

**CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE EL SERVICIO GALLEGO DE SALUD, GALARIA,
EMPRESA PÚBLICA DE SERVICIOS SANITARIOS, S.A., EL HOSPITAL CLÍNIC DE
BARCELONA Y EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS AUGUST PI I
SUNYER PARA LA APLICACIÓN Y DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA CAR-T EN LA
COMUNIDAD AUTÓNOMA DE GALICIA**

Santiago de Compostela, a 13 de octubre de 2021

REUNIDOS

De una parte, **don Julio García Comesaña**, conselleiro de Sanidad de la Xunta de Galicia y presidente del **Servicio Gallego de Salud**, organismo autónomo adscrito a dicha Consellería, actuando en nombre y representación de éste último, de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Ley 1/1983, de 22 de febrero, reguladora de la Xunta y de su presidencia, así como con lo dispuesto en el Decreto 137/2019, do 10 de octubre, por el que se establece la estructura orgánica del Servicio Gallego de Salud, en la Ley 1/2016, de 18 de enero, de transparencia y buen gobierno y en la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de régimen jurídico del sector público. En adelante, "SERVICIO GALLEGO DE SALUD".

De otra, **doña Rocío Mosquera Álvarez**, actuando en nombre y representación de **Galaria Empresa Pública de Servizos Sanitarios S.A.**, en calidad de directora-gerente y como apoderada, resultando sus facultades genéricas de lo acordado por el Consejo de Administración de dicha entidad, en fecha 22 de enero de 2018, elevado a escritura pública el 22 de febrero de 2018, otorgada ante el notario de Santiago de Compostela, D. Manuel Remuñán López, con el número 366 de su protocolo. En adelante, "GALARIA".

De otra, el Dr. Josep Maria Campistol, con DNI número 40288985-T, actuando en representación del **HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA**, con domicilio en Villarroel 170, 08036, Barcelona, y con N.I.F. Q0802070C, en su condición de Director General, en ejercicio de las facultades conferidas por delegación mediante Acuerdo del Consell de Govern de fecha de 21 de diciembre de 2015 y formalizado en escritura pública otorgada en fecha de 30 de diciembre de 2015 ante la Notaria de Barcelona, Sra. Maria del Camino Quiroga Martínez, con número 2299 de su protocolo. En adelante, el "HOSPITAL CLÍNIC".

Y de otra, el Dr. Elias Campo Güerri con DNI número 40908557-K, actuando en representación del **INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS AUGUST PI I SUNYER**, con domicilio en Calle Rossello 149-153, bajos, 08036, Barcelona, y con N.I.F. Q5856414G, en su condición de Director, y por la Sra. Rosa Vilavella, mayor de edad, con DNI 40287781-S, en su condición de Gerente, ambos en ejercicio de las facultades mancomunadas conferidas por medio de la



escritura pública otorgada en fecha de 5 de abril de 2017 ante el Notario de Barcelona D. Jaime Agustín Justribó, con número 852 de su protocolo. En adelante, el "IDIBAPS".

El SERVICIO GALLEGO DE SALUD, GALARIA, el HOSPITAL y el IDIBAPS, serán denominadas conjuntamente como las "Partes" e individualmente como "Parte".

El HOSPITAL y el IDIBAPS serán denominados conjuntamente como "CLINIC".

Las Partes intervinientes aseguran tener la capacidad jurídica necesaria para obligarse en los términos de lo dispuesto en el presente convenio de colaboración (en adelante, el "Convenio") por lo que, en su virtud,

MANIFIESTAN

Primero.- De conformidad con lo previsto en el artículo 92 de la Ley 8/2008, de 10 de julio, de salud de Galicia, el Servicio Gallego de Salud se configura como un organismo autónomo de naturaleza administrativa adscrito a la Consellería de Sanidad, creado por Ley 1/1989, de 2 de enero, con personalidad jurídica propia y plena capacidad para el adecuado desarrollo de las competencias que en el ámbito sanitario le corresponden a la Comunidad Autónoma de Galicia.

El artículo 94 de la misma ley contempla entre sus funciones las de gestión de las prestaciones sanitarias y de los centros, servicios y establecimientos sanitarios propios o adscritos al mismo, el desarrollo de programas de actuación sanitaria y la introducción de nuevas técnicas y procedimientos diagnósticos y terapéuticos, previa evaluación de los mismos en términos de eficacia, seguridad, coste e impacto desde el punto de vista bioético, entre otras.

Segundo.- Por su parte Galaria, Empresa Pública de Servizos Sanitarios, S.A., (en adelante GALARIA), es una sociedad mercantil pública autonómica, con forma de sociedad anónima, que se constituye como medio propio personificado respecto de la Administración de la Comunidad Autónoma de Galicia y de las entidades instrumentales del sector público autonómico para la ejecución de las actividades que le sean encomendadas por esta o por sus organismos, dentro de las materias que constituyen su objeto social. De acuerdo con lo señalado en sus estatutos, las relaciones con las anteriores entidades serán a todos los efectos de carácter interno, dependiente y subordinado, articulándose a través de encargos, que se regirán por lo dispuesto en el artículo 32 de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de contratos del sector público, por el artículo 13 de la Ley 14/2013, de 26 de diciembre, de racionalización del sector público autonómico, y por los artículos 8, 9 y 47 y siguientes de la Ley 16/2010, de 17 de diciembre, de organización y funcionamiento de la Administración general y del sector público autonómico de Galicia.



El texto refundido de los citados estatutos fue aprobado por la junta general de GALARIA en fecha 8 de octubre de 2019 (previa autorización del Consello de la Xunta de Galicia mediante acuerdo del día 29 de mayo de 2019).

Según ellos, GALARIA tiene por objeto la actividad asistencial, el desarrollo, ejecución y explotación de infraestructuras sanitarias, la prestación de servicios de consultoría en el campo sanitario, así como la prestación de servicios relacionados con el ámbito sanitario.

Tercero.- El HOSPITAL CLINIC es un consorcio público sanitario que tiene como objetivos fundacionales, de acuerdo con lo previsto en el artículo 3.1 de sus Estatutos aprobados mediante Acuerdo de Gobierno GOV/111/2015, de 14 de julio de aquel año, la realización de actividades sanitarias y sociosanitarias al servicio de los ciudadanos, así como docentes, de investigación e innovación sanitaria y, en concreto, dar cumplimiento de forma prioritaria a la actividad que se le encargue en el marco del sistema de salud de cobertura pública por parte del Servei Català de la Salut, al amparo de lo que establece la Ley de Ordenación Sanitaria de Cataluña

Cuarto.- Por su parte IDIBAPS es un consorcio público dedicado a la investigación biomédica y la innovación en salud, con una actividad dirigida a la investigación básica y clínica.

Quinto.- El Servicio Gallego de Salud está interesado en comenzar a aplicar la Tecnología CAR-T en los hospitales de la comunidad autónoma que gestiona, mediante la producción de fármacos académicos.

GALARIA por su parte, está procediendo a realizar las actuaciones necesarias para la creación de un centro de fabricación de medicamentos CAR-T y otras inmunoterapias celulares avanzadas en Galicia. Entre estas actuaciones se cuenta la solicitud a la AEMPS del "Certificado de normas de correcta fabricación" ("CNCF") que le permita producir los fármacos recogidos en su certificado para todos los hospitales gallegos que legalmente puedan suministrarlos.

Sexto.- El HOSPITAL CLINIC e IDIBAPS han desarrollado diversos programas clínicos y de investigación relacionados con la terapia y tecnología CAR-T (la "Tecnología CAR-T"). En el contexto de estos programas, el HOSPITAL CLINIC e IDIBAPS han desarrollado la tecnología CD19 mediante campañas de captación de fondos sin fines de lucro en el marco del Proyecto ARI, y a partir de subvenciones públicas competitivas del Ministerio de Salud.

Séptimo.- En el contexto de estos mismos programas, el CLINIC ha desarrollado la tecnología CAR-T BCMA (ARI-0002h), mediante el ensayo clínico CARTBCMA-HCB-01.

Octavo.- Que la tecnología CAR-T BCMA (ARI-0002h) puede tener dependencia de una patente de la que es propietaria el centro de investigación de Berlín MDC Berlin-Buch, por lo que desde el HCB se informa que la tecnología CAR-T BCMA (ARI-0002h) solamente puede ser usada en el momento actual para proyectos académicos.



A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

2

A handwritten signature in blue ink, appearing as a stylized 'M' or similar character.

Noveno.- En concreto, y en el marco del proyecto ARI, el HOSPITAL CLINIC e IDIBAPS han desarrollado el ensayo clínico CART19-BE-01 mediante el cual han obtenido la autorización para el uso del medicamento de terapia avanzada ARI-0001 (CAR-T ARI-0001) en régimen de excepción hospitalaria de febrero de 2021 por parte de la Agencia Española de Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS) en la indicación recogida en el anexo 1 .

Décimo.- Para el inicio de la producción de fármacos académicos y la obtención del CNCF por parte del Servicio Gallego de Salud y GALARIA, ambos están interesados en colaborar con el HOSPITAL CLÍNIC e IDIBAPS para realizar actividades conjuntas que involucren a la tecnología CAR-T.

Por su parte, el HOSPITAL CLINIC e IDIBAPS están interesados en iniciar investigaciones comunes basadas en la Tecnología CAR-T desarrollada hasta la fecha, para establecer sinergias que permitan un mayor desarrollo de los CARTs propios y aumentar las indicaciones clínicas a las que pueda ser aplicable. Todo ello con el objeto último de la obtención de una terapia celular asequible para todos aquellos enfermos que la precisen.

CLÁUSULAS

Definiciones

- a. *Background IP:* significa propiedad intelectual existente en la Fecha Efectiva de este Convenio o desarrollado independientemente de las actividades bajo este Convenio que está bajo el control de cualquiera de las Partes y que es razonablemente necesario, relevante o útil para realizar las actividades bajo este Convenio y / o posteriormente desarrollar, utilizar, distribuir, y transferir Producto en la Indicación.
- b. Indicación.- Linfoma no Hodgkin o cualquier otra indicación que sea finalmente aprobada en el Ensayo.
- c. Estudios de incremento funcional de la producción- Los CARTs aprobados para su uso en linfoma en España se limitan al subtipo histológico "difuso de células grandes" (DCG). Los resultados clínicos con estos CARTs comerciales indican que un 50% de los pacientes no responden al tratamiento, y de los que responden, entre un 10-20% recaerán antes del año de su administración. Una de las causas del efecto terapéutico subóptimo es la ausencia o expresión débil en el linfoma del antígeno CD19, que es la diana del CART. Por tanto, es necesario utilizar estrategias CARTs que amplíen las indicaciones en el linfoma más allá del subtipo DCG, y que no se limiten a la diana CD19.
- d. Mejoras.- Proponemos un ensayo clínico en diferentes subtipos histológicos de LNH, con un CART de fabricación académica propia basado en el ARI0001 y ARI0002h, que identifica dos dianas presentes en esta enfermedad, el CD19 y el BCMA.



- e. Producto.- CAR-T ARI Dual 1-2 (CD19-BCMA)
- f. *Point of Care*.- hace referencia a un centro u hospital que prepara el Producto (en este caso los CARTs) a los pacientes.
- g. Tercer Productor: significa una tercera parte que el CLINIC pueda subcontratar para desarrollar y suministrar el Vector.
- h. Vector.- Dos Lentivirus: uno lleva integrado el constructo genético ARI-0001, y el otro el ARI-0002h

Primera.- Objeto

El objeto del presente convenio es establecer los términos y condiciones en los que se llevará a cabo la colaboración entre las Partes firmantes para realizar actividades conjuntas que involucren la Tecnología CAR-T.

En especial se regula:

1. La colaboración para el desarrollo del ensayo clínico del Producto, basado en la Tecnología CAR-T, en el que tanto el IDIBAPS como GALARIA serán co-promotores, con el objetivo de obtener el Producto para la Indicación (en adelante, el "Ensayo").
2. En caso de que los resultados del ensayo clínico sean adecuados, la colaboración de las Partes para la producción del Producto académico tanto por el CLINIC como por SERGAS, solamente para la Indicación y siempre que la autorización por parte de la AEMPS para el uso del Producto en régimen de excepción hospitalaria haya sido obtenida.
3. Solicitar a la AEMPS la autorización para el uso del Producto en régimen de excepción hospitalaria, cada centro involucrado en el Ensayo y dependiente de las organizaciones firmantes, de manera coordinada entre las partes.

En todo caso, y sin perjuicio de lo anterior, las Partes están interesadas en establecer un marco de colaboración en el mismo ámbito que el previsto en el presente Convenio pero para cualquier tecnología CAR-T, por lo que éstas se comprometen a negociar y acordar de buena fe las condiciones de la colaboración mediante adendas al presente Convenio.

Así mismo, sobre el objeto del Convenio las Partes acuerdan que definirán mediante adendas las condiciones y acciones en relación a los servicios de apoyo al Ensayo llevados a cabo mediante la Unidad de Ensayos Clínicos (CTU) del HCB.



2

Segunda.- Compromisos de las partes

1. El CLINIC se compromete a:

1.1. El IDIBAPS actuará como co-promotor del Ensayo colaborando en la definición del mismo, actuando el HOSPITAL CLINIC como centro participante.

1.2. El CLINIC suministrará a GALARIA el Producto para el tratamiento de los primeros pacientes del Ensayo. El CLINIC suministrará el Vector cuando GALARIA pueda realizar la producción propia del Producto. Todo ello para su uso exclusivo en el Ensayo.

1.3. El Investigador principal que liderará el Ensayo en el CLINIC será Valentín Ortiz Maldonado.

1.4. El CLINIC producirá el Vector, ya sea mediante sus propios medios o mediante un Tercero Productor

1.5. En el caso de que los resultados del Ensayo sean adecuados, el CLINIC suministrará a GALARIA el Vector para el desarrollo del Producto académico, según las condiciones que se establecerán mediante adendas, solamente para la Indicación y siempre y cuando se disponga de la autorización de la AEMPS para el uso del Producto en régimen de excepción hospitalaria, siendo entonces tanto el HCB como GALARIA centros productores del Producto, calificándose como *Point-of-Care*.

1.6. Solicitar la autorización a la AEMPS para el uso del Producto en régimen de excepción hospitalaria.

1.7. Colaborar de buena fe con el Servicio Gallego de Salud y GALARIA en el proceso de obtención de CNCF y autorización del Ensayo, prestando la asistencia técnica y formación que sea necesaria. En particular, y a estos efectos, dar al personal del Servicio Gallego de Salud y GALARIA la formación en el uso y manejo de la Tecnología CAR-T que sea requerida y necesaria para su correcta manipulación y explotación, así como facilitar la documentación relativa al proceso de la producción del Producto en el Ensayo.

La formación y asistencia técnica que presten el CLINIC al Servicio Gallego de Salud y GALARIA durante la vigencia del presente Convenio, cualquiera que sea su objeto, tendrá carácter gratuito. No obstante, los costes que se deriven de la formación y asistencia técnica serán asumidos íntegramente por el Servicio Gallego de Salud y/o GALARIA, según corresponda (desplazamientos, documentación, tasas, y todos aquellos costes incurridos en la realización de la formación y asistencia técnica acordados entre las partes.



A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'M' followed by a flourish.

1.8. Asumir el coste que se derive de la inclusión de pacientes en el Ensayo por parte del HOSPITAL CLÍNIC.

1.9. Garantizar el acceso a los datos clínicos o de producción que puedan ser necesarios para los Estudios de incremento funcional de la producción que por su parte quiera poner en marcha el Servicio Gallego de Salud y GALARIA y que puedan revertir en beneficio futuro tanto para si mismos como para el CLINIC e IDIBAPS.

2. El Servicio Gallego de Salud y GALARIA se comprometen a:

2.1. Actuar como co-promotores del Ensayo, asumiendo GALARIA esta figura conjuntamente con el IDIBAPS, y a trabajar en colaboración con el CLINIC en el desarrollo y autorización del Ensayo. Proponer como centros participantes a todos aquellos hospitales de su red y a otros hospitales de la red pública española que se considere necesario para el desarrollo del Ensayo, asumiendo el Servicio Gallego de Salud esta responsabilidad, en consenso con el HCB.

2.2. Desarrollar la puesta a punto completa del proceso de producción y control de calidad del Producto en el centro de producción de terapias CAR-T y otras inmunoterapias avanzadas de Galicia, de acuerdo con las condiciones previstas en el presente Convenio. En cualquier caso el Vector no se encuentra incluido en los derechos de GALARIA respecto al Producto.

2.3. En el caso de que se obtenga la autorización por parte de la AEMPS para el uso del Producto en régimen de excepción hospitalaria, GALARIA producirá el Producto académico solamente para la Indicación y según las condiciones del presente Convenio, y tendrá como único proveedor del Vector al HOSPITAL CLÍNIC.

2.4. Poner al alcance del proyecto todos los recursos disponibles para poder obtener la autorización del Ensayo y el CNCF.

2.5. Analizar los datos del proceso de fabricación y desarrollar Estudios de incremento funcional de la producción que puedan revertir en beneficio futuro tanto para el HOSPITAL CLÍNIC y el IDIBAPS como para el Servicio Gallego de Salud y GALARIA.



A large, stylized handwritten signature in blue ink, written over the stamp area.

A handwritten number '2' followed by a small signature or mark in blue ink.

2.6. Garantizar el acceso a los datos clínicos o de producción que puedan ser necesarios para los Estudios de incremento funcional de la producción que por su parte quiera poner en marcha el HOSPITAL CLÍNICO y el IDIBAPS y que puedan revertir en beneficio futuro tanto para si mismos como para el Servicio Gallego de Salud y GALARIA.

2.7. Asumir el coste que se derive de la inclusión de pacientes en el Ensayo por parte del Servicio Gallego de Salud y el correspondiente a los costes de gestión del mismo, el cual deberá concretarse en el momento de formalizar la correspondiente adenda a este convenio.

2.8. Utilizar y explotar el Vector suministrado por el CLINIC únicamente para las finalidades previstas en el presente Convenio, esto es para desarrollar el Ensayo y para la producción del Producto académico, únicamente para la Indicación y en el caso de que se haya obtenido la aprobación de la AEMPS, únicamente para el ámbito de la Comunidad Autónoma de Galicia, de acuerdo a las condiciones aquí recogidas.

2.9. Solicitar la autorización a la AEMPS para el uso del Producto en régimen de excepción hospitalaria, siempre de manera coordinada con el CLINIC

3. Las Partes garantizan que el Ensayo dispondrá de todas las aprobaciones necesarias que correspondan, incluidas las posibles aprobaciones de las autoridades gubernamentales, así como de la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica con medicamentos.

4. IDIBAPS y GALARIA, en tanto que copromotores del Ensayo, se comprometen a suscribir el correspondiente acuerdo de copromoción para establecer sus responsabilidades respectivas en los términos exigidos por el apartado 8 del artículo 39 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Igualmente, IDIBAPS y GALARIA, en tanto que corresponsables del tratamiento de los datos del Ensayo, se comprometen a suscribir el correspondiente acuerdo para establecer sus responsabilidades respectivas en los términos exigidos por el artículo 26 del Reglamento General de Protección de Datos.



A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

A handwritten signature in blue ink, appearing as a stylized 'M' followed by a '2'.

Tercera.- Derechos de Propiedad Intelectual

Se entiende por Derechos de Propiedad Intelectual, sin limitación, todas las invenciones, artículos de fabricación, métodos, aparatos, mejoras de los mismos, ideas, concepciones, formulas, datos, programas, otros trabajos de autoría, trabajos derivados, conocimientos, mejoras, descubrimientos, desarrollos, diseños y técnicas, información técnica o comercial, nombres o marcas, caracteres, otra información de propiedad o cualquier otra propiedad intelectual en cualquier parte del mundo, ya sea tangible o intangible, que según la ley y doctrina española se considere como propiedad intelectual o industrial.

Los conocimientos y derechos previos, así como la totalidad del Background IP que cada Parte aporta al desarrollo del objeto del presente Convenio, continuarán siendo propiedad de sus titulares y no podrán ser utilizados por las demás partes fuera del ámbito de colaboración objeto del presente convenio, ni para otro fin diferente al que ha sido autorizado.

Cada parte facilitará a la otra la información que estime necesaria para la ejecución del presente Convenio, entendiendo que la información facilitada seguirá perteneciendo a la parte que la comunica y que la transmisión de esta información no puede, en ningún caso y bajo ninguna circunstancia, conferir a la parte que la recibe ningún tipo de facultad o prerrogativa sobre los derechos de propiedad intelectual o industrial inherentes a esta información a excepción de los regulados en el presente convenio.

El CLINIC concede una licencia de uso no exclusiva a favor de GALARIA sobre el Background IP con el único objetivo de desarrollar el Ensayo y de producir el Producto académico solamente para la Indicación y siempre y cuando se disponga de la autorización de la AEMPS para el uso del Producto en régimen de excepción hospitalaria, de conformidad con las condiciones previstas en el presente Convenio.

Por lo tanto, GALARIA no dispone de ningún otro derecho sobre el Background IP ni tampoco sobre el Vector, más de allá de lo expuesto en el presente Convenio, siendo el titular del Vector el CLINIC.

GALARIA solamente podrá usar el Vector suministrado por el CLINIC para llevar a cabo el Ensayo y producir el Producto académico solamente para la Indicación y siempre y cuando se disponga de la autorización de la AEMPS para el uso del Producto en régimen de excepción hospitalaria, de conformidad con las condiciones previstas en el presente Convenio.

La titularidad de los derechos de propiedad intelectual del Producto son del HCB, concediéndose a GALARIA una licencia de uso no exclusiva sobre el mismo. La citada licencia excluye el Vector, tal y como se ha indicado anteriormente, y el objeto de la misma es única y exclusivamente el uso del Producto para desarrollar el Ensayo y para su producción académica solamente para la Indicación y en el caso de haber recibido la autorización de la AEMPS de excepción hospitalaria.



2

Por su parte, en el supuesto de que el Servicio Gallego de Salud y GALARIA, durante la vigencia de la licencia del Producto desarrollasen un conocimiento que supusiera un desarrollo, una evolución o una mejora del Producto, ésta informará debidamente de esta circunstancia al HOSPITAL CLÍNICO e IDIBAPS a quienes se les otorgarán automáticamente un derecho de uso y explotación sobre este nuevo conocimiento y sus derechos de propiedad industrial y/o intelectual, conjuntamente con GALARIA

En este sentido, las partes se obligan a comunicar a las demás cualquier resultado, mejora o desarrollo relevante imputable al mismo desde el momento en que éste se produzca.

Cuarta.- Gastos asociados y financiación

Este convenio no supone ningún coste económico directo para las partes distinto del coste del Ensayo el cual se concretará en el momento de formalizar la correspondiente adenda a este Convenio.

Quinta.- Comisión de seguimiento

Con el fin de realizar una adecuada labor de seguimiento, vigilancia y control de la ejecución de la presente colaboración y de los compromisos adquiridos, se constituirá una Comisión de Seguimiento formada por dos representantes de cada una de las partes.

Dicha comisión tendrá las siguientes funciones:

- 1 Impulsar y debatir las iniciativas y proyectos específicos que se propongan llevar a cabo.
- 2 Evaluar el grado de cumplimiento y desarrollo del presente convenio y de los proyectos que se lleven a cabo en su desarrollo.
- 3 Tratar sobre la interpretación, modificación o resolución de este convenio o de los proyectos y avances que en base a él se lleven a cabo.

La Comisión de Seguimiento mantendrá como mínimo una reunión trimestral con el fin de informarse sobre el cumplimiento y desarrollo de la presente colaboración.

A tales reuniones asistirán los miembros de la Comisión de Seguimiento, pudiendo asistir otras personas involucradas en la colaboración que designen las partes. De las reuniones celebradas se levantará acta que suscribirán todos los asistentes y en la cual se dejará constancia de los desarrollos en ejecución, su estado de evolución, las incidencias detectadas hasta la fecha y las medidas a adoptar para solventar tales incidencias.



Sexta.- Tercer Productor

Tanto para la fase de Ensayo como para la producción del Producto académico en caso de recibir autorización de la AEMPS para su uso en régimen de excepción hospitalaria, el CLINIC producirá y suministrará el Vector por sus propios medios o mediante un Tercer Productor, el cual será escogido por el CLINIC.

El CLINIC podrá subcontratar la producción y suministro del Vector a un Tercer Productor en cualquier momento.

Séptima.- Vigencia

El presente convenio tendrá una vigencia de cuatro (4) años, a contar desde la fecha de su firma, pudiendo ser prorrogado por acuerdo expreso de las partes por un período de cuatro (4) años adicionales, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 49.h) de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de régimen jurídico del sector público.

Octava.- Resolución anticipada

Serán causas de resolución del presente convenio las siguientes:

- 1 El común acuerdo de las partes firmantes del mismo, que se plasmará por escrito.
- 2 La imposibilidad, legal o material, de dar cumplimiento a sus cláusulas.
- 3 El incumplimiento total o parcial de las cláusulas y obligaciones establecidas en este convenio por cualquiera de las partes que no sea subsanado en el plazo de treinta (30) días siguientes a la recepción de la notificación escrita de la parte que aprecie el incumplimiento, identificando dicho incumplimiento y reclamando su subsanación. Si trascurrido el plazo indicado en el requerimiento persistiera el incumplimiento, la parte que lo dirigió notificará a la otra parte la concurrencia de la causa de resolución y se entenderá resuelto el convenio.
- 4 La vulneración del deber de confidencialidad sobre los datos de carácter personal o de cualquier otra obligación derivada de la legislación de protección de datos de carácter personal.
- 5 Por decisión judicial.

Novena.- Confidencialidad y protección de datos

Las Partes se comprometen a mantener confidenciales los términos y condiciones del presente Convenio, así como la información de la otra Parte a la que accedan como consecuencia del mismo, garantizando que no revelaran los datos que lleguen a conocer por la relación contractual que se establezca, con la excepción de disponer de autorización expresa y por



[Handwritten signature] 2 *[Handwritten signature]*

escrito de la otra Parte. Se exceptúa la obligación de confidencialidad cuando por disposición legal o a requerimiento de una autoridad judicial o administrativa, una Parte ha de revelar la información confidencial de la otra Parte.

A tal efecto, y con tal de dar cumplimiento legal a la Ley 19/2013, de 9 de diciembre, de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno, se publicará la información relativa a los convenios de colaboración que prevé el artículo 14 de la meritada normativa.

El presente compromiso de confidencialidad se mantendrá en vigor durante toda la vigencia del presente Convenio y de manera indefinida desde su resolución.

A efectos de lo dispuesto en el Reglamento (UE) 679/2016 de 27 de abril relativo a la protección de las personas físicas en relación al tratamiento de sus datos personales (en adelante, el "Reglamento"), y la correspondiente normativa de desarrollo, las Partes hacen constar que los datos personales contenidos en el presente Convenio o en los documentos previos preparativos del mismo, serán de uso exclusivo a efectos de las recíprocas relaciones entre las Partes, no se cederán y serán conservadas durante el tiempo que dure este Convenio.

A efectos de lo establecido en el Reglamento, los datos de contacto del Delegado de Protección de Datos de las Partes son:

HCB: protecciodades@clinic.cat
IDIBAPS: protecciodades.recerca@clinic.cat
SERGAS: delegado.proteccion.datos@sergas.gal
GALARIA: delegado.proteccion.datos@sergas.gal

Las Partes se comprometen a trasladar a los titulares de los datos facilitados esta información, así como indicar que podrán dirigirse por escrito, identificando su identidad, a los respectivos domicilios señalados en el encabezamiento del presente Convenio para ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación y portabilidad.

Las Partes se comprometen al cumplimiento de las obligaciones que en materia de protección de datos se establecen en el Reglamento, en el marco del desarrollo del objeto de este Convenio.

Décima.- Naturaleza jurídica

El presente Convenio tiene carácter administrativo y se suscribe al amparo de lo que prevé el artículo 47 de la Ley 40/2015 de 1 de octubre de régimen jurídico del Sector Público y de conformidad con lo que dispone el artículo 6.2 de la Ley 9/2017 de 8 de noviembre de contratos del sector público. El presente Convenio cumple con las formalidades establecidas en los artículos 47 y siguientes de la Ley 40/2015.



A large, stylized handwritten signature in blue ink, consisting of several sweeping strokes.

Ninguna de las Partes podrá actuar o hacer declaraciones legalmente vinculantes en nombre de la otra Parte. En ningún caso ninguna disposición del presente Convenio habrá de interpretarse como una *joint venture*, convenio de agencia, asociación, acumulación de intereses o cualquier otra forma de negocio asociativo entre las Partes.

Décimo primera.- Jurisdicción

Las dudas que se puedan plantear sobre la interpretación de este convenio se resolverán de mutuo acuerdo entre las partes en el seno de la comisión de seguimiento.

No obstante, en caso de persistencia del desacuerdo, corresponderá a la jurisdicción contencioso administrativa resolver las cuestiones litigiosas que puedan surgir de su interpretación y cumplimiento.

Décimo segunda.- Registro de convenios, transparencia y buen gobierno

La firma de este convenio de colaboración lleva implícito el consentimiento expreso de las personas intervinientes para que la Administración pública autonómica gallega pueda hacer públicos los datos de carácter personal y cualesquiera otras especificaciones que figuren en él, de acuerdo con lo dispuesto en la Ley 19/2013, de 9 de diciembre, de transparencia, acceso a la información pública y buen gobierno, y la Ley gallega 1/2016, del 18 de enero, de transparencia y buen gobierno.

Y para que así conste, firman el presente convenio, por cuadruplicado, en el lugar y fecha indicados en el encabezado.

SERVICIO GALLEGO DE SALUD



D. Julio García Comesaña

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

D. Josep Maria Campistol
Director General

**GALARIA, EMPRESA PÚBLICA DE SERVICIOS
SANITARIOS, S.A.**

D.ª Rocio Mosquera Álvarez

**INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES
AUGUST PI I SUNYER**

D.ª Rosa Vilavella
Gerente

D. Elias Campo
Director



ANEXO 1



A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized, cursive script.

Handwritten initials "M" followed by the number "2" in blue ink.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARI-0001 dispersión para perfusión, que contiene $0,1 - 1 \times 10^6$ células/kg – Hospital Clínic de Barcelona

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1. Descripción General

ARI-0001 (también llamada linfocitos T transducidos con CAR ANTI-CD19 (A3B1)4-1BB/CD3ζ) es un producto clasificado como terapia avanzada – terapia génica debido a que la sustancia activa son linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 (A3B1) conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3z.

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

ARI-0001 es una suspensión para infusión que contiene $0,1 - 1 \times 10^6$ células/kg del paciente. Las células se criopreservan en función del peso del paciente. El volumen final es de 30 mL (15 mL de células resuspendidas en suero fisiológico + 15 mL de solución de congelación dimethyl sulfoxide (DMSO al 10% y albúmina al 10% respecto el volumen final).

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 1,78 mg de sodio por ml y 53,3 mg de sodio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión

Restringido exclusivamente para uso hospitalario

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

ARI-0001 está indicado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída post-trasplante en pacientes adultos mayores de 25 años.

4.2. Posología y forma de administración

ARI-0001 se debe administrar en un centro hospitalario.

Leer detenidamente este documento antes de utilizar este medicamento

El tratamiento con ARI-0001 se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas



[Handwritten signature]

1
[Handwritten initials] 2

hematológicas y que haya recibido formación sobre la administración y el manejo de pacientes tratados con ARI-0001.

Antes de la perfusión de ARI-0001 deben estar disponibles, un mínimo de 4 dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC).

ARI-0001 es solo para uso autólogo (ver sección 4.4).

Posología

La dosis a administrar será de 1×10^6 células ARI-0001/kg de peso corporal, dividida en tres fracciones del 10%, 30% y 60% de la dosis total (rango de dosis de 0,1 a 1×10^6 células ARI-0001/Kg). La decisión de administrar la segunda o tercera fracción del fármaco se tomará ante la ausencia de signos o síntomas de SLC tras la primera y segunda fracción, respectivamente.

Las tres administraciones se realizarán dentro del plazo de una semana (± 1 día) y tras la verificación de ausencia de sintomatología de SLC durante al menos 24h.

Tratamiento previo (quimioterapia de linfodepleción)

Se recomienda administrar tratamiento de quimioterapia de linfodepleción que consiste en la combinación de fludarabina y ciclofosfamida en el sexto, quinto y cuarto día previo a la administración de ARI-0001 o, en caso de contraindicación frente a alguno de estos fármacos, bendamustina en monoterapia, administrada el quinto y cuarto día previo a la administración de ARI-0001.

Fludarabina + ciclofosfamida

- Fludarabina: 30 mg/m²/día, por vía intravenosa durante 3 días (dosis total 90 mg/m²)
- Ciclofosfamida: 300 mg/m²/día por vía intravenosa durante 3 días (dosis total 900 mg/m²)

Bendamustina.

La dosis a administrar será de 100 mg/m²/día por vía intravenosa durante dos días (dosis total 200 mg/m²)


Para consultar las contraindicaciones, advertencias, precauciones de uso y posibles interacciones con otros medicamentos de fludarabina, ciclofosfamida y bendamustina, consultar su correspondiente Ficha Técnica.

Medicación previa a la infusión de ARI-0001

Se debe realizar tratamiento de pre-medicación 30 minutos antes de cada perfusión de ARI-0001 con:

- Paracetamol 1 g por vía oral o intravenosa en una única dosis, 30 minutos antes de cualquiera de las infusiones de células ARI-0001. Se administrará a todos los pacientes con el objetivo de evitar reacciones durante la infusión.



- Dexclorfeniramina 5 mg por vía oral o intravenosa en una única dosis 30 minutos antes de cualquiera de las infusiones de células ARI-0001. Se administrará a todos los pacientes con el objetivo de evitar reacciones durante la infusión.
- Alopurinol 300 mg/día por vía oral. Se administrará a todos los pacientes el mismo día de la infusión de ARI-0001, justo antes de la misma, 30 minutos antes para evitar el síndrome de lisis tumoral. El tratamiento con alopurinol se suspenderá una semana después de la expansión de las células ARI-0001 (si ha habido expansión), o un mes después de la infusión si no ha habido expansión celular.

Monitorización del paciente

Se deben monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible síndrome de liberación de citoquinas (SLC), reacciones de tipo neurológicas u otras toxicidades. En caso de experimentar alguno de los anteriores, se debe considerar la hospitalización del paciente de forma inmediata.

Posterior a los primeros 10 días de la perfusión, se debe realizar el seguimiento del paciente, según criterio médico.

Se ha de informar al paciente que durante las siguientes 4 semanas post-administración de ARI-0001, deberá permanecer cerca de un centro hospitalario cualificado.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ARI-0001 en pacientes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8 y 5.1 pero no es posible hacer una recomendación posológica.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ARI-0001 en pacientes mayores de 80 años de edad. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ARI-0001 en pacientes mayores de 80 años.

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC)

Existen datos clínicos de pacientes con antecedente de infección por VHB (IgG anti HBc positivo, HBsAg negativo y carga vírica negativa) y hasta el momento no se han experimentado casos de reactivación de VHB).

Se ha tratado con ARI-0001 a un total de 3 pacientes con anticuerpos anti VHB core positivos. En ninguno se observó reactivación del VHB.

Forma de administración

ARI-0001 se administra mediante perfusión intravenosa.

El ritmo de infusión de ARI-0001 debe ser aproximadamente 10-20 ml/min. Dado que el volumen de infusión es habitualmente muy escaso, la infusión se suele completar en 10-30'.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten number 2]

Precauciones que deben tenerse en cuenta en el manejo o administración del medicamento

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas genéticamente modificadas. Los profesionales sanitarios que manejen ARI-0001 deben, por tanto, tomar las precauciones necesarias (ponerse guantes y gafas) para evitar la transmisión de posibles enfermedades infecciosas.

Preparación para la infusión

Inspeccionar y comprobar la integridad del envase de la bolsa del producto antes de su descongelación. Si la bolsa está dañada o con fugas por grietas o rotura, no debe administrarse y debe eliminarse de acuerdo con las guías locales de bioseguridad. Para realizar la descongelación, se debe colocar la bolsa de perfusión dentro de una segunda bolsa estéril.

Descongelar la bolsa de ARI-0001 a una temperatura de 37 °C utilizando un baño caliente o método seco hasta constatarse la ausencia de hielo visible en la bolsa.

Después que se haya completado el proceso de descongelación, se deberá conservar ARI-0001 a temperatura ambiente (20-25°C) para que se mantenga estable hasta la perfusión o hasta un máximo de 120 minutos.

En caso de recibir más de una bolsa de ARI-0001 para perfusión, esta segunda bolsa no debe descongelarse hasta que se haya finalizado la perfusión del contenido de la bolsa anterior.

ARI-0001 no se debe manipular, ello significa que no se debe lavar, centrifugar y/o resuspender en un medio nuevo antes de la perfusión.

Administración

Es importante comprobar que los datos identificativos del paciente coincidan con los datos que se encuentran en la etiqueta de la bolsa de ARI-0001.

Se debe perfundir todo el contenido de la(s) bolsa(s).

No se debe utilizar un filtro de leucodepleción.

Se recomienda realizar la administración de ARI-0001 a través de un acceso venoso central.

Antes de la perfusión se debe utilizar una solución de cloruro de sodio 0,9% (0,154 mmol de sodio por ml) para cebar el tubo.

Completar la perfusión del contenido total de la bolsa de ARI-0001 en un periodo aproximado de 10-30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.

ARI-0001 es estable a temperatura ambiente hasta 120 minutos después de la descongelación.

Una vez finalizado el proceso de perfusión de todo el contenido de la bolsa, aclarar la vía de administración con solución de cloruro de sodio 0,9% (0,154 mmol de sodio por ml), a la misma velocidad que la perfusión, para asegurar que se ha administrado todo el contenido de la bolsa de ARI-0001.



A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized name followed by the number '2'.

Para consultar las precauciones especiales de eliminación, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se deben considerar las contraindicaciones a la quimioterapia de linfodepleción.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Debido a los riesgos que puedan estar asociados a la realización del tratamiento con ARI-0001, se deberá considerar retrasar el mismo si un paciente presenta alguna de las siguientes reacciones:

- Reacciones adversas graves no resueltas, en particular si están asociadas a disfunción pulmonar o cardíaca (p.e. hipoxemia, hipotensión arterial, arritmia cardíaca no controlada).
- Infección activa no controlada
- Enfermedad del injerto contra receptor (EICR) activa
- Empeoramiento clínico significativo tras la quimioterapia de linfodepleción.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes que han sido tratados con ARI-0001 no deberán donar sangre, ni órganos, ni tejidos o células.

Enfermedades concomitantes

Es probable que los pacientes con un trastorno activo del SNC o función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación y necesiten atención especial.

Leucemia primaria del sistema nervioso central (SNC)

No existe experiencia de uso de ARI-0001 en pacientes con leucemia primaria del SNC. Por lo tanto, no se ha establecido la relación de riesgo/ beneficio de ARI-0001 en estas poblaciones.

Reacciones a la infusión

ARI-0001 se ha asociado a ciertas reacciones a la infusión leves, que nunca han llevado a la interrupción temporal o a la retirada del tratamiento. Por este motivo se administra premedicación 30 minutos antes de la infusión (ver sección 4.2). Las reacciones que pueden ocurrir tras la administración intravenosa de ARI-0001 pueden ser: eventos cardíacos, escalofríos, disnea, fatiga, hipertensión repentina, hipotensión, náuseas, dolor, fiebre, erupción cutánea y urticaria.



A large, stylized blue ink signature.

A small blue ink signature.

5 2

Tratamiento previo con terapia anti-CD19

Se dispone de experiencia limitada con ARI-0001 en pacientes expuestos previamente a terapia dirigida contra CD19. No se recomienda administrar ARI-0001 si el paciente ha sufrido una recaída con enfermedad negativa para CD19 después del tratamiento previo con terapia anti-CD19.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Puede aparecer SLT en pacientes con neoplasias hematológicas en el momento de la respuesta a ARI-0001. Para prevenirlo se recomienda la administración oral de alopurinol e hidratación oral abundante (al menos 2 litros/día) a partir del día de la infusión de ARI-0001 (ver sección 4.2). Se deben monitorizar los signos y síntomas de SLT y tratar los acontecimientos conforme a las guías del centro.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Tras la perfusión de ARI-0001 se observó SLC en un 55% de los pacientes y en 13,2% fue de grado III o superior (ver sección 4.8).

Los síntomas del síndrome de liberación de citoquinas podrían ser fiebre alta, escalofríos, mialgia, artralgias, náuseas, vómitos, diarrea, diaforesis, erupción, anorexia, fatiga, dolor de cabeza, hipotensión, disnea, taquipnea e hipoxia. Pueden observarse también alteraciones orgánicas como insuficiencia cardíaca y arritmia, insuficiencia renal y daño hepático acompañado de elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST), de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la bilirrubina total. En algunos casos podrían aparecer en el contexto del síndrome de liberación de citoquinas, coagulación intravascular diseminada (CID), con bajos niveles de fibrinógeno, síndrome de fuga capilar, síndrome de activación macrofágica (SAM) y linfocitosis hemofagocítica (LHH). Estos signos y síntomas deben vigilarse bien en los pacientes, incluida la fiebre.

Se ha de administrar un tratamiento profiláctico y terapéutico para las infecciones y se ha de garantizar la resolución completa de las infecciones existentes. Las infecciones también pueden ocurrir durante el SLC y podrían incrementar el riesgo de muerte.

El síndrome de liberación de citoquinas solo debe manejarse de acuerdo al cuadro clínico siguiendo el algoritmo incluido en la Tabla 1. Ante la aparición de hipotensión o hipoxia, se debe considerar el traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tabla 1. Clasificación y algoritmo para el manejo y tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas^a

Grado de SLC	Tocilizumab (b)	Corticoides
Grado 1 Fiebre persistente, de más de 38°C, asociada, o no, a otros síntomas leves (náuseas, fatiga, dolor de cabeza, etc.)	NA (tratamiento sintomático)	NA (tratamiento sintomático)



<p>Grado 2 Fiebre persistente de más de 38°C, asociada a uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que se soluciona con cánula nasal convencional (bajo flujo) • Hipotensión arterial sensible a fluidoterapia, sin necesidad de vasopresores 	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab (c) por vía intravenosa durante 1 hora (no exceder dosis de 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si no hay mejoría. Se debe limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; 4 dosis en total como máximo si no se observa una mejoría clínica de los signos y síntomas de SLC.</p>	<p>Si no se observa una mejoría en las 24 horas siguientes al comienzo de la administración de tocilizumab, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.</p>
<p>Grado 3 Fiebre persistente, de más de 38°C, asociada a uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requiere ventimask o cánula nasal de alto flujo • Hipotensión arterial que requiere la administración de un único vasopresor 	<p>Conforme a las pautas para el grado 2</p>	<p>Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o el equivalente de dexametasona (p. ej., 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas). Continuar con la administración de corticoesteroides hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual durante un periodo de 3 días. Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4 (abajo).</p>
<p>Grado 4 Fiebre persistente, de más de 38°C, asociada a uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requiere presión positiva (CPAP, BiPAP, ventilación mecánica) • Hipotensión arterial que requiere múltiples vasopresores 	<p>Conforme a las pautas para el grado 2</p>	<p>Administrar 1000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa durante 3 días; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores. Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.</p>

*Según CTCAE versión 4.03.

7 2



^a ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 625-638

^b Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de tocilizumab para obtener información detallada.

Neurotoxicidad (ICANS)

Tras la perfusión de ARI-0001 se detectaron alteraciones neurológicas en 16 pacientes con LLA, de las cuales 1 fue considerada como neurotoxicidad asociada a las células inmunoefectoras (ICANS) posiblemente relacionada con el producto ARI-0001 (ver sección 4.8).

La neurotoxicidad asociada a las células inmunoefectoras (*immune effector cell associated neurotoxicity syndrome* [ICANS]) puede tener diversas formas de presentación. Entre los signos y síntomas más frecuentes destacan temblor fino, digrafía, dificultad leve en el habla (especialmente a la hora de nombrar objetos, o afasia de expresión), déficit de atención, apraxia y letargo leve. La cefalea es frecuente pero inespecífica, mientras que la afasia de expresión es muy específica. Los síntomas pueden empeorar hasta afasia global, llegando incluso al mutismo y la acinesia. También pueden aparecer mioclonías o temblor grave, nistagmo, visión borrosa, disminución del nivel de conciencia, letargo, obnubilación, estupor o incluso coma. Son posibles las convulsiones, casi siempre después de afasia global. En casos raros las pruebas de imagen (RM) demuestran la aparición de edema cerebral, local o general, que puede ser de instauración muy rápida.

Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan toxicidad neurológica de grado 2 o superior mediante telemetría cardíaca continua y pulsioximetría. Se debe proporcionar tratamiento de soporte en cuidados intensivos en el caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal. El uso de tocilizumab se recomienda solo si está asociada a SLC. Si no lo está, la recomendación es iniciar tratamiento con corticoides a partir de neurotoxicidad grado 2 (dexametasona 0,5 mg/kg [máximo 10 mg] cada 6 h o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis). En casos refractarios se puede escalar el tratamiento a corticoides a altas dosis (p.e. metilprednisolona 1 g/día durante 3 días) u otras opciones (siltuximab, anakinra o ciclofosfamida), además del tratamiento de soporte (p.e. osmotherapia para prevenir o tratar edema cerebral, hiperventilación, elevar cabecero de la cama, etc).

Aplasia de linfocitos B

La aplasia de células B aparece en todos los pacientes que responden al tratamiento con ARI-0001. Se ha observado de manera muy frecuente hipogammaglobulinemia en pacientes que recibieron tratamiento con ARI-0001. A pesar de que esta complicación puede ser permanente, no se ha producido un exceso de infecciones en los pacientes tratados con ARI-0001 en comparación con lo que sería esperable para el mismo tipo de pacientes con neoplasias hematológicas recaídas/refractarias. Para prevenir las posibles consecuencias de esta complicación, se deben monitorizar los niveles de inmunoglobulinas cada 4 semanas y administrar inmunoglobulina intravenosa (0,5 g/kg) en caso de que los niveles de IgG estén por debajo del rango normal según la edad del paciente mientras dure la aplasia de linfocitos B.



Segundas neoplasias

Los pacientes tratados con ARI-0001 podrían desarrollar neoplasias secundarias o presentar recaídas de su enfermedad. Se les debe monitorizar durante toda la vida para detectar segundas neoplasias. En el caso de que apareciera una segunda neoplasia, se debería contactar con la compañía para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras de pacientes para análisis.

Reactivación de la hepatitis B

Los pacientes tratados con fármacos dirigidos contra las células B podrían experimentar una reactivación del VHB que provoca, en ciertos casos, una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte. Se deben realizar pruebas de detección del VHB, VHC y VIH conforme a las guías clínicas antes de que se lleve a cabo la obtención de células para la elaboración de ARI-0001.

Infecciones y neutropenia febril

No se debe administrar ARI-0001 en pacientes que tengan infección activa no controlada, al menos hasta que se haya resuelto.

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes, durante y después de la perfusión de ARI-0001, y se les proporcionará el tratamiento adecuado. Antes de la perfusión de ARI-0001, se debe seguir un tratamiento profiláctico de infecciones de acuerdo a las pautas estándar según el grado de inmunosupresión precedente y el grado de neutropenia, si la hay, y se deben realizar pruebas de vigilancia antes y durante el tratamiento con ARI-0001. Se sabe que las infecciones pueden complicar el curso y el manejo de un síndrome de liberación de citocinas concomitante.

Se ha observado neutropenia febril en pacientes después de la perfusión de ARI-0001 (ver sección 4.8) y puede ser concurrente con SLC. En caso de neutropenia febril, se debe valorar la posibilidad de infección y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otro tratamiento de soporte de acuerdo con las indicaciones médicas.

Enfermedades concomitantes

Los pacientes con antecedentes de alteraciones del SNC o una inadecuada función renal, hepática, pulmonar o cardíaca se excluyeron del estudio. Debe prestarse especial atención a estos pacientes por ser más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación y necesitan una atención especial.

Citopenias hematológicas

Prácticamente la totalidad de los pacientes con LLA que recibieron células ARI-0001 desarrollaron citopenias graves (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y anemia). En la mayoría de los pacientes las citopenias se resolvieron en el primer mes posterior a la infusión de las células ARI-0001, pero en un pequeño porcentaje de pacientes las citopenias graves persistieron durante más de tres meses. No se conoce si dichas citopenias están causadas por los tratamientos previos o si, por el contrario, las células ARI-0001 tienen un efecto tóxico directo, de tipo inmune, sobre los progenitores hematopoyéticos de los pacientes. Por otro lado, la linfopenia es un efecto directo de la



quimioterapia linfodeplectiva y de las propias células ARI-0001 (en lo que respecta a los linfocitos B, como se explicó más arriba).

Trasplante de médula ósea previo

No se recomienda que los pacientes reciban ARI-0001 en los 4 meses posteriores a haber recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos porque podría aumentar el posible riesgo de que ARI-0001 empeore la enfermedad de injerto contra receptor (EICR). Para la fabricación de ARI-0001 se debe realizar la leucoaféresis al menos 12 semanas después del trasplante alogénico.

Interferencia con las pruebas serológicas

Algunas pruebas comerciales de ácido nucleico del VIH podrían dar falsos positivos debido a que entre el VIH y el vector lentiviral utilizado para ARI-0001 poseen pequeños fragmentos de información genética idéntica.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 110 mg de dimetil sulfóxido (DMSO) por ml. Este excipiente se conoce por su capacidad para causar reacciones anafilácticas tras una administración parenteral. Se debe prestar mayor atención durante los primeros minutos de la perfusión en los pacientes que nunca hayan sido expuestos a DMSO.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de potasio".

Este medicamento contiene 53.5 mg de sodio por dosis, equivalente a 2.7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos de interacción con ARI-0001. No se ha estudiado el uso concomitante con medicamentos que se conocen que inhiben o que estimulen la función de las células T y se desconocen sus efectos.

Vacunas con virus vivos

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos durante o después del tratamiento con ARI-0001. No se recomienda la administración de vacunas con virus vivos durante por lo menos las 6 semanas previas al comienzo de la quimioterapia de linfodeplección, durante el tratamiento con ARI-0001 y hasta la recuperación del sistema inmunológico después del tratamiento con ARI-0001.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe comprobar si existe un embarazo antes de comenzar el tratamiento con ARI-0001.



A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping strokes.

2 10

En caso de pacientes que reciben quimioterapia, deberán consultar la ficha técnica de la quimioterapia de linfodepleción para saber si es necesario utilizar un anticonceptivo eficaz.

No hay datos suficientes para determinar la duración de la anticoncepción después del tratamiento con ARI-0001.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de ARI-0001 en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales con ARI-0001 para determinar si puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3). Se desconoce si ARI-0001 tiene la capacidad de transferirse al feto por vía placentaria y causar toxicidad fetal, incluyendo linfopenia de células B. No se recomienda utilizar ARI-0001 durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil sobre los posibles riesgos para el feto. Debe consultarse al médico sobre la posibilidad de embarazo después del tratamiento con ARI-0001. Las mujeres embarazadas que hayan recibido ARI-0001 podrían presentar hipogammaglobulinemia por lo que se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas y células B en recién nacidos de madres tratadas con ARI-0001.

Lactancia

Se desconoce si las células de ARI-0001 se excretan en la leche materna o si pasan al lactante. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia sobre el riesgo potencial para el lactante.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de ARI-0001 en la fertilidad. No se ha evaluado en los estudios con animales efecto de ARI-0001 en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ARI-0001 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Debido a los posibles efectos neurológicos, los pacientes que reciban ARI-0001 tienen riesgo de alteración o disminución de la conciencia o de la coordinación en las 8 semanas tras la perfusión.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad descritos en esta sección se basan en 38 pacientes con LLA que recibieron ARI-0001 en el estudio CART19-BE-01.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hipogammaglobulinemia (78,9%), SLC (55%), infecciones (52,6%), elevación de



11
2 M

aspartato aminotransferasa (AST) (50%), elevación de alanina aminotransferasa (ALT) (47,4%), elevación de gamma-glutamil transferasa (GGT) (39,5%), elevación de fosfatasa alcalina (FA) (36,8%), vómitos (26,3%) cefalea (23,7%), pirexia (15,8%), y disminución del apetito (13,2%).

Las reacciones adversas hematológicas más frecuentes fueron anemia (84,2%), linfopenia (73,7%), neutropenia (97,4%), trombocitopenia (76,3%) y leucopenia (23,7%).

Las reacciones de grados 3-5 fueron notificadas en el 31,5% de los pacientes. La reacción adversa no hematológica de grados 3-5 más frecuente fue el síndrome de liberación de citocinas (7,9%), seguido de neumonía (5,3%) y neutropenia febril (5,3%). Las anomalías hematológicas de laboratorio más frecuentes de grado 3 y 4 fueron la disminución de neutrófilos (100%), linfocitos (76,4%), plaquetas (60,5%), hemoglobina (36,8%) y glóbulos blancos (23,7%).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas. Estas reacciones se presentan de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia observada. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2 Reacciones adversas identificadas con ARI-0001

Sistema de clasificación de órganos y sistemas (MedDRA SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas (MedDRA PT)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones víricas ^b Herpes zóster
	Frecuentes	Infecciones – patógenos inespecíficos Infecciones bacterianas Infecciones fúngicas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia Síndrome mielodisplásico Papiloma cutáneo Neoplasia maligna ocular ^d
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Linfopenia Neutropenia febril Leucopenia
	Frecuentes	Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipogammaglobulinemia Síndrome de liberación de citocinas



Handwritten signature in blue ink.

Sistema de clasificación de órganos y sistemas (MedDRA SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas (MedDRA PT)
	Frecuentes	Enfermedad de injerto contra receptor (EICR)
Metabolismo y trastornos de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Acidosis Hiperglicemia Hipoalbuminemia Intoxicación hídrica Hipocalcemia Hipocalemia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad
Trastornos del Sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Disgeusia
	Frecuentes	Mareos Meningismo Neurotoxicidad Temblores Infarto cerebral Parálisis facial Hiperestesia Parestesias Crisis de "petit mal" Convulsiones Síncope
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Edema palpebral
	Frecuentes	Queratitis Lagrimeo Fotofobia Trastorno de la refracción Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Taquicardia
	Frecuentes	Bradicardia sinusal
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
	Frecuentes	Embolismo gaseoso Hipertensión Hipotensión ortostática Hemorragia retiniana Hipertensión secundaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos Epistaxis Derrame pleural Edema agudo de pulmón Broncoespasmo

3



[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

Sistema de clasificación de órganos y sistemas (MedDRA SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas (MedDRA PT)
		Dolor orofaríngeo Congestión nasal Neumonitis Rinitis alérgica Taquipnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos Diarrea Náuseas
	Frecuentes	Dolor abdominal Estreñimiento Odinofagia Odontalgia Malestar abdominal Dolor abdominal inferior Heces anormales Fisura anal Melenas Ulceración bucal Hemorragia peritoneal Hemorragia rectal Estomatitis Infección hemorroidal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Colestasis Enfermedad hepática venooclusiva Fístula biliar Hiperbilirrubinemia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema ^c
	Frecuentes	Eczema Equimosis Petequias
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Dolor óseo
	Frecuentes	Dolor de espalda Mialgia Dolor musculoesquelético Dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Frecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
	Frecuentes	Astenia Reacción infusional Tiritona



14
2 M

Sistema de clasificación de órganos y sistemas (MedDRA SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas (MedDRA PT)
		Inflamación de mucosas Edema Dolor Eczema en el sitio de aplicación Infección relacionada con dispositivos
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa Elevación de alanina aminotransferasa Gamma-glutamilttransferasa elevada Elevación de fosfatasa alcalina
	Frecuentes	Bilirrubina elevada

^a Incluye un paciente con tumor orbitario (1 evento en 1 paciente (2,6%))

^b Las infecciones e infestaciones presentadas se indican bajo una denominación genérica

^c Eritema incluye: eritema facial, eritema en extremidades y rash eritematoso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Síndrome de liberación de citoquinas

Se observó SLC en un total de 21 pacientes (55%). Por cohortes, se reportaron 11 eventos de SLC en 11 pacientes de las cohortes 1-2 (73,3%), y 10 eventos en 10 pacientes de la cohorte 3 (43,5%). Un 13,2 % de los pacientes presentaron SLC de grado III o superior, 4 pacientes en las cohortes 1-2 de dosis única y 1 paciente en la cohorte 3 de dosis fraccionada. De estos 5 pacientes, 3 tuvieron desenlace fatal, perteneciendo los 3 a las cohortes 1-2 de administración única de dosis. Las tres muertes se produjeron en los primeros 8 días tras la perfusión de ARI-0001. En uno de los 3 casos, en la necropsia se evidenció la presencia de una colitis pseudomembranosa por lo que no puede determinarse con certeza la causa de la muerte habiéndose atribuido al SLC.

En todos los pacientes se reportó un único evento de SLC. El 90 % de los pacientes se recuperó del SLC.

En cuanto a la administración de tocilizumab, se realizó en el 20% de los pacientes de las cohortes 1-2, y en 8,7% de los pacientes de la cohorte 3.

Para el manejo del síndrome de liberación de citocinas, ver sección 4.4 y Tabla 1.

Síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras (ICANS)



[Handwritten signature]

15
[Handwritten marks]

En la población LLA se observaron 31 eventos neurológicos en 16 pacientes (15 eventos en 7 pacientes en las cohortes 1-2 (46,7%), y 16 eventos en 9 pacientes en la cohorte 3 (39,1%)). En total, se detectaron alteraciones en el 42,1% de los pacientes, de los cuales el 87,5% fueron reversibles. Sólo se registró un evento de neurotoxicidad de grado ≥ 3 , y posiblemente asociado con ARI-0001. Este evento fue una crisis de ausencia de *petit mal*. Dicho acontecimiento adverso fue reversible y no requirió ningún tratamiento específico

Neutropenia febril e infecciones

En el conjunto del estudio CART19-BE-01 y considerando el periodo de administración de la quimioterapia linfodeplectiva, se ha observado neutropenia febril en 23,7% de los pacientes con LLA. De los eventos observados de neutropenia, el 64% fue de grado 3 o superior.

Así mismo, se notificaron infecciones en el 71% de pacientes con LLA (39% inespecífico, 47,8% vírico, 8,7% bacteriana, y 4,3% fúngica). El 21% de los eventos fue de grado 3 o superior.

Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Citopenias prolongadas

En el conjunto del estudio CART19-BE-01 y considerando el periodo de administración de la quimioterapia linfodeplectiva, se notificaron citopenias en el 100% de los pacientes con LLA de células B: anemia en 84,2%, leucopenia en 23,7%, linfopenia en 73,7%, neutropenia en 97,4% y trombocitopenia en 76,3%. De estos eventos de citopenia, el 76% fue de grado 3 o superior.

Las citopenias no resueltas en el día 28 post-infusión de ARI-0001 incluyeron: leucopenia (2,6%), neutropenia (2,6%), linfopenia (18,4%), trombocitopenia (7,9%) y anemia (7,9%).

Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Hipogammaglobulinemia

En el estudio CART19-BE-01, se observó hipogammaglobulinemia en el 76,3 % de los pacientes con LLA de células B.

Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Población pediátrica:

En el estudio CART19-BE-01 se incluyeron 10 pacientes de <18 años (rango de edad: 3 -15 años), con diagnóstico de LLA.

Se observó SLC en 8 pacientes (80%) de un total de 10 pacientes <18 años. La proporción de SLC de grados 3 o superior fue del 25% (2/8). La proporción de eventos con resultado de recuperación completa fue del 87,5% (7/8).

En cuanto a la neurotoxicidad, en la población LLA se observaron 17 eventos en 8 pacientes (80%) en el grupo de edad de <18 años. Todos los eventos notificados en el grupo de <18 años



16
2 M

fueron de grados 1 y 2, resultando la mayoría (88,2%) en recuperación completa. No se notificaron eventos de grado >3.

La incidencia de otras reacciones adversas (hipogammaglobulinemia, citopenias e infecciones) en el grupo de edad de <18 años fue 60% 40% y 40%, respectivamente.

Globalmente, el perfil de seguridad siguió la misma tendencia en pacientes pediátricos que la observada en adultos, aunque se detectó una mayor incidencia de SLC y de neurotoxicidad en el grupo de edad de <18 años y una mayor proporción de reacciones adversas de SLC de grado 3 o superior. En cuanto a neurotoxicidad no se registraron eventos de grado 3 o superior en pacientes pediátricos. No hay datos que permitan concluir sobre el impacto específico de la neurotoxicidad a largo plazo, incluyendo el impacto que dicha reacción puede tener en el desarrollo neurocognitivo, rendimiento y aprendizaje de los pacientes pediátricos a largo plazo. No obstante, con los datos actuales (recuperación completa del 87,5% de los pacientes de <18 años) no parece probable que pueda producirse un impacto evidenciable a largo plazo.

En todos los grupos de edad el factor más determinante para la presentación de SLC e ICANS fue la pauta de administración (dosis única vs dosis fraccionada).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización de uso. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No aplica debido al tipo de terapia, ya que se realizará bajo la supervisión médica en un entorno hospitalario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antineoplásicos, código ATC: no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

ARI-0001 es un producto clasificado como terapia avanzada debido a que la sustancia activa son linfocitos T autólogos, transducidos (modificados genéticamente) mediante un vector lentiviral, para que expresen en su membrana un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19. El reconocimiento de CD19 en la superficie de las células linfoproliferativas por el CAR permite que la función citotóxica de los linfocitos T consiga eliminar las células tumorales.



A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

2 17

Efectos farmacodinámicos

Dado que la expresión del antígeno rara vez se restringe a las células cancerosas, los linfocitos CAR-T también pueden unirse a los mismos antígenos presentes en las células normales no malignas, induciendo efectos 'on target/off tumour' o efectos 'bystander' para el anfitrión que no son los buscados con el tratamiento y por tanto deben considerarse perjudiciales. Por ejemplo, el síndrome de lisis tumoral (SLT), el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de activación de macrófagos o linfohistiocitosis hemofagocítica (SAM/LHH) están directamente relacionados con el efecto esperado, pero son secundarios a la liberación de moléculas durante la citotoxicidad antitumoral. De manera similar, los eventos adversos en el sistema nervioso central (SNC) se deben generalmente a la afectación 'bystander' en el SNC y no a un efecto directo anti-CD19 sobre otras células del SNC, produciéndose fiebre y síntomas relacionados asociados con la administración del producto.

Eficacia clínica y seguridad

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La seguridad y eficacia del tratamiento con ARI-0001 en pacientes con LLA en recaída o refractaria (R/R) se evaluó en el estudio CART19-BE-01, estudio fase I de un solo brazo, realizado en un total de 47 pacientes (38 LLA, 8 LNH, 1 LLC) con leucemia/linfoma B R/R cuyo pronóstico vital era inferior a 2 años.

Tras la inclusión de 15 pacientes, se presentaron 3 casos fatales de SLC, por lo que desde ese momento todos los pacientes recibieron ARI-0001 de forma fraccionada (10%-30%60%), separando las fracciones por un intervalo mínimo de 24h y condicionando la progresión de la dosis a la no aparición de signos y síntomas potencialmente relacionados con el SLC. Todos los pacientes que recibieron la dosis fraccionada fueron incluidos en la Cohorte 3 de análisis, mientras que los pacientes que recibieron la dosis no fraccionada fueron incluidos en las Cohortes 1-2. Los pacientes también recibieron quimioterapia de linfodepleción tras la inclusión y previo a la perfusión de ARI-0001.

Se incluyeron en el estudio un total de 54 pacientes, quedando distribuidos de la siguiente forma por indicación: 43 LLA, 10 LNH y 1 LLC. Hubo 7 pacientes que no llegaron a ser tratados (4 por decisión médica y 3 por fallo de producción). De los 43 pacientes incluidos con LLA, 22 eran mayores de 25 años y representan la población objeto de la indicación.

Las características basales de los pacientes con LLA figuran en la Tabla 3.



2 18

Tabla 3 Pacientes con ALL. Características basales (a la inclusión) de la población incluida e infundida en el Estudio CART19-BE-01

		Población total		Población >25 años	
		Población incluida (N = 43)	Población infundida (N = 38)	Población incluida (n=22)	Población infundida (n=19)
Edad	Mediana	26	24.5	34.5	35
	(min, max)	3-67	3-67	26-67	26-67
Sexo	M/F (%)	62.8/37.2	63.2/36.8	68.2 / 31.8	68.4/31.6
ECOG	0 (%)	75	75	86.4	84.2
	1 (%)	25	25	13.6	15.8
TPH previo	(%)	86.0	86.8	100	100
En remisión completa (RC) al momento de la inclusión ^a	N (%) ^b	13 (30.2)	13 (34.2)	10 (45.45)	10 (52.6)

a Incluye enfermedad extramedular aislada

b Los porcentajes se calculan sobre la N total

Las variables primarias del estudio fueron de seguridad (mortalidad relacionada con el procedimiento al año y los 3 años y evaluación de la toxicidad a los 3 meses y al año, definida como número de acontecimientos adversos grado III-IV empleando Common Toxicity Criteria) (ver sección 4.8).

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG = RC + RCi) a los 3 meses (día 100) y al año, definida según criterios NCCN (versión 2.2016). Otra variable de eficacia fue la duración de la respuesta.

Respuesta completa (RC) se define como: ausencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, ausencia de adenopatías, esplenomegalia, infiltración cutánea/gingival/testicular/SNC, hematopoyesis trilineal y 1000/uL y de plaquetas > 100000/uL, ausencia de recaída en al menos 4 semanas.

Los criterios de respuesta a nivel medular utilizados en el estudio fue la realización de análisis mediante aspirado de médula ósea donde se debía cumplir con los criterios de respuesta morfológica, con un porcentaje de blastos menor al 5% siguiendo los criterios de la guía del NCCN (versión 2.2016), así como con los criterios de respuesta medida por citometría de flujo, con la ausencia de detección de enfermedad mínima residual con punto de corte de < 0.01%.

Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) se define con los mismos criterios que RC excepto el recuento plaquetario o de neutrófilos.

Todas las tasas de respuesta fueron respuestas completas evaluadas como enfermedad mínima residual negativa (EMR-).



Handwritten signatures in blue ink.

En la tabla 4 se expresan los resultados de eficacia, para la población con LLA >25 años (pacientes incluidos en el estudio y pacientes infundidos), respectivamente:

Tabla 4 Estudio CART19-BE-01: Resultados de eficacia en pacientes >25 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída/refractaria (EMR+) en el día 100.

		Pacientes incluidos N=12	Pacientes infundidos N=9
Tasa de respuesta global (TRG)	n(%) [95%CI]	6 (50) [21.1 a 78.9]	6 (66.6) [29.9 a 92.5]
RC	n(%)	5 (41.6)	5 (71.4)
RCi		1(8.3)	1 (14.3)
Recaída		1(8.3)	1 (14.3)
Missing		5(41.6)	2(22.2)
Duración de la respuesta (DR)			
Mediana de duración de la respuesta, días (IC 95%)		188 (111 a NE ^a)	188 (111 a NE ^a)

a. NE: No estimable. Datos censurados al cierre de la base de datos, 90 días después de la infusión del último paciente del estudio. Para la DR se han tenido en cuenta los 6 pacientes respondedores.

De los 22 pacientes mayores de 25 años con LLA, 10 pacientes estaban en RC en el momento de su inclusión en el estudio. La TRG en el total de pacientes mayores de 25 años (incluyendo pacientes en recaída/refractaria y pacientes en RC) fue del 68,2% (IC 95%: 45,1; 86,1) en la población incluida (n=22) y del 78,9% (IC 95%: 54,4; 93,9) en la población infundida (n=19).

Población pediátrica y adultos jóvenes

En el estudio CART19-BE-01 se incluyeron 10 pacientes pediátricos (rango de edad: 3 - 15 años) y 11 pacientes adultos jóvenes de hasta 25 años de edad, inclusive. Del total de pacientes pediátricos y adultos jóvenes, 3 pacientes estaban en RC cuando se incluyeron en el estudio.

La TRG en el total de pacientes <18 años (n=10, todos incluidos e infundidos), fue de 50.0% [IC95%: 18.7% a 81.3%]. El percentil 25 (la mediana no fue estimable) de duración de la respuesta fue de 450 [IC 95%: 450 a No estimable] días.

La TRG en los adultos jóvenes de 18 a 25 años ambos inclusive (n=9, todos incluidos e infundidos), fue de 77.8% [IC95%: 40.0% a 97.2%]. La mediana de la duración de la respuesta fue de 436 [IC 95%: 29 a No estimable] días.



5.2. Propiedades farmacocinéticas

20

Distribución

Las células CAR T migran, en condiciones fisiológicas, a los tejidos periféricos donde está el antígeno diana. De forma similar a las células T naturales, se supone que las células CAR T se distribuyen ampliamente en sangre y tejidos (Norelli et al., 2016). En el caso de ARI-0001, las células dianas están principalmente localizadas en la sangre.

No se dispone de datos adicionales sobre el perfil de distribución de ARI-0001

Metabolismo y eliminación

ARI-0001 se compone de células T autólogas humanas. Los productos metabólicos que se espera obtener son productos de degradación celular típicos resultantes de mecanismos normales de eliminación celular. Las células T tienen capacidad proliferativa, aunque son células totalmente diferenciadas y terminales con una vida aproximada de hasta varios años. Por tanto, su persistencia en el organismo una vez inoculadas se limita a ese periodo de tiempo y posteriormente serán eliminadas mediante procesos fisiológicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

ARI-0001 contiene células T humanas modificadas genéticamente; por lo tanto, no se dispone de ensayos representativos *in vitro* ni de modelos *ex vivo* o *in vivo* que reflejen con exactitud las propiedades toxicológicas del producto de origen humano. Por consiguiente, no se han realizado estudios de toxicidad tradicionales para el desarrollo de fármacos.

No se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad con ARI-0001.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de ARI-0001 sobre la fertilidad, la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dimetil-sulfóxido (DMSO)

Albúmina humana

Cloruro sódico



A large, stylized blue signature.

A small, stylized blue signature.

A small, stylized blue signature.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

En ausencia de otros datos y por experiencia previa contrastada en el seguimiento de los primeros productos producidos para validación durante el cuarto trimestre 2016, se establece que el producto criopreservado tiene una estabilidad y validez mínima de 2 años. Este producto se etiqueta con esta fecha de validez.

En el momento de descongelación del producto, la solución con DMSO puede ser dañina para las células, por lo que se establece un máximo de 1 hora entre el inicio de la descongelación hasta la infusión como se ha relacionado para otros productos parecidos, en base a disponer de un mínimo del 50% de viabilidad. En todo caso en la experiencia de nuestros productos hemos constatado viabilidades de más del 90% hasta en productos después de 150 min post-descongelación

6.4. Precauciones especiales de conservación

ARI-0001 se formula dentro del aparato de producción (CliniMACS Prodigy, Miltenyi) y se rellena directamente del aparato al material de acondicionamiento primario que son bolsas de criopreservación CryoMacs (50-200 mL) de Miltenyi (Ref. 200-074-401, 200074-400). Se criopreserva y se almacena dentro de las criobolsas en vapor de nitrógeno líquido (T^p media del nitrógeno líquido: -195,8°C). En el momento de administración, la misma bolsa esta descongelada en la sala junto al paciente y el producto es conectado directamente al equipo de infusión "precebado" por la enfermería con suero salino, para que una vez conectado su administración sea inmediata (habitualmente en 5 min postinicio de la congelación, habiendo incurrido hasta un máximo de 20 min en este proceso).

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se utilizan bolsas de criopreservación de plástico EVA (ethylene vinyl acetate) resistentes a DMSO con 3 puntos de acceso directo: 1 a Tubo EVA extra largo para extraer muestras de control con conectores luer, abrazaderas de rodillos y un puerto de inyección. Los otros dos son puertos con protección sellada y giratoria para poder incorporar el acoplador de sitio de muestreo (*samplingsitecoupler*) para conectar el equipo de infusión "precebado".

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar en el transporte y en la eliminación del medicamento

ARI-0001 debe transportarse a las instalaciones en cajas de porexpan con nieve carbónica, a prueba de roturas y de fugas. Las bolsas de criopreservación van dentro una bolsa de envoltura adicional sellada para evitar fugas ante fugas indeseables.



22
M

Debido a que ARI-0001 contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente se debe seguir las guías de bioseguridad locales para medicamentos o materiales de desecho. Todos los materiales que hayan estado en contacto con ARI0001 (desechos sólidos y líquidos) deberían manipularse y eliminarse como desechos potencialmente infecciosos de acuerdo estas guías de bioseguridad propias.

Las manipulaciones de las bolsas deben hacerse con las correspondientes protecciones, incluyendo doble guante por parte de los manipuladores.

La irradiación podría provocar la inactivación del producto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE USO

Hospital Clínic de Barcelona

C/Villarroel 170

Barcelona 08036

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE USO

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021



