



UN PASO ADELANTE EN LA **APLICACIÓN CLÍNICA** DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

La Red de Terapia Celular (TerCel) comenzó su actividad en 2003, tras presentarse a una convocatoria competitiva de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), que ha ido renovándose hasta diciembre de 2021. Compuesta por 32 grupos de investigación, repartidos por toda España, esta Red ha tenido como objetivo impulsar la investigación en terapias celulares mediante la colaboración entre grupos básicos y clínicos, para avanzar en el conocimiento del poder curativo de las células y desarrollar ensayos clínicos de calidad en beneficio de los pacientes del Sistema Nacional de Salud (SNS).



Dr. José María Moraleda. Coordinador Red TERCEL y TERA V y Catedrático y Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia; y **Dra. M^ª Eugenia Fernández Santos.** Coordinadora Plataforma Salas de Producción. Directora Unidad de Producción ATMPs. Hospital General Universitario Gregorio Marañón-FIBHGM, Madrid

HISTORIA DEL NACIMIENTO DE TERCEL Y GRUPOS DE INVESTIGACIÓN PARTICIPANTES

En este sentido, TerCel se organizó en base a 3 patologías: enfermedades cardiovasculares (Cardiocal), enfermedades neurodegenerativas (Neurocel) y enfermedades inflamatorias, inmunológicas y metabólicas (Oshicel), y en constante retroalimentación entre los

resultados básicos, preclínicos y clínicos con unos objetivos estratégicos que resumiríamos en:

1. Estudio de los mecanismos implicados en la reparación celular y tisular ejercida por las células madre.
2. Mejoras funcionales de las células para optimizar su poder terapéutico.
3. Establecer modelos experimentales celulares y animales de las patologías de interés.

4. Generar protocolos de obtención, manejo, expansión y almacenamiento de células terapéuticas, para su uso clínico, en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación o GMPs (Good Manufacturing Practices GMP).
5. Puesta en marcha de ensayos clínicos de calidad, con las células que hubiesen demostrado seguridad y eficacia en los estudios preclínicos y pruebas de concepto.
6. Programas de formación y difusión a los ciudadanos relacionados con la terapia celular.

Un análisis más detallado del origen, objetivos, composición de los grupos de investigación participantes, y resultados básicos y clínicos de TERCEL, se encuentra en su página web¹ y en la publicación "Libro blanco de la Terapia Celular en España"².

HITOS CONSEGUIDOS HASTA EL MOMENTO

Uno de los principales hitos es **haber creado una masa crítica de científicos básicos y clínicos, incluyendo a los mejores grupos de investigación sobre Células Madre**

y Terapia Celular de España, en base a la cooperación científica y el constante intercambio de información. Así, se ha conseguido **generar conocimiento sobre la biología de las células madre y sus nichos**, reflejado en la publicación de más de 500 trabajos científicos en revistas de alto impacto y proyectos competitivos, la generación de más de 50 patentes, empresas "spin-off" y multitud de actividades formativas en colaboración con universidades y sociedades científicas². Otro hito de alto impacto fue la **puesta en marcha de una Plataforma de Salas de Producción Celular** constituida por 8 salas acreditadas por la AEMPS que, repartidas por todo el país y trabajando en red con protocolos comunes, han fabricado productos celulares de calidad para los ensayos clínicos realizados. Esta infraestructura nos permitió ser líderes en Europa en el desarrollo de **ensayos clínicos en terapia celular**², algunos de los cuales continúan activos como (ARTROCEL, EudraCT

2019-002446-21 y NOMA, EudraCT 2018-002653-29), y otros con los que se ha logrado la autorización de comercialización (Alofisel[®]³) o de exención hospitalaria (NC-1⁴).

NECESIDADES A LAS QUE RESPONDE LA NUEVA TERAV (TERCEL 2.0)

MOTIVOS POR LOS QUE SURGE LA NECESIDAD DE CREAR TERCEL 2.0

La nueva red de terapias avanzadas (TERAV) (TERCEL 2.0) surge en enero 2022 —tras la convocatoria de Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS) del ISCIII, financiada con cargo a los fondos europeos del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia— y se construye sobre dos ejes esenciales, por un lado, la experiencia científica y organizativa de TERCEL, y por otro, las nuevas directrices del ISCIII respecto a las RICORS, que enfoca el trabajo científico colaborativo en el desarrollo de productos de terapias avanzadas para su incorporación al SNS en beneficio de los pacientes.

NUEVOS SERVICIOS OFERTADOS POR TERAV (TERCEL 2.0): SERVICIOS DE FORMACIÓN, PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CONJUNTOS, AMPLIACIÓN DE LA PLATAFORMA DE SALAS.

La RICORS TERAV tiene 4 programas científicos: Terapia génica, Inmunoterapia celular (CAR), Terapia celular somática, y un cuarto programa transversal de innovaciones tecnológicas, transferencia y educación. La Red está formada por 32 grupos de investigación, incluidos grupos de excelencia en este ámbito científico, y 19 grupos asociados clínicos que, desde 11 comunidades autónomas diferentes, garantizan la accesibilidad de los pacientes del SNS a sus productos de terapia avanzada.



'Uno de los principales hitos es haber creado una masa crítica de científicos básicos y clínicos'



La nueva Red incorpora importantes estructuras, como son las plataformas de Producción Viral y Salas de Producción Celular, y hasta seis comités de: Biobancos y Biomodelos, Buenas Prácticas Clínicas y Ética, Gestión de Calidad y Ciencia Regulatoria, Protección Intelectual, Comunicación y un de Comité de Formación y Educación, proporcionando herramientas celulares y moleculares, modelos animales y organoides, para generar nuevo conocimiento y desarrollar terapias avanzadas innovadoras, y la manufactura en condiciones GMP, para realizar ensayos clínicos y su posterior aplicación a los pacientes del SNS con las máximas garantías de seguridad y eficacia. De particular interés es la incorporación de representantes de asociaciones de pacientes a fin de preservar sus intereses, el énfasis en la difusión de resultados a la sociedad y la formación en este ámbito, sin olvidar la prevención del fraude, en colaboración con la AEMPS y otras instituciones.

TERAV recoge la experiencia de TerCel, ampliando sus objetivos en cuanto a la investigación en Terapia Génica, Inmunoterapia Celular (CAR), y Terapia Celular Somática, y su aplicación clínica.

PLATAFORMA DE SALAS O UNIDADES DE PRODUCCIÓN CELULAR

a) Qué es, en qué consiste y qué aporta la plataforma de salas

La Plataforma de Salas de la RICORS TERAV es un espacio de conocimiento tecnológico y regulatorio compartido por todas las salas que se dedican a la producción de medicamentos en Terapias Avanzadas (ATMPs). Todas ellas están autorizadas por la AEMPS y reguladas bajo estrictas normas GMP.

Desde la plataforma se da soporte a los ensayos clínicos de TERAV y se desarrollan procesos y técnicas en las diferentes fases de los ATMPs, para conseguir productos de máxima seguridad y calidad. Sus objetivos incluyen trabajar en colaboración y rentabilizar los recursos humanos y económicos disponibles, así como la homogeneización del medicamento celular final.

TERCEL apostó por su creación como eje transversal desde el principio convirtiéndose en poco tiempo en un pilar fundamental en la producción de los ATMPs para el desarrollo de sus ensayos preclínicos y clínicos, adquiriendo amplia experiencia en legislación y normativa aplicada a los mismos. Además de estar enfocada a la mejora continua de los procesos, esta Plataforma pone especial interés en el desarrollo de estudios de potencialidad de los ATMPs.

Entre sus primeras ocho unidades de producción -Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Fundación Jiménez Díaz-CIEMAT, Hospital Puerta de Hierro en Madrid, Clínica Universitaria de Navarra en Pamplona, Hospital Virgen de la Arrixaca en Murcia, Clínico en Salamanca, Universidad de Barcelona,

CABIMER en Sevilla, y Universidad de Valladolid-IBGM- encontramos verdaderos pioneros y casos de éxito con autorización comercial, como es el de Alofisel3 (células mesenquimales alogénicas de tejido graso para fístulas de enfermos de Crohn), y por Exención hospitalaria, NC-14 (células mesenquimales autólogas de médula ósea para lesiones traumáticas de médula espinal).

Actualmente se está llevando a cabo una producción común para los ensayos ARTROCEL y NOMA, siguiendo los mismos protocolos de producción (IMPDP/PEIs) en todas las Unidades que participan. En este periodo se ha puesto en práctica la mejora de los protocolos de producción y de los controles de calidad con el objetivo de conseguir, desde la academia, ATMPs con autorización comercial.

b) Nuevas incorporaciones dentro de la plataforma de salas

El inicio de TERAV permitirá la incorporación de nuevas salas de producción celular, como el Banc de Sang i Teixits de Barcelona (BST), las salas de la Red Andaluza de diseño y traslación de Terapias Avanzadas (RAdytTA), y las del Hospital Clinic de Barcelona, Hospital Niño Jesús y hospital La Paz de Madrid, que incrementarán la cartera de servicios y la experiencia en ATMPs ya autorizados, como los ARI-0001 y ARI-0002 (CAR-T académicos), ampliando el ámbito geográfico de producción y su accesibilidad a los pacientes.

c) Objetivos y retos a los que se enfrenta la plataforma de salas en TERAV

El objetivo fundamental continúa siendo la generación de medicamentos de terapia avanzada de calidad, aunque se abren nuevos retos como la sofisticación que supone la manufactura de productos de terapia génica e inmunoterapia celular CAR, con nuevas herramientas de edición génica a escala clínica, y los nuevos productos de terapia celular somática. La manufactura en red para obtener ATMPs uniformes de calidad contrastada

y análisis de potencia que aseguren su eficacia es otro gran desafío, con una apuesta por el desarrollo de terapias seguras, accesibles y coste-efectivas, que se implementen en la cartera de servicios del SNS. Todo ello unido implica ser capaces de compartir experiencias y conocimientos de un modo desinteresado, transparente y ágil entre las salas de la plataforma para conseguir ATMPs de excelencia.

POSIBILIDAD DE CREAR SINERGIAS ENTRE TERAV Y EL SECTOR FARMACÉUTICO ESPAÑOL

Es sabio reconocer que, en el ámbito de mejorar la salud de los ciudadanos, no se debe desatender ninguna aportación pública o privada, y que la colaboración juiciosa entre ambas no sólo es deseable sino necesaria.

Teniendo en cuenta que las terapias avanzadas es un área de investigación científica y tecnológica del máximo interés, directamente imbricada en la medicina personalizada y de precisión donde la innovación es continua y rapidísima, TERAV aboga por una colaboración científica

con la industria farmacéutica que permita el desarrollo de ATMPs más seguros, eficaces, accesibles para los pacientes y sostenibles para el SNS, en consonancia con los principios del PERTE salud de vanguardia.

TerCel ya tuvo experiencia en colaboración público-privada con modelos de éxito como el desarrollo de Alofisel3. En la misma línea la RICORS TERAV ha organizado dentro de su programa de innovación, desarrollo tecnológico y transferencia los medios humanos y materiales y las herramientas administrativas para el éxito de dicha colaboración ☺



'El objetivo fundamental continúa siendo la generación de medicamentos de terapia avanzada de calidad'

1. <https://www.red-tercel.com>
2. Libro Blanco de la Terapia Celular en España. ISBN: 978-84-09-11893-9
3. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1171261001/P_1171261001.html
4. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/docs/Prospecto-NC1.pdf>