina Sofía.*

ÍNDICE

CAR-T ANDALUCÍA



Necesidad no cubierta

Objetivos del proyecto

Impactos esperados

Resultados esperados

CAR-T ANDALUCÍA



1. ● Que la solución propuesta permita 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**).
2. ● Que la solución propuesta permita incrementar la persistencia de los CAR. (**CAR-T humanizados**, por ejemplo, u otras soluciones)
3. ● Que la solución propuesta permita **modular la potencia** de la terapia para personalizar el tratamiento de acuerdo con la respuesta inicial en cada paciente.

CAR-T ANDALUCÍA



4. ● Que la solución propuesta permita incluir mecanismos de control para **modular la toxicidad** en caso de que sea necesario.
5. ● Que la solución propuesta disponga de un diseño que permita 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.**
6. ● Que la solución propuesta resultante **sea coste-efectiva** en la eficiencia de producción de las partículas virales.

ÍNDICE

CAR-T ANDALUCÍA



Necesidad no cubierta

Objetivos del proyecto

Impactos esperados

Resultados esperados

CAR-T ANDALUCÍA



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**.

CAR-T ANDALUCÍA



OBJETIVOS ESPECÍFICOS

CIENTIFICO-TECNOLÓGICOS

1. Realizar el desarrollo preclínico de un CAR-T para neoplasias linfoides.
2. Que el diseño del CAR-T disponga de mecanismos y/o estrategias destinada a incrementar la persistencia de los CAR-T, ya sea por medio de mitigar o modular la inmunogenicidad o estrategias alternativas innovadoras.
3. Que el diseño del CAR-T disponga de mecanismos y/o estrategias específicamente diseñados para mitigar o modular la toxicidad.

CAR-T ANDALUCÍA



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

ÍNDICE

CAR-T ANDALUCÍA



Necesidad no cubierta

Objetivos del proyecto

Impactos esperados

Resultados esperados





ÍNDICE

CAR-T ANDALUCÍA



Necesidad no cubierta

Objetivos del proyecto

Impactos esperados

Resultados esperados

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



UNIÓN EUROPEA
Fondo Europeo de Desarrollo Regional



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

Gracias por su atención



Andalucía
se mueve con Europa

21 de marzo de 2023