

INFORME JUSTIFICATIVO DEL PRESUPUESTO BASE DE LICITACIÓN PARA LA CONTRATACIÓN MEDIANTE COMPRA PÚBLICA PRECOMERCIAL DE LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EXPERIMENTAL DE UN NUEVO CAR-T PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON NEOPLASIAS LINFOIDES CON EFICACIA, INMUNOGENICIDAD Y TOXICIDAD OPTIMIZADAS PARA IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA —CART_ANDALUCÍA—. EXPTE. Nº 1025/2025.

FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD, M.P.

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 1/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. DESCRIPCIÓN DEL CONTRATO	4
2.1. NECESIDADES Y OBJETIVOS GENÉRICOS Y ESTRATÉGICOS	4
3. DESCRIPCIÓN DE LA PLANIFICACIÓN DE LAS FASES DEL CONTRATO	6
3.1. FASE 1: DISEÑO DE LA SOLUCIÓN, ALCANCE Y PLAN DE PROYECTO	6
3.1.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 1	7
3.1.2. Estimación de Duración y Costes del Contrato en la Fase 1	8
3.1.3. Resumen Estimaciones Fase 1	9
3.2. FASE 2: DESARROLLO DEL PROTOTIPO DE CAR-T Y ENSAYOS PRECLÍNICOS EXPLORATORIOS	9
3.2.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 2	10
3.2.2. Estimación de Duración y Costes del Contrato en la Fase 2	11
3.2.3. Resumen Estimaciones Fase 2	12
3.3. FASE 3: PRECLÍNICA REGULATORIA Y TRASLACIÓN A CONDICIONES GMP	12
3.3.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 3	13
3.3.1. Estimación de Duración y Costes del Contrato en la Fase 3	17
3.3.2. Resumen Estimaciones Fase 3	18
3.4. FASE 4: DESPLIEGUE DEMOSTRATIVO, VALIDACIÓN E INFORMES DE RESULTADOS	18
3.4.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 4	19
3.4.2. Estimación de Duración y Costes del Contrato en la Fase 4	20
3.4.3. Resumen Estimaciones Fase 4	22
4. FASES DE LA CPP. REQUERIMIENTOS TÉCNICOS Y FUNCIONALES	22

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 2/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

1. INTRODUCCIÓN

La **Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, M.P.**, en adelante FPS, es una entidad del Sector Público de la Comunidad Autónoma de Andalucía, de las previstas en la Ley 10/2005, de 31 de mayo, de Fundaciones de la Comunidad Autónoma de Andalucía, encontrándose actualmente adscrita a la Consejería de Salud y Consumo. Además, tiene la consideración de entidad instrumental de la Junta de Andalucía, en virtud de lo establecido en el artículo 52 de la Ley 9/2007, de 22 de octubre, de la Administración de la Junta de Andalucía.

La FPS se estructura en torno a tres líneas de actividad de servicios sociosanitarios públicos de Andalucía: apoyo y gestión a la investigación, desarrollo de tecnologías de la información y las comunicaciones y formación, y evaluación de competencias técnicas profesionales. En el ámbito de la I+D+i en Salud, la FPS es la entidad central encargada de impulsar de forma efectiva la investigación e innovación en salud en esta Comunidad Autónoma.

Como parte de la línea de apoyo y gestión a la investigación, en la reunión del patronato de la FPS del 17 de diciembre de 2020 se aprueba la creación de la Oficina Técnica de Compra Pública de Innovación en Salud de Andalucía, en adelante OT-CPISalud, la cual ofrece un conjunto de servicios orientados a impulsar y utilizar de forma exitosa la CPI en las entidades del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en adelante SSPA.

Además de lo anterior, la FPS es la prestadora del servicio de coordinación del desarrollo y aplicación de terapias avanzadas a través de la Red Andaluza de diseño y traslación de Terapias Avanzadas (en adelante RAdytTA), red que promueve el desarrollo de terapias avanzadas en Andalucía con el objetivo de incorporarlas como elementos de innovación de la asistencia sanitaria y mejora de la salud de los pacientes.

A razón de todo ello, y en cumplimiento de la Estrategia de Compra Pública de Innovación aprobada mediante Acuerdo del Consejo de Gobierno el 4 de septiembre de 2018, nace el presente proyecto CART_ANDALUCIA, siendo éste uno de los proyectos priorizados en el contexto del marco FEDER 2014-2020, financiado en el marco FEDER 2021-2027. Por ello, la financiación del presente proyecto ha sido obtenida mediante Resolución de la Viceconsejería de Salud y Consumo, de 13 de octubre de 2022, por la que se concede una transferencia de asignación nominativa a la FPS para su completa ejecución, proyecto que se encuentra financiado a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional de Andalucía incluido en el Programa FEDER Andalucía 2021-2027.

El proyecto CART_ANDALUCIA se enmarca en los esfuerzos de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía, a través de la Compra Pública de Innovación, por identificar soluciones que permitan una mejora en la prestación de sus servicios a la ciudadanía. El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes a los que deben dar respuesta las organizaciones sanitarias, y los CAR-T constituyen un tipo de inmunoterapia que supone un antes y un después en la forma de abordar el tratamiento de varios tipos de tumores hematológicos resistentes o en recaída, y se estima que en los próximos años tendrán también un gran impacto en el manejo de los tumores sólidos. La FDA en EEUU estima que a partir del año 2025 habrá unas 20 indicaciones terapéuticas para células CAR-T en ensayos clínicos. El impacto clínico y social de los CAR-T es muy alto porque un porcentaje muy significativo de pacientes sin alternativa terapéutica logran respuestas sostenidas en el tiempo. Sin embargo, la terapia tiene limitaciones en cuanto a sus resultados a largo plazo, así como una enorme complejidad tecnológica y clínica, unido a unos costes muy elevados, por lo que es necesaria la búsqueda de alternativas como el **desarrollo público-privado**

3

 CART_ANDALUCÍA

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 3/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

de nuevos CAR-T más efectivos, menos tóxicos y más eficientes para lograr el acceso equitativo y sostenible de los pacientes a la terapia mediante procedimientos de Compra Pública de Innovación (CPI).

Este proyecto pretende estimular desde la demanda el desarrollo de nuevos CAR-T que permitan mejorar la eficacia en pacientes con tumores hematológicos de estirpe linfoide, fomentar la colaboración público-privada, generar actividad económica, empleo de calidad y tejido productivo, a la vez que fomentar la accesibilidad reduciendo el coste. Son necesarios nuevos CAR-T con eficiencia optimizada, no inmunogénicos, con baja toxicidad, modulables y personalizables y que favorezcan la persistencia in vivo de las células.

El objetivo global del proyecto consiste en el desarrollo preclínico mediante compra pública de innovación, de un nuevo Medicamento de Terapias Avanzadas consistente en un CAR-T más eficaz y menos tóxico que los actualmente disponibles en el mercado y a un menor coste y cuyos trabajos serán validados mediante un ensayo clínico piloto fase I, con un número limitado de pacientes. Este objetivo global tiene, por tanto, dos vertientes: una primera de mejora de los resultados en salud en esta población de pacientes y una segunda vertiente económica que conducirá al ahorro en costes de tratamiento, retornos económicos e innovación tecnológica en Andalucía.

En marzo de 2023 se convocó una Consulta Preliminar de Mercado (CPM) donde se recibieron 9 propuestas de 7 entidades distintas para resolver el reto planteado en el proyecto CART_ANDALUCÍA. Los resultados de esta CPM indican un interés significativo en el proyecto, con propuestas tanto innovadoras como complementarias y donde los aspectos científico-técnicos subrayan la idoneidad para iniciar un procedimiento de Compra Pública Precomercial (CPP).

El presente documento justifica el presupuesto base de licitación para la contratación de servicios de I+D que permitan resolver el reto planteado en el proyecto CART_ANDALUCÍA. El objetivo último de este documento será el de utilizar las estimaciones de tiempos y costes para fijar los plazos y los presupuestos de cada fase en el expediente de contratación del contrato.

2. DESCRIPCIÓN DEL CONTRATO

2.1. Necesidades y objetivos genéricos y estratégicos

El proyecto **CART_ANDALUCÍA** consiste en la contratación mediante CPP de un nuevo prototipo de medicamento CAR-T para la terapia de pacientes con neoplasias linfoides con eficacia, inmunogenicidad y toxicidad optimizadas para implementación clínica en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Se trata de una prestación de **servicios de investigación y desarrollo experimental** cuya finalidad es incorporar un prototipo de terapia con este nuevo CAR-T en centros autorizados de terapias avanzadas.

Mediante esta contratación se busca **desarrollar un prototipo de medicamento CAR-T** y demostrar su viabilidad en condiciones reales a través de un **ensayo clínico piloto en fase I** en instalaciones del SSPA (TRL7). Este proceso permitirá a la RAdyTA planificar, en una fase posterior, su despliegue en los centros autorizados, garantizando la **universalidad, gratuidad e igualdad en el acceso**, de manera efectiva, eficiente y sostenible en el tiempo.

La eficacia incuestionable de las terapias CAR-T en pacientes con neoplasias hematológicas sin alternativas terapéuticas, ha llevado a las agencias reguladoras FDA y EMA a su aprobación en base



FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 4/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJN2473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

a ensayos clínicos fase II, lo que implica un conocimiento muy limitado del verdadero impacto de estos fármacos autorizados y, sobre todo, implica una aprobación acelerada en una fase bastante temprana del desarrollo clínico de estas terapias, que deben necesariamente seguir siendo investigadas y mejoradas.

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

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

Por tanto, la investigación en este campo es imprescindible, ya que son necesarias nuevas tecnologías que respondan a la necesidad de solventar estas limitaciones. La colaboración entre el sector público y privado es fundamental para aprovechar el potencial de investigación y la experiencia clínica disponibles en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) y combinarlos con la innovación tecnológica de las entidades licitadoras. Esto permitirá el desarrollo de nuevas terapias CAR-T que sean más efectivas, menos tóxicas, y con menor coste desde el punto de vista económico.

La contratación tiene como objetivo abordar las limitaciones actuales de las terapias CAR-T y desarrollar soluciones tecnológicas innovadoras. Estas soluciones incluyen el diseño de un prototipo de medicamento CAR-T innovador que comprenda el aumento de la persistencia de las células CAR-T, la capacidad de modular la potencia y la toxicidad de la terapia. El proyecto busca generar innovación, ahorro económico y desarrollo tecnológico en Andalucía, al tiempo que mejora la salud de los pacientes con neoplasias hematológicas.

La iniciativa del proyecto CART_ANDALUCÍA tiene como objetivo abordar las limitaciones actuales de las terapias CAR-T a través de la estimulación del desarrollo de soluciones tecnológicas innovadoras desde el lado de la demanda. Estas soluciones incluyen el diseño y desarrollo preclínico de un CAR-T para neoplasias linfoides que disponga de mecanismos y/o estrategias con la finalidad de:

- Incrementar la eficacia por medio de superar el escape antigénico o aumentar la eficacia contra la heterogeneidad tumoral con respecto a las terapias disponibles.
- Aumentar la eficacia por medio de incrementar la persistencia de los CAR-T disponibles.
- Mitigar o modular la toxicidad de los CAR-T disponibles.

En este contexto, se ha diseñado la contratación de manera inclusiva, dejando abierta la posibilidad de que la solución terapéutica pueda beneficiar a pacientes con diversas neoplasias linfoides, ya sea de estirpe B, que podrían disponer de opciones terapéuticas, o de linfomas T, que actualmente carecen de alternativas de tratamiento efectivas, entre otras. Esta flexibilidad en la inclusión de diferentes subtipos de neoplasias linfoides refleja el compromiso del proyecto con la exploración de soluciones terapéuticas amplias y potencialmente transformadoras para una gama diversa de pacientes en necesidad médica no satisfecha.

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 5/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJN473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Los objetivos secundarios, derivados del proyecto CART_ANDALUCÍA a medio y largo plazo son:

- 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.

3. DESCRIPCIÓN DE LA PLANIFICACIÓN DE LAS FASES DEL CONTRATO

3.1. FASE 1: Diseño de la Solución, Alcance y Plan de Proyecto

Esta etapa supone la primera etapa de desarrollo del contrato con la que se pretende que la entidad contratista profundice en los aspectos teóricos-conceptuales y de gestión de proyecto para llevar a cabo la propuesta tecnológica innovadora. Esta etapa representa un paso crucial para reducir el riesgo y minimizar ambigüedades en la hipótesis planteada en la oferta de la entidad contratista para el desarrollo de la tecnología CAR-T innovadora y su plan de proyecto.

El objetivo principal de la Fase 1 es avanzar en la planificación teórico-conceptual del proyecto en dos sentidos:

- Expandir la evidencia científica en torno a los desarrollos previstos en la propuesta inicial. Se busca obtener una descripción técnica detallada de la hipótesis de partida que fundamente la obtención, por medio de la ejecución del contrato, de un constructo y/o vector con componentes innovadores que mejoren la eficacia, incrementen la persistencia de los CAR-T y/o reduzca la toxicidad de las terapias CAR-T existentes. Este desarrollo busca ahondar en el soporte científico de la propuesta inicial presentada teniendo en consideración las directrices y aportaciones del Comité Científico Técnico (CCT) sobre esta propuesta inicial.
- Obtener el plan integral de proyecto que proporcione una guía detallada sobre cómo se llevará a cabo en el que se establecerán los mecanismos para llevar a cabo cada aspecto del proyecto con la finalidad de asegurar una gestión eficaz de las actividades y los objetivos del servicio de I+D del contrato. El plan integral de proyecto agrupará y extenderá el plan de proyecto presentado en la propuesta teniendo en consideración las directrices y aportaciones del CCT.

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 6/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

La Fase 1 es crucial para establecer las bases científico-tecnológicas y de gestión del proyecto, asegurando un enfoque detallado y completo desde la identificación de recursos hasta la elaboración de planes específicos que guiarán el desarrollo del contrato. Los entregables resultantes de esta fase no solo son elementos tangibles que documentan el progreso, sino también herramientas estratégicas para guiar el futuro desarrollo del proyecto.

3.1.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 1

La prestación de servicio a desarrollar en esta fase comprende la elaboración de los siguientes documentos:

1. Desarrollo del Dossier Científico-Técnico de la Propuesta:

- Profundización en los aspectos teóricos-conceptuales de la propuesta tecnológica innovadora, teniendo en consideración las directrices y aportaciones que el CCT plantee sobre la propuesta inicial presentada por la entidad contratista. Ampliación de la revisión bibliográfica y recopilación de nueva evidencia científica publicada en torno a los desarrollos previstos, incluyendo una descripción técnica detallada.
- Elaboración de una descripción detallada de las hipótesis que sustentan los aspectos de innovación de la propuesta inicial, teniendo en consideración las directrices y aportaciones que el CCT plantee sobre la propuesta inicial presentada por la entidad contratista. Estos trabajos incluyen la descripción de los fundamentos de cualquier componente innovador de la propuesta inicial, como puede ser, aunque no se limita a, la obtención del constructo y/o vector innovador, así como la influencia de las innovaciones incluidas en el aumento de la persistencia de las células CAR-T o la capacidad de modular la toxicidad de la terapia. El diseño del CAR-T, ya sea en la secuencia génica, como en el constructo, como en el vector del CAR, disponga de mecanismos y/o estrategias específicamente diseñados para:
 1. Mejorar la persistencia con respecto a las terapias disponibles,
 2. Superar el escape antigénico o aumentar la eficacia contra la heterogeneidad tumoral con respecto a las terapias disponibles (al menos uno de los dos),
 3. Reducir o modular la toxicidad o reducir la inmunogenicidad con respecto a las terapias disponibles (al menos uno de los dos) y
 4. Una funcionalidad especial para interrumpir el tratamiento de forma intencionada por parte del equipo clínico.

2. Elaboración del Plan Integral de Proyecto:

- Diseño del plan de trabajo detallado para el proyecto completo, de Fase 2 a Fase 4 del contrato, estableciendo la estructura temporal del proyecto con hitos específicos, desglose de actividades, alcance, entregables, plazos e interdependencias y cronograma.

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 7/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

- Identificación de recursos necesarios para la ejecución del contrato, de Fase 2 a Fase 4, incluyendo RRHH, infraestructura, equipamiento y materiales.
- Desarrollo del plan de gestión de riesgos, de Fase 2 a Fase 4 del contrato, para identificar, documentar, categorizar, definir probabilidad y analizar de forma exhaustiva las implicaciones de cada circunstancia que pueden afectar al desarrollo de las actividades del contrato. Esta planificación debe concretar las acciones propuestas para evitar, transferir, mitigar o aceptar los riesgos negativos que se han determinado, junto con un plan de control de riesgos para el seguimiento, modificación y la aplicación de respuestas continua durante el proyecto.
- Establecer los indicadores clave de rendimiento (KPIs) para el seguimiento y control del proyecto. Se deberá establecer un sistema de seguimiento y control del proyecto mediante una tabla de registro de KPI y disponer de un sistema de escalado para comunicar las desviaciones significativas a la Dirección Técnica del Contrato.
- Diseño del plan de comunicación y difusión, marcando estrategias claras y actividades concretas para dar a conocer el proyecto siguiendo las directrices para la difusión de proyectos financiados con fondos FEDER.
- Definición de la estrategia de protección y explotación de los resultados de I+D, incluyendo medidas para la salvaguardia de la propiedad intelectual y maximización de la explotación comercial.

3.1.2. Estimación de Duración y Costes del Contrato en la Fase 1

La Fase 1, que comprende el diseño del Dossier Científico-Técnico de la Propuesta y la elaboración del Plan Integral de Proyecto, está estimada en un plazo de dos meses y un presupuesto que asciende a la cantidad de 22.000 € IVA no incluido (26.620 €, IVA incluido). Esta estimación se fundamenta en la complejidad y amplitud de las actividades contempladas en esta fase, así como en la referencia proporcionada por la propuesta SPLIT&CAR-T-BIAT_GROUP de la entidad BIAT GROUP a la CPM del reto CART_ANDALUCÍA.

La propuesta SPLIT&CAR-T-BIAT_GROUP, que aborda el diseño de un CAR-T innovador, estima un mes de duración y un presupuesto de 10.500 € (IVA excluido) para una fase similar. Sin embargo, es importante destacar que esta propuesta se centra únicamente en el diseño específico de los componentes del CAR, mientras que la Fase 1 de esta contratación incluye dos entregables fundamentales no considerados: el desarrollo del Dossier Científico-Técnico de la Propuesta y la elaboración del Plan Integral de Proyecto.

La elaboración del Dossier Científico-Técnico de la Propuesta implica una profunda investigación y análisis teórico-conceptual para fundamentar la hipótesis de partida y describir detalladamente el enfoque científico del contrato. Esta actividad requiere tiempo y recursos para recopilar y sintetizar información relevante, así como para establecer una base sólida para continuar el desarrollo del contrato.

Por otro lado, la elaboración del Plan Integral de Proyecto implica la definición detallada de la estrategia de ejecución del contrato, incluyendo la planificación temporal, la identificación de

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 8/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

recursos necesarios, la gestión de riesgos, la definición de indicadores de rendimiento y la elaboración de estrategias de comunicación y explotación de resultados. Esta actividad requiere un análisis exhaustivo y la participación de expertos en gestión de proyectos para asegurar un enfoque coherente y efectivo para el desarrollo del contrato.

Dado el alcance y la complejidad de estas actividades, se considera apropiado asignar dos meses y un presupuesto de 22.000 € (IVA excluido) para la Fase 1, garantizando así la calidad y el rigor en la planificación inicial del contrato. Esta estimación proporciona el tiempo y los recursos necesarios para llevar a cabo todas las actividades requeridas con el nivel de detalle y profundidad adecuados, sentando así las bases sólidas para el éxito del proyecto en fases posteriores.

3.1.3. Resumen Estimaciones Fase 1

La Fase 1 del proyecto implica profundizar en los aspectos teóricos y de gestión del desarrollo de tecnología CAR-T en cada propuesta. Con un presupuesto de 22.000 € IVA no incluido, (26.620 € IVA incluido) y una duración total de 3 meses, se planea avanzar en la planificación del contrato y en la fundamentación científica de la propuesta. La entidad contratista presentará un Dossier Científico-Técnico y un Plan Integral de Proyecto, que serán evaluados por la Dirección Técnica del Contrato y el Comité Científico-Técnico (CCT), designados por la FPS, como órgano de contratación. El plazo de ejecución abarca todas las actividades mencionadas y tiene una duración de tres meses, lo cual comprende dos meses para que las entidades contratistas ejecuten las actividades previstas y un mes para que la Dirección Técnica del Contrato y el CCT ejecute la fase de validación de los trabajos y el proceso de selección en esta Fase.

3.2. FASE 2: Desarrollo del Prototipo de CAR-T y Ensayos Preclínicos Exploratorios

Esta etapa constituye el inicio de las actividades de desarrollo incluidas en el contrato, centrándose en la implementación de los conceptos técnicos innovadores planificados y ejecutando las actividades de investigación, testeo y optimización necesarias para obtener los objetivos planteados en cada etapa.

La Fase 2 se configura como un paso fundamental hacia la realización práctica de la propuesta tecnológica innovadora. Esta etapa busca no solo poner a prueba la evidencia científica y tecnológica del proyecto consolidando los cimientos de la hipótesis de partida, sino también caracterizar la seguridad y eficacia con pruebas preclínicas exploratorias, *in vitro* y en modelo animal relevante, que permita optimizar la solución y definir los aspectos particulares relevantes para las etapas posteriores del desarrollo.

El objetivo central de la Fase 2 es llevar a cabo pruebas de biología molecular para obtener candidatos de constructo y vector del CAR y pruebas de biología celular para su integración en linfocitos T para el desarrollo de una primera versión de prototipo de medicamento CAR-T. Esta fase incluye también las pruebas de optimización y selección del mejor candidato, así como realizar pruebas demostrativas para validar la hipótesis de partida y caracterizar la seguridad y eficacia con pruebas preclínicas exploratorias, *in vitro* y en modelo animal relevante. Este proceso implica también la optimización de la solución y la puesta a punto del procedimiento de fabricación, la purificación y almacenamiento del mismo. La fase culmina con la realización de

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 9/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

pruebas demostrativas para validar la hipótesis de partida y la efectividad y características del prototipo y sus componentes. Además, la entidad contratista elaborará una memoria que muestre los resultados alcanzados en las pruebas y ensayos realizados en la Fase 2, analice y discuta dichos resultados para justifique la viabilidad de la hipótesis de partida del contrato, evalúe la compatibilidad con la infraestructura en los centros especializados de Andalucía y establezca el protocolo de fabricación de la célula CAR-T.

La Fase 2 constituye un punto crítico para materializar la propuesta tecnológica, llevando los aspectos teóricos-conceptuales a la realidad mediante pruebas y demostraciones concretas. Además, la elaboración de la memoria proporcionará una evaluación detallada de los avances y resultados obtenidos, sirviendo como base para la toma de decisiones estratégicas en las fases siguientes del contrato.

3.2.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 2

La prestación de servicio a desarrollar en esta fase comprende la elaboración de los siguientes documentos:

- Desarrollo científico de primeras versiones del prototipo:** Realización de pruebas de biología molecular para crear diferentes candidatos de la secuencia génica, constructo y/o vector del CAR-T; de las pruebas de biología celular de los linfocitos CAR-T, así como cualquier otro componente innovador que recoja cada propuesta. Esta etapa de investigación y desarrollo que se llevará a cabo antes de los ensayos clínicos en humanos, deberá contener los ensayos de optimización del procedimiento de obtención, estudios preclínicos exploratorios (no regulatorios) y estudios para evaluar sus características, sin estar sujetos a la normativa de las agencias reguladoras. Las pruebas en esta fase deberán demostrar que el prototipo alcanza los siguientes requisitos:

Requisito	Descripción	Valor
Actividad Biológica (citotoxicidad) ratio E:T=10:1 en 24h (Ph. Eur. 5.14)	Muerte de células tumorales en un ensayo de citotoxicidad con una proporción de células efectoras (células CAR-T) a células diana (células tumorales) de 10:1 en 24 horas.	Muerte de células tumorales al menos 20%
Expresión del CAR+ (Ph. Eur. 5.14/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que expresan el receptor CAR en su superficie.	Expresión al menos 20%
Viabilidad (Ph. Eur. 2.7.29/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que están vivas y funcionales.	Al menos 70%

Asimismo, el CCT podrá solicitar a las entidades contratistas todos aquellas pruebas y parámetros específicos que consideren esenciales para asegurar la calidad, efectividad y seguridad del prototipo de medicamento CAR-T. Estos parámetros adicionales podrán

depender específicamente de la solución propuesta, pero tendrá en cuenta aspectos como los datos de expansión del CAR+ (*fold expansion*) o la expresión de marcadores en superficie en las células CAR-T (Fenotipo), los cuales deberán obtener resultados que sean valorados como positivos por parte del CCT.

Las pruebas de preclínica exploratoria, suponen ensayos preclínicos para la evaluación de la seguridad y eficacia, así como para la caracterización de la terapia celular. Comprende la realización de ensayos control *in vitro* y en un modelo animal relevante, antes de las pruebas de preclínica regulatoria y de escalado de la Fase 3. Estas pruebas deberán emplear linfocitos T de células primarias para reflejar mejor la diversidad del sistema inmune humano y proporcionar una mejor predicción de la eficacia y seguridad de la terapia, pero no de líneas celulares.

- Elaboración del Dossier de Resultados Científico-Técnico:** Preparación de una memoria que recoja, analice y discuta los resultados y conclusiones obtenidos, justifique la viabilidad de la hipótesis de partida y establezca el protocolo de fabricación de la célula CAR-T.

Un aspecto específico que el Dossier de Resultados Científico-Técnico deberá abordar será un análisis sobre la compatibilidad de los requerimientos de fabricación del prototipo de medicamento CAR-T con la infraestructura y equipos disponibles en los centros especializados de Andalucía, designados por el órgano de contratación, para asegurar una alta compatibilidad con la infraestructura actual. La entidad contratista será responsable de asegurar dicha compatibilidad y podrá aportar aquellas medidas, materiales y equipamientos para mitigar, corregir o superar cualquier incompatibilidad.

3.2.2. Estimación de Duración y Costes del Contrato en la Fase 2

Los plazos y costes previstos para la Fase 2 de la contratación se fundamentan en la complejidad y la amplitud de las actividades involucradas, así como en la necesidad de alcanzar resultados rigurosos y científicamente válidos. Para este análisis se han considerado las actividades recogidas en dos de las propuestas de la CPM del reto CART_ANDALUCÍA y se ha realizado una estimación con referencias de experiencias de similar naturaleza. Como resultado, se estima que el desarrollo necesario debe incluir al menos una actividad para la obtención de candidatos de constructo del CAR, con síntesis, optimización y evaluación de resultados, así como una actividad para la obtención de vector del CAR, con pruebas para optimizar el proceso de inserción del constructo en el vector y su evaluación, purificación y almacenamiento. Además, se requerirá la elaboración de un Dossier Científico-Técnico de los resultados obtenidos.

De las propuestas de referencia de la CPM, SPLIT&CAR-T-BIAT_GROUP y NANOBITRUCK-LENTISTEM, se concluye que las actividades planificadas son extensas y requieren una investigación detallada, pruebas exhaustivas y análisis minuciosos de los resultados. Es resaltable la fuerte disparidad entre los costes y duración de las actividades previstas en ambas propuestas por lo que se han analizado ambas propuestas para realizar una estimación.

Por un lado, la propuesta NANOBITRUCK-LENTISTEM proporciona una referencia valiosa en esta Fase 2 del contrato CART_ANDALUCIA ya que comprende dos etapas que se centran en la obtención y optimización del constructo y vector para una nueva terapias CAR-T. Esta propuesta incluye un enfoque exhaustivo que abarca la evaluación en modelos tumorales, explorando

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 11/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

diversas combinaciones de nanoanticuerpos biespecíficos y realizando evaluaciones in vivo en modelos animales. Estas actividades, aunque altamente relevantes para la validación científica y tecnológica del contrato, implican un alto consumo de recursos, tanto en términos de tiempo como de costos. Además, la inclusión de evaluaciones exhaustivas del fenotipo celular, la secreción de citoquinas y el análisis genómico añade complejidad y extensión al proyecto.

Por otro lado, la propuesta SPLIT&CAR-T-BIAT_GROUP se compone de tres etapas centradas en el desarrollo del constructo y vector esenciales en la tecnología de medicamento CAR-T, donde la naturaleza modular del CAR desarrollado permite un desarrollo más rápido y económico en términos de síntesis genética y producción de partículas virales. Esta propuesta nos demuestra que son posibles enfoques de desarrollo que permite unos plazos y unos costes ajustados.

Comparativamente, las propuestas de referencia ofrecen marcos de trabajo similares, aunque con enfoques y duraciones ligeramente diferentes. La propuesta NANOBITRUCK-LENTISTEM se extiende a lo largo de 18 meses con un presupuesto de 840.000 € (IVA excluido), mientras que la propuesta SPLIT&CAR-T-BIAT_GROUP tiene una duración de 11 meses y un presupuesto de 106.550 € (IVA excluido).

Dada la complejidad y la importancia de las actividades planificadas en la Fase 2, así como la necesidad de cumplir con los estándares científicos y regulatorios, se ha establecido un presupuesto estimado que asciende a la cantidad de 670.000 € IVA no incluido, (810.700 € IVA incluido) y una duración de 12 meses. Este presupuesto proporciona los recursos necesarios para llevar a cabo todas las actividades necesarias de manera adecuada y asegurar el progreso continuo del contrato hacia sus objetivos, manteniendo un equilibrio entre la exhaustividad de la investigación y la eficiencia en el uso de recursos.

3.2.3. Resumen Estimaciones Fase 2

La Fase 2 del contrato se centra en la ejecución práctica de las propuestas seleccionadas, con un presupuesto de 670.000 € IVA no incluido, (810.700 € IVA incluido), y una duración de 12 meses. Se han estimado actividades detalladas, incluyendo la obtención y optimización del constructo y vector CAR, y la elaboración del Dossier Científico-Técnico. El presupuesto se justifica tras comparar con dos propuestas de referencia recibidas en la CPM al reto CART_ANDALUCÍA, asegurando recursos adecuados para alcanzar resultados científicos válidos. El plazo de ejecución abarca todas las actividades mencionadas y se extiende por un período de 12 meses, asegurando un avance continuo y eficiente del proyecto. El plazo comprende 11 meses para que las entidades contratistas ejecuten las actividades previstas y un mes para que la Dirección Técnica del Contrato y el CCT ejecuten la fase de validación de los trabajos y el proceso de selección en esta fase.

3.3. FASE 3: Preclínica Regulatoria y Traslación a Condiciones GMP

Esta fase marca un hito crucial en el desarrollo del proyecto al dirigirse hacia la realización de pruebas preclínicas regulatorias y validar el escalado para la producción en el SSPA. Esta validación es crucial para garantizar la disponibilidad y accesibilidad del tratamiento CAR-T innovador a los pacientes en el SSPA, asegurando así su efectividad y seguridad en condiciones reales de uso.

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 12/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

La Fase 3 del proyecto se centra en la realización de pruebas preclínicas en condiciones equivalentes a los estándares de normativa de buenas prácticas de laboratorio (GLP) según la AEMPS y la validación del escalado para la fabricación en condiciones clínicas y la producción en el SSPA. El objetivo principal de esta fase será garantizar la calidad, fiabilidad y reproducibilidad del Prototipo de Medicamento CAR-T desarrollado, por medio de la realización de pruebas de laboratorio. Por otro lado, la entidad contratista realizará las pruebas necesarias para preparar en sus instalaciones la validación del escalado para la fabricación en condiciones clínicas, de forma que pueda planificar, prestar soporte y colaborar activamente con las partes implicadas en la Validación de la escalabilidad del Prototipo de Medicamento CAR-T, lo cual busca asegurar que el proceso de fabricación pueda ser reproducido a gran escala de manera consistente y eficiente, cumpliendo con los requisitos regulatorios y de calidad necesarios para su implementación en un entorno clínico real.

3.3.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 3

La prestación de servicio a desarrollar en esta fase comprende las actividades siguientes:

- **Preclínica regulatoria:** Actividad que consiste en la ejecución de todas aquellas pruebas de investigación necesarias para la generación de datos específicos para cumplir con los requisitos de la AEMPS con objeto de la obtención de la autorización para la realización de ensayos clínicos en humanos. Estas pruebas deben evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con el Prototipo de Medicamento CAR-T en modelos celulares y animales antes de iniciar los ensayos clínicos con humanos.
- **Pruebas in vitro:** Fabricación de células CAR-T, desde la transducción del vector con el constructo del CAR en células T seleccionado para la prueba. Expansión y purificación de las células CAR-T, cumpliendo estándares de las normas de buenas prácticas de laboratorio (GLP) de la AEMPS. Evaluación de la capacidad de las células CAR-T para reconocer y eliminar células tumorales, midiendo su activación, proliferación y supervivencia. Determinación de la especificidad y afinidad del CAR, cumpliendo estándares de las normas GLP.
- **Pruebas in vivo:** Fabricación de células CAR-T, desde la transducción del vector con el constructo del CAR en células T seleccionado para la prueba. Expansión y purificación de las células CAR-T, cumpliendo estándares de las normas GLP de la AEMPS. Evaluación de la eficacia y la seguridad de las células CAR-T en modelos animales relevantes, cumpliendo estándares de las normas GLP. Específicamente, conforme con la Guía de aspectos de calidad, no clínicos y clínicos de los medicamentos que contienen células genéticamente modificadas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹, los ensayos de toxicidad deberán realizarse cumpliendo con la normativa GLP.

Las pruebas en esta fase deberán demostrar que el prototipo alcanza los siguientes requisitos:

¹ Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT). EMA/CAT/GTWP/671639/2008 (2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 13/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Requisito	Descripción	Valor
Generales del Prototipo de Medicamento CAR-T		
Actividad Biológica (citotoxicidad) (Ph. Eur. 5.14)	Muerte de células tumorales en un ensayo de citotoxicidad con una proporción de células efectoras (células CAR-T) a células diana (células tumorales) de 10:1 en 24 horas.	Muerte de células tumorales al menos 20%
Expresión del receptor del CAR+ a 9 días de cultivo (Ph. Eur. 5.14/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que expresan el receptor CAR en su superficie.	Expresión al menos 20%
Número de copias del vector (VCN) (Ph. Eur. 5.14)	Número de copias del vector viral que contiene el gen CAR por célula CAR-T.	VCN con al menos 10 copias del gen CAR por célula CAR-T
Viabilidad (Ph. Eur. 2.7.29/2.7.24)	Proporción de células CAR-T que están vivas y funcionales.	Al menos 70%
Replication-competent viruses (RCL) (PE-CC-015)	Presencia de virus de replicación competente (RCL) en las células CAR-T.	Negativo (< 2 copias por célula CAR-T)
Virus adventicios (Ph. Eur. 5.2.3)	Detectar la ausencia de virus adventicios en las células CAR-T.	Cero unidades de virus adventicios o test negativo.
Tasa de respuesta al tratamiento (TR) en pruebas en modelo animal relevante	Estimación del porcentaje de animales tratados que experimentan una remisión del cáncer después del tratamiento CAR-T.	Al menos 70%
Tiempo de fabricación	Tiempo promedio desde el inicio del procedimiento de fabricación hasta la obtención de una cantidad suficiente de células CAR-T con la dosis clínica requerida según el protocolo de uso del prototipo, alcanzando una dosis clínicas de CAR+ (por encima de 1×10^6 CAR+/Kg).	Máximo 10 días
Específicas del Vector del CAR		

Requisito	Descripción	Valor
Multiplicidad de infección (MOI)	Determinar la relación entre el número de partículas del vector viral y el número de células diana (células T).	Entre 0.5 y 5 MOI
Nº partículas del vector viral (rango superior de MOI 5) en dos meses	Determinar la concentración de partículas de vector viral en una muestra del vector viral en un tiempo inferior a 2 meses.	500 x10 ⁶ partículas de vector viral
Integridad del vector viral	Evaluar la ausencia de mutaciones o daños en el ADN del vector viral.	Más del 90% de las partículas virales con ADN intacto
Pureza del vector viral	Evaluar la ausencia de contaminantes, como endotoxinas o virus adventicios, en el vector viral.	Menos de 0.05 EU/ml de endotoxinas y ausencia de virus adventicios.
Estabilidad del vector viral	Evaluar la capacidad del vector viral para mantener su integridad y funcionalidad durante el almacenamiento y la manipulación.	Más del 90% de partículas virales con ADN intacto y funcionalidad después de almacenamiento a -80°C durante 6 meses.
Específicas de Control del banco de células		
Homogeneidad y pureza de las células: determinación de ADN Fingerprint por STRs (Ph. Eur. 5.14.).	Proporción de células CAR-T con el perfil de STRs (Short Tandem Repeats) correcto	La proporción de células CAR-T con el perfil de STRs correcto debe ser superior al 99%.
Viabilidad celular.	Proporción de células CAR-T vivas	Más del 80% de las células viables
Presencia de virus porcinos (Ph. Eur. 5.1.7./ICHQ5A/USP<1237>4).	Ausencia de ADN o ARN viral de virus porcinos por PCR y/o RT-PCR	No se debe detectar ADN o ARN viral de ningún virus porcino por PCR y/o RT-PCR
Presencia de virus humanos (Ph. Eur. 5.1.7./ICHQ5A).	Ausencia de ADN o ARN viral de virus humanos	No se debe detectar ADN o ARN viral de ningún virus humano.

Requisito	Descripción	Valor
Presencia de Retrovirus endógenos (Ph. Eur. 5.1.7./ICHQ5A)	Ausencia de actividad de transcriptasa inversa de retrovirus endógenos	No se debe detectar actividad de transcriptasa inversa de retrovirus endógenos.
Efecto citopático (Ph. Eur. 5.1.7./ICHQ5A)	Ausencia de efecto citopático en las células CAR-T	No se debe observar ningún efecto citopático en las células CAR-T.
Estabilidad genética	Porcentaje de células CAR-T que muestran alteraciones en la secuencia de ADN después del almacenamiento y la manipulación. Las alteraciones pueden ser deleciones o duplicaciones de ADN, Inserciones o translocaciones cromosómicas y/o mutaciones en genes específicos.	Menos de 5% de células con cambios genéticos significativos.

Asimismo, el CCT podrá solicitar a las entidades contratistas todos aquellas pruebas y parámetros específicos que consideren esenciales para asegurar la calidad, efectividad y seguridad del prototipo de medicamento CAR-T. Estos parámetros adicionales podrán depender específicamente de la solución propuesta, pero tendrá en cuenta aspectos como:

- Eficiencia de la transferencia del gen CAR a las células diana, por medio de la realización de pruebas de titulación del vector viral con línea Jurkat o linfocitos T humanos dependiendo de las características del prototipo. Los resultados deberán ser valorados como positivos por el CCT.
- Eficiencia del proceso de producción del vector viral, como la determinación de si es capaz de obtenerse el valor de MOI del rango objetivo en un plazo inferior a 2 meses. Alcanzar un MOI entre 0.5 y 5 en menos de 2 meses. Los resultados deberán ser valorados como positivos por el CCT.
- Expansión del CAR+ (fold expansion), parámetro que mide el crecimiento de las células CAR-T durante el proceso de fabricación en 8 días. Los resultados deberán ser valorados como positivos por el CCT.
- Expresión de marcadores en superficie en las células CAR-T (Fenotipo), los cuales deberán obtener resultados que sean valorados como positivos por parte del CCT.
- En caso de que el Prototipo de Medicamento CAR-T consistiera en un CAR de tipo alogénico o universales, se solicitara un estudio de Biodistribución para descartar enfermedad injerto contra receptor.

- **Acciones Preparativas del ensayo clínico:** Elaboración de la documentación relevante para el ensayo clínico piloto. Esta documentación consiste en:

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 16/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

- Consulta científica previa al ensayo clínico a la AEMPS. Esta consulta previa consistirá en la iniciación de la conversación con la AEMPS, recibir una revisión de las pruebas preclínicas realizadas, los resultados obtenidos y su relevancia para el diseño del ensayo clínico y los controles previstos en este. Esta solicitud, que llevará a cabo la entidad contratista, previa revisión de la documentación por el CCT, permite identificar y resolver posibles problemas con la solicitud de autorización del ensayo clínico antes de su presentación formal y aclarar las dudas sobre la interpretación de la normativa y los requisitos de la AEMPS. Esta actividad pretende aumentar la probabilidad de éxito en la solicitud de ensayo clínico, reducir el tiempo de revisión de la solicitud, anticipar posibles medidas correctoras o acciones adicionales para evitar retrasos en el cronograma.
 - La entidad contratista entregará un Dossier de calidad del medicamento en investigación (IMPD-Q, por sus siglas en inglés). Esta documentación necesaria para la Solicitud de autorización de ensayo clínico será elaborada en la Fase 3 y será revisada y mejorada antes de efectuar la solicitud en la Fase 4.
 - Asimismo, la entidad contratista facilitará toda aquella documentación requerida por el CCT que tengan la finalidad de preparar las actividades de validación de la Fase 4.
- **Soporte Técnico y Metodológico para Pruebas de Validación de Escalado:** La entidad contratista brindará soporte técnico y metodológico durante la actividad de validación de escalado en condiciones GMP ejecutada por la administración contratante, respaldando continuamente a esta en todo el proceso. Esto incluye prestar asistencia técnica, capacitación del personal y el abastecimiento de equipamiento, reactivos y fungibles necesarios para garantizar la ejecución eficiente de las pruebas de validación de escalado de producción de vector viral y células CAR-T en condiciones y equipos destinados al uso clínico, asegurando así la confirmación de la escalabilidad del producto seleccionado para su producción a nivel clínico en las instalaciones del SSPA. La entidad contratista puede planificar esta actividad en cualquier momento dentro de la Fase 3, de forma que puede beneficiarse del material generado durante la validación, como los lotes de constructo o vector del CAR, para las pruebas de preclínica regulatoria.

3.3.1. Estimación de Duración y Costes del Contrato en la Fase 3

La justificación de los plazos y costes previstos para la Fase 3 de la contratación se fundamenta en la complejidad y amplitud de las actividades involucradas, así como en la necesidad de cumplir con estándares regulatorios rigurosos y garantizar la calidad, seguridad y eficacia del prototipo de terapia CAR-T desarrollado.

Tomando como referencia las propuestas recibidas a la CPM antes citada al reto CART_ANDALUCÍA, se observa que tanto la propuesta NANOBITRUCK-LENTISTEM como la propuesta SPLIT&CAR-T-BIAT_GROUP incluyen actividades de investigación preclínica y validación que son equivalentes a las planificadas en la Fase 3. Al igual que en la Fase 2, ambas propuestas ofrecen una fuerte disparidad entre los costes y duración de las actividades previstas dada la diferencia tecnológica. Por un lado, la propuesta NANOBITRUCK-LENTISTEM propone dos etapas con una duración total de 22 meses y un coste de 1.110.000 € (IVA excluido), mientras que, por otro lado, la propuesta SPLIT&CAR-T-BIAT_GROUP propone tres etapas con una duración total

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 17/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

de 15 meses y un coste de 218.400 € (IVA excluido). Ambas propuestas involucran actividades complejas de fabricación de células CAR-T, pruebas *in vitro* e *in vivo*, así como preparación de documentación regulatoria, pero se estima que la propuesta de NANOBITRUCK-LENTISTEM es más cercana al tipo de pruebas preclínicas incluidos en el contrato.

Considerando esta información, se estima que la Fase 3 requerirá un presupuesto de 825.000 € IVA excluido (998.250 € IVA Incluido) y una duración de 12 meses para garantizar el éxito y la eficacia del contrato. Este presupuesto proporciona los recursos necesarios para llevar a cabo todas las actividades planificadas de manera adecuada, incluyendo la fabricación de células CAR-T, pruebas preclínicas regulatorias, documentación para consulta a la AEMPS y pruebas de escalado para la producción a nivel clínico. Además, se contempla un plazo suficiente para realizar estas actividades de manera rigurosa y cumplir con los estándares de calidad y seguridad exigidos por las autoridades regulatorias.

3.3.2. Resumen Estimaciones Fase 3

La Fase 3 del contrato se enfoca en la realización de pruebas preclínicas regulatorias y validación del escalado para la producción en el SSPA de la terapia CAR-T. Con un presupuesto de 825.000 € IVA no incluido, (998.250 € IVA Incluido), y una duración de 12 meses, se llevarán a cabo actividades como pruebas *in vitro* e *in vivo*, documentación para consulta a la AEMPS y pruebas de escalado para la fabricación en condiciones clínicas y de producción en el SSPA. Se busca garantizar la calidad, seguridad y eficacia del prototipo, con seguimiento por la Dirección Técnica y reuniones regulares con el CCT para evaluar avances y resultados. La Fase 3 se inicia inmediatamente después de la conclusión de la Fase 2 y tiene un plazo de ejecución de 12 meses para llevar a cabo todas las actividades mencionadas. La entidad contratista será responsable de garantizar un avance continuo y eficiente del contrato para alcanzar los objetivos establecidos.

3.4. FASE 4: Despliegue Demostrativo, Validación e informes de resultados

La Fase 4 de Validación representa una etapa crucial en el desarrollo del proyecto al enfocarse en la validación que la Dirección Técnica del contrato y el CCT realiza sobre los diferentes resultados obtenidos en las fases previas ejecutadas por parte de la entidad contratista. Esta validación se realiza mediante el uso del Prototipo de Medicamento CAR-T en un entorno real controlado del SSPA. En esta fase, la entidad contratista desempeñará un papel fundamental al brindar soporte integral a la ejecución del ensayo clínico fase I, abordando todas las etapas desde la validación de fabricación en condiciones GMP en el SSPA hasta la gestión y resolución de incidencias durante el ensayo clínico. Asimismo, debe gestionar la finalización del contrato, promoviendo la regulación de los derechos de explotación y titularidad de los resultados obtenidos, así como monitorear la protección industrial e intelectual de los mismos, trazar un plan de desarrollo y explotación una vez finalizado el contrato, y elaborar un estudio coste-efectividad para la implantación del Prototipo.

El plazo para la evaluación de los entregables será como máximo de 30 días naturales desde su entrega. En caso de que el CCT comunique un incidente de ejecución por identificación de una desviación sustancial con respecto al plan de ejecución previsto, el plazo se ampliará hasta la resolución del incidente.

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 18/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Objetivo de la Fase 4: El objetivo en esta fase será garantizar la ejecución eficiente y ética de las actividades de validación del Prototipo de Medicamento CAR-T. Para ello se ejecutarán por parte de la entidad contratista los siguientes servicios:

- Prestación de un servicio de soporte técnico y metodológico para la fabricación, gestión integral de la solicitud autorización y validación del Prototipo de Medicamento CAR-T. El soporte será continuado durante todo la Fase 4 de validación con la finalidad de asegurar una ejecución eficiente y ética de toda la fase, especialmente los hitos de validación de fabricación, fabricación en el marco del ensayo y la monitorización del ensayo clínico, abordando cualquier problema o desafío hasta su finalización.
- Prestación del servicio de redacción de la documentación necesaria para la solicitud de autorización del producto y del ensayo clínico a la AEMPS, incluido cualquier otro documento necesario. Los Investigadores Principales (IPs) del ensayo clínico, designados por la Dirección Técnica del contrato, tendrán un papel de liderazgo en la definición de los aspectos clínicos del estudio. Toda esta documentación será revisada y validada por el CCT y los IPs, cuyas aportaciones y directrices deberán ser considerados y debidamente incluidos por parte de la entidad contratista.
- La entidad contratista suministrará el equipamiento, reactivos y fungibles necesarios para garantizar la ejecución completa y eficiente de las actividades de fabricación, autorización y validación del Prototipo de Medicamento CAR-T en el SSPA. Asimismo, la entidad contratista prestará el soporte necesario en la adecuación de los centros de tratamiento del SSPA designados para la aplicación del prototipo de medicamento CAR-T. Asimismo, la entidad contratista realizará el aprovisionamiento de equipamiento y fungibles necesarios para el uso terapéutico del prototipo de manera segura y eficiente.
- Prestación del servicio de formación y capacitación de los profesionales SSPA. La entidad contratista prestará el servicio de formación en el conocimiento científico generado y capacitar a los profesionales para la fabricación del prototipo de medicamento CAR-T. El servicio debe equipar a los profesionales designados del SSPA con las habilidades necesarias para implementar el proceso de producción y administración del medicamento CAR-T.
- Elaboración de los informes de resultados finales.

3.4.1. Descripción del Alcance del Servicio de Fase 4

La prestación de servicio a desarrollar en esta fase comprende las siguientes actividades:

1. **Prestación de soporte técnico y metodológico:** La entidad contratista prestará el servicio de apoyo continuo durante toda la fase de validación del Prototipo de Medicamento CAR-T, asegurando una ejecución eficiente y ética de las actividades, incluyendo la validación de fabricación en el SSPA, la fabricación de los lotes para el ensayo clínico y la ejecución del mismo. Esto implica que abordará cualquier problema o desafío hasta su completa resolución y/o finalización.
2. **Redacción de documentación para la solicitud de autorización de ensayo clínico:** La entidad contratista elaborará la documentación necesaria, incluido el Protocolo de ensayo clínico, para la solicitud de autorización del ensayo clínico a la AEMPS. Asimismo,

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 19/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

en esta actividad se encuentra incluida la consideración e inclusión de los comentarios del CCT tras su revisión.

3. **Provisión de equipamiento, reactivos y fungibles:** La entidad contratista suministrará todo el material necesario para garantizar la ejecución completa y eficiente de las actividades de fabricación, autorización y validación del Prototipo de Medicamento CAR-T en el SSPA. Esta actividad incluye la adecuación de los centros de tratamiento designados para la aplicación del prototipo. Por material necesario se entiende todo aquel equipamiento, reactivo y fungible que se emplee en el protocolo de fabricación, mantenimiento y dosificación del Prototipo de Medicamento CAR-T y que el CCT del Contrato designe como necesario. Asimismo, la entidad contratista contratará las actividades de gestión, monitorización y actividades de farmacovigilancia (CRO), así como la póliza de seguro de responsabilidad civil en ensayo clínico.
4. **Formación y capacitación de profesionales SSPA:** La entidad contratista prestará el servicio formación en el conocimiento científico generado que permita capacitar a los profesionales designados por parte del SSPA para la fabricación y administración del medicamento CAR-T.
5. **Elaboración de los Informes de Resultados:** la entidad contratista deberá realizar una serie de actividades que permitan la correcta finalización del contrato, asegurando la adecuada finalización de todas las obligaciones contractuales y la entrega completa de los resultados obtenidos. Este servicio incluye actividades como la elaboración de informes finales detallados, la regulación de los derechos de explotación y titularidad de los resultados, y la supervisión de la protección industrial e intelectual. También implica la creación de un plan de desarrollo y explotación post-contrato, y la elaboración de un estudio de coste-efectividad. La importancia de esta tarea radica en su capacidad para consolidar los avances alcanzados durante el contrato, proporcionar una evaluación integral del rendimiento, asegurar la protección legal de los resultados y establecer una base sólida para su futura explotación comercial. La entrega de esta documentación garantiza el cumplimiento de requisitos contractuales derivados de la ejecución del contrato, y facilita la transición hacia la implementación práctica del Prototipo de Medicamento CAR-T en el SSPA.

3.4.2. Estimación de Duración y Costes del Contrato en la Fase 4

La justificación de los plazos y costes para la Fase 4 se basa en la complejidad de las actividades requeridas para la validación del prototipo desarrollado. En esta fase los plazos dependerán de las actividades realizadas por la Dirección del Contrato y el CCT en instalaciones del SSPA, mientras que el presupuesto del contrato se basa en una estimación de las actividades de soporte técnico y metodológico, la formación y la preparación de la solicitud de autorización de Ensayo Clínico sumado a los gastos derivados de los materiales provistos para la ejecución de las actividades necesarias para la validación.

Por un lado, los plazos previstos se justifican por las 3 actividades principales de esta fase:

A. Fabricación en condiciones GMP en el SSPA para la validación de la fabricación en la AEMPS:

Con un tiempo total estimado de 8 meses, se asignan plazos específicos para la obtención del vector viral, la validación del proceso de producción CAR-T y la solicitud de autorización del ensayo

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 20/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

clínico a la AEMPS. Estos plazos se diseñan para garantizar la calidad y la conformidad con los estándares regulatorios. Para esta actividad, según la regulación será necesario fabricar en el SSPA 3 lotes de células CAR-T en condiciones GMP y realizar las pruebas de validación de las condiciones de fabricación. Además, en esta fase se deberá realizar la solicitud de autorización del ensayo clínico a la AEMPS.

B. Fabricación de los lotes necesarios para el Ensayo Clínico: Con una duración total de 4 meses, se estima un solapamiento de actividades de dos meses con la actividad A precedente, dada a la compatibilidad de ejecución en paralelo de ambos procesos. En esta fase se prevé que se proceda a la obtención del vector viral y de los lotes de células CAR-T de los pacientes previamente seleccionados para iniciar el ensayo.

C. Validación de Uso en Ensayo Clínico Fase I - seguridad (hasta análisis intermedio): Con una duración de 6 meses, se inicia el ensayo clínico en dos centros, lo que permite recopilar datos relevantes para la validación del prototipo.

En base a estas estimaciones, el plazo estimado para la Fase 4 es de 14 meses.

Por otro lado, en cuanto al presupuesto estimado para la contratación en esta Fase 4 se justifica por las actividades y gastos previstos por parte de la entidad contratista se desglosa de la siguiente manera:

- **Equipamiento, reactivos y fungibles:** Se estima un gasto de aproximadamente 350.000 € (IVA excluido) para adquirir los materiales necesarios para la fabricación y validación del Prototipo del Medicamento CAR-T en condiciones GMP. Lo cual podría incluir, pero no limitarse a un equipo Prodigy y 2 equipos de refrigeración de nitrógeno líquido gas.
- **Actividades de soporte técnico y metodológico, formación y preparación de la solicitud de autorización de Ensayo Clínico:** Se calcula un coste de unos 185.000 € (IVA excluido) para cubrir los honorarios del personal involucrado en la prestación del soporte técnico, impartir el servicio de formación y preparar la documentación requerida para la autorización del ensayo clínico.
- **Subcontratación de CRO y seguro de responsabilidad civil:** En base a las condiciones del ensayo se estima un coste de 42.000 € (IVA excluido) para subcontratar las actividades de apoyo metodológico, puesta en marcha, gestión, monitorización y actividades de farmacovigilancia, Cuaderno de Recogida de datos (CRO) y contratación de la póliza de seguro de responsabilidad civil en Ensayo Clínico de 6 Pacientes, durante 6 meses y 2 centros participantes.

Por tanto, la Fase 4 del contrato tiene una duración total estimada de 14 meses, durante los cuales se llevarán a cabo actividades cruciales para la validación del Prototipo del Medicamento CAR-T en condiciones reales de uso en el SSPA y, en términos económicos, se estima que el coste total de esta fase ascenderá a 577.000 € IVA excluido (698.170,00 € IVA incluido). Este presupuesto se destina principalmente a cubrir los gastos asociados con la adquisición de equipamiento, reactivos y fungibles necesarios para la fabricación y validación del prototipo, así como a sufragar los honorarios del personal encargado de brindar soporte técnico, impartir formación y preparar la documentación requerida para la autorización del ensayo clínico. Estos plazos y presupuestos están diseñados para garantizar el cumplimiento de los objetivos establecidos para la Fase 4, así como para asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia del prototipo desarrollado en el contexto del contrato de compra pública de innovación en el ámbito de la salud.

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 21/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

3.4.3. Resumen Estimaciones Fase 4

La Fase 4 del proyecto tiene una duración total estimada de 14 meses, durante los cuales se llevarán a cabo actividades cruciales para la validación del Prototipo del Medicamento CAR-T en condiciones reales de uso en el SSPA y, en términos económicos, se estima que el coste total de esta fase ascenderá a aproximadamente 577.000 € IVA no incluido, (698.170,00 € IVA incluido). Este presupuesto se destina principalmente a cubrir los gastos asociados con la adquisición de equipamiento, reactivos y fungibles necesarios para la fabricación y validación del prototipo, así como a sufragar los honorarios del personal encargado de brindar soporte técnico, impartir formación y preparar la documentación requerida para la autorización del ensayo clínico. Estos plazos y presupuestos están diseñados para garantizar el cumplimiento de los objetivos establecidos para la Fase 4, así como para asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia del prototipo desarrollado en el contexto del proyecto de compra pública de innovación en el ámbito de la salud.

4. FASES DE LA CPP. REQUERIMIENTOS TÉCNICOS Y FUNCIONALES

El plazo de ejecución será de 41 meses.

A continuación se incluyen dos tablas en las que se incluye la descripción de cada una de las fases y su duración estimada:

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 22/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Duración Estimada (meses)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
FASE 1. Diseño de la solución, alcance y plan integral de proyecto	3																				
FASE 2. Desarrollo del prototipo de CAR-Ty ensayos preclínicos exploratorios	12																				
FASE 2.A. Obtención de candidatos de Constructo y optimización	6																				
FASE 2.B. Optimización y obtención de vector	6																				
FASE 2.C. Análisis y elaboración Informe resultados	3																				
FASE 3. Preinicia regulatoria y traslación a condiciones GMP	12																				
FASE 3.A. Preclínica regulatoria	10																				
FASE 3.B. Validación del escalado para la fabricación	5																				
FASE 4. Despliegue demostrativo, validación e informes de resultados	14																				
FASE 4.A. Validación fabricación bajo los estándares GLP en el SSPA	8																				
FASE 4.B. Fabricación en SSPA	3																				
FASE 4.C. Validación de Uso en Ensayo Clínico	5																				

Duración Estimada (meses)	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	
FASE 1. Diseño de la solución, alcance y plan integral de proyecto	3																				
FASE 2. Desarrollo del prototipo de CAR-Ty ensayos preclínicos exploratorios	12																				
FASE 2.A. Obtención de candidatos de Constructo y optimización	6																				
FASE 2.B. Optimización y obtención de vector	6																				
FASE 2.C. Análisis y elaboración Informe resultados	3																				
FASE 3. Preinicia regulatoria y traslación a condiciones GMP	12																				
FASE 3.A. Preclínica regulatoria	10																				
FASE 3.B. Validación del escalado para la fabricación	5																				
FASE 4. Despliegue demostrativo, validación e informes de resultados	14																				
FASE 4.A. Validación fabricación bajo los estándares GLP en el SSPA	8																				
FASE 4.B. Fabricación en SSPA	3																				
FASE 4.C. Validación de Uso en Ensayo Clínico	5																				

La posibilidad de prórroga en esta contratación está condicionada por la fuente de financiación, así como por lo contenido en la Resolución de la concesión de esta transferencia de asignación nominativa para la ejecución de este contrato de compra pública de innovación.

5. PRESUPUESTO BASE DE LICITACIÓN Y VALOR ESTIMADO DEL CONTRATO

De acuerdo con lo descrito en el apartado 3 del presente informe, a continuación, se resume el presupuesto base de licitación (IVA incluido) desglosado por fases. Dicho presupuesto se presenta de forma individualizada para una única entidad adjudicataria:

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 23/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Descripción de Fases	Presupuesto base de licitación para un adjudicatario (IVA incluido)
Fase 1, diseño de la solución, alcance y plan integral de proyecto.	26.620,00 €
Fase 2, Desarrollo del prototipo de CAR-T y ensayos preclínicos exploratorios.	810.700,00 €
Fase 3, Preclínica regulatoria y traslación a condiciones GMP.	998.250,00 €
Fase 4. Despliegue demostrativo, validación e informes de resultados.	698.170,00 €
Total	2.533.740,00 €

Las fases distribuidas por número de entidades adjudicatarias será la siguiente:

- Fase 1, cuatro entidades.
- Fase 2, dos entidades.
- Fase 3, una entidad.
- Fase 4, una entidad.

Cada una de las fases dispone de sus correspondientes evaluaciones, lo que permitirán desarrollar varias soluciones de innovación simultáneamente por parte de varias entidades en las dos primeras fases, de forma que se maximicen las probabilidades de éxito y se fomente la competencia tecnológica entre las entidades adjudicatarias. La consecución de fases y el número de entidades adjudicatarias permitiría alcanzar la mejor solución técnica posible y la reducción del riesgo de la contratación de servicios de I+D.

Descripción de Fases	Presupuesto base de licitación total por fase (IVA incluido)
Fase 1: diseño de la solución, alcance y plan integral de proyecto.	106.480,00 € Máximo 4 entidades adjudicatarias.
Fase 2: Desarrollo del prototipo de CAR-T y ensayos preclínicos exploratorios.	1.621.400,00 € Máximo 2 entidades adjudicatarias.
Fase 3: Preclínica regulatoria y traslación a condiciones GMP.	998.250,00 € Una entidad adjudicataria.
Fase 4: Despliegue demostrativo, validación e informes de resultados.	698.170,00 € Una entidad adjudicataria.
Total	3.424.300,00 €

La distribución del presupuesto base de licitación por anualidades es la siguiente:

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 24/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Anualidad	Presupuesto base de licitación (IVA incluido)
2025	481.580,00 €
2026	1.519.155,00 €
2027	997.645,00 €
2028	425.920,00 €
Total	3.424.300,00 €

El presupuesto base de licitación es de 3.424.300,00 € (IVA incluido).

El valor estimado del contrato es de 2.830.000,00 € (IVA excluido).

Sevilla, a la fecha de firma electrónica.

Gloria Carmona Sánchez.
Coordinadora Científica Red Andaluza de
Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas.

Pablo González Montero.
Project Manager Proyecto CAR-T Andalucía.

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, M.P.

FIRMADO POR	PABLO GONZALEZ MONTERO	04/03/2025 14:48:56	PÁGINA 25/25
	GLORIA CARMONA SANCHEZ	04/03/2025 14:47:47	
VERIFICACIÓN	UUM32FWJ36CT9EQ6P38QQNJNZ473L2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	