




TerAVal

Sistema de  
Terapias Avanzadas  
Cantabria

Valdecilla

**TerAVal** es un sistema operativo regional estructurado en este momento sobre el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, la Fundación Marqués de Valdecilla y el Instituto de Investigación IDIVAL para ofrecer la producción de Medicamentos de Terapias Avanzadas, promoviendo la investigación, la innovación y la calidad



Los **Medicamentos de Terapia Avanzada** (ATMP, por sus siglas en inglés) se definen por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como “medicamentos de uso humano **basados en genes** (terapia génica), **células** (terapia celular) o **tejidos** (ingeniería tisular o de tejidos)”, incluyendo productos de origen autólogo (empleando material biológico del propio paciente), alogénico (a partir de material biológico de donantes) o xenogénico (a partir de material biológico de otras especies).

El Reglamento 1394/2007/CE establece las características de cada uno:

## TERAPIA GÉNICA

Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con las características siguientes:

- a. Incluye un principio activo que contiene un **ácido nucleico recombinante**, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;
- b. Su **efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante** que contenga, **o del producto de la expresión genética** de dicha secuencia.
- c. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

## TERAPIA CELULAR SOMÁTICA

Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes:

- a. Contiene **células o tejidos**, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;
- b. Se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de **tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos**.
- c. No se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) 1394/2007.

## INGENIERÍA TISULAR

Producto de ingeniería tisular se entenderá aquel :

- a. Que contiene o está formado por **células o tejidos manipulados por ingeniería**, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o administra a las personas para **regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano**.
- b. Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de **origen humano, animal, o ambos**. Las células o tejidos **podrán ser viables o no**. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.
- c. Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.



El Sistema de Terapias Avanzadas de Cantabria (TerAVal) presenta una estratificación en tres niveles: estratégico, consultivo y operativo. A nivel estratégico, se encuentran, dependiendo de la Consejería de Salud, la Fundación Marqués de Valdecilla (FMV), la Dirección General de Farmacia, Humanización y Coordinación Socio-Sanitaria (DGFHCSS) y el Sistema Cántabro de Salud (SCS). En el nivel consultivo, se encuentra el Consejo Asesor de Terapias Avanzadas. A nivel operativo, está compuesto por la Unidad de Producción de FMV, la Unidad de Aféresis y la Unidad Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y la Unidad de investigación de IDIVAL.



### NIVEL ESTRATÉGICO



### NIVEL CONSULTIVO

Consejo Asesor  
Terapias Avanzadas

### NIVEL OPERATIVO



Unidad de Producción  
Terapias Avanzadas



Unidad  
de  
Aféresis

Unidad  
Clínica



Unidad de Investigación

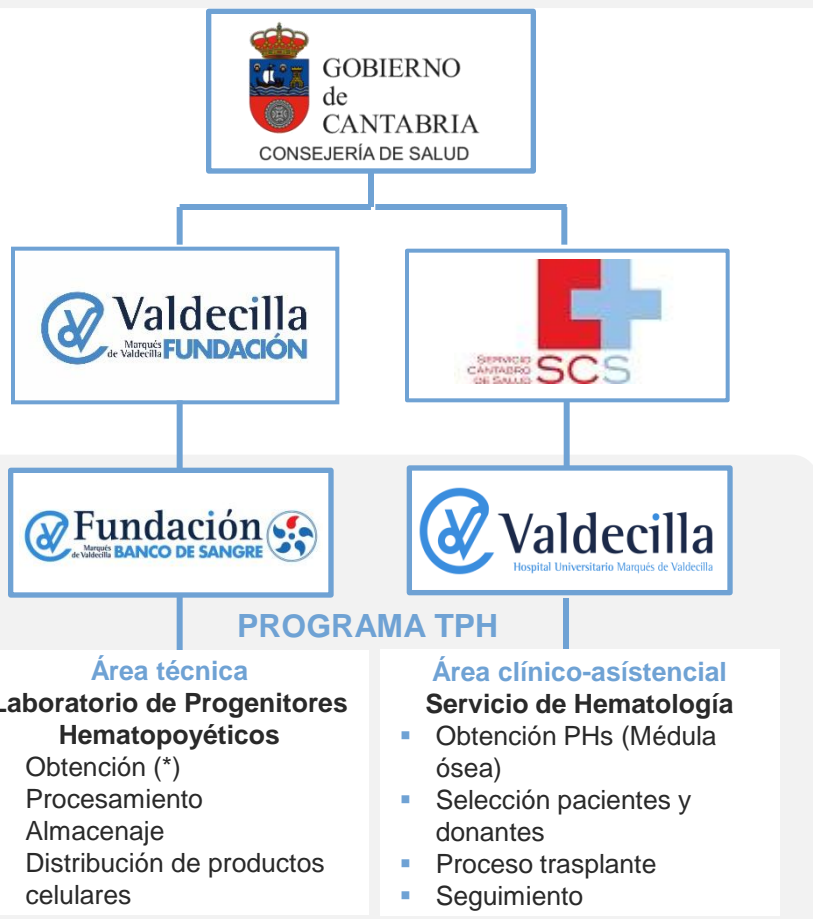


# ORGANIZACIÓN Y PROFESIONALES

## Estructura organizativa de TerAVal

Antecedentes: Creación y evolución

**TerAVal** empieza a desarrollarse inicialmente como una **Unidad de Terapia Celular** en el contexto de la colaboración entre el BSTC y el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) para el Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH), cuando en **2015** se propone una iniciativa para crear un **Área de Terapia Celular Avanzada**.



• El trasplante de médula ósea se inició en el HUMV en 1981, de forma coordinada entre lo que posteriormente se constituiría como el **Banco de Sangre y Tejidos** (1988) y el **Servicio de Hematología y Hemoterapia del HUMV**.

• En el año 2011 el Programa de TPH fue acreditado por la **Comisión JACIE** (*Joint Accreditation Committee for International Society for Cellular Therapy and European Society for Blood and Marrow Transplantation*) y designado como **CSUR** (*Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud*) por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, para la realización de **TPH en niños**.

• Con el objetivo de gestionar las **complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos** como infecciones virales, enfermedad de injerto contra huésped y recaídas, en 2015 se propone la **creación de un área de terapia celular** para abordar los tratamientos con inmunoterapias génicas e ingeniería celular. También se propone tratar los casos de leucemias, linfomas y mielomas que no responden a los tratamientos estándar.

• En 2017, se crea la sala blanca y progresivamente se van alcanzando distintos hitos que culminan en una Unidad de Producción coordinada con IDIVAL y el HUMV para conformar el Sistema de Terapias Avanzadas de Cantabria.

\* Nota: Desde mayo de 2021, la responsabilidad operativa de las aféresis (obtención de PHs de sangre periférica) pasa a ser del Servicio de Hematología.

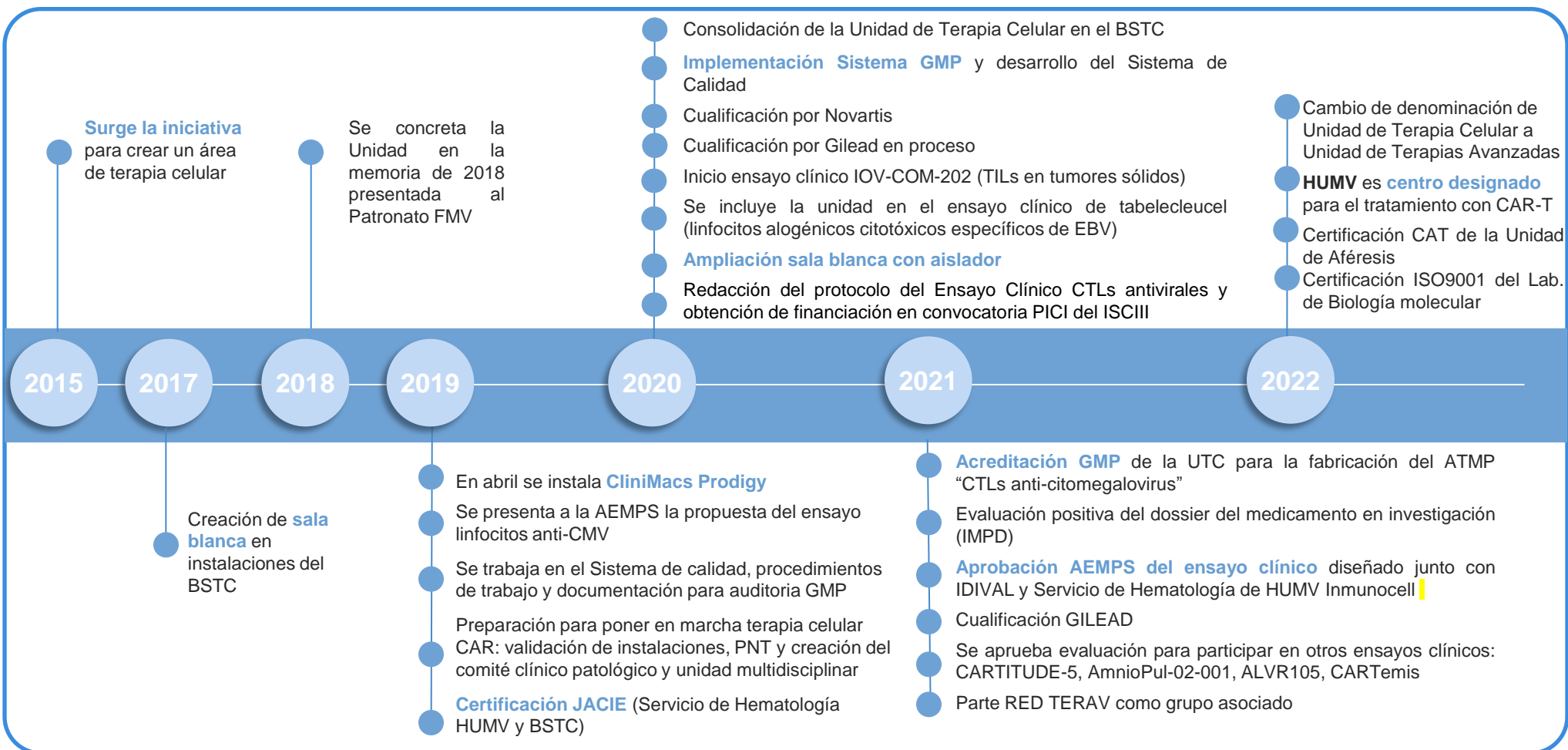


# ORGANIZACIÓN Y PROFESIONALES

## Estructura organizativa de TerAVal

Antecedentes: Creación y evolución

En estos últimos años, TerAVal ha mantenido un crecimiento continuado en su actividad y capacidades, dotándose de infraestructuras y servicios, lo que ha permitido alcanzar hitos importantes como la aprobación de un producto de Terapia Celular de producción propia y del ensayo clínico Inmunocell-CTMV-2019, diseñado y gestionado por IDIVAL y cuya ejecución se realiza en el HUMV y en otros hospitales nacionales.





El Sistema de Terapias Avanzadas de Cantabria (TerAVal) engloba la participación de distintas entidades que realizan funciones específicas para poder completar los procesos desarrollados en el área de Terapias Avanzadas. Esta red carece de entidad jurídica propia, estando las entidades relacionadas a través de distintos convenios o acuerdos. Adicionalmente, otras instituciones cántabras también tienen grupos de investigación que pueden ser potenciales colaboradores, impulsando un proyecto conjunto a nivel de comunidad en el área de Terapias Avanzadas.

## SISTEMA DE TERAPIAS AVANZADAS DE CANTABRIA

### NIVEL DE PRODUCCIÓN



#### UPTA

- Producción de ATMPs
- Criopreservación y/o recepción, almacenamiento y distribución de otros ATMPs

### NIVEL ASISTENCIAL



Tratamiento de pacientes en el contexto asistencial o de ensayo clínico. Se compone de la Unidad de Aféresis y de la Unidad Clínica.

### NIVEL DE INVESTIGACIÓN



Desarrolla, promueve y gestiona la investigación sanitaria realizada en el HUMV y en la Universidad de Cantabria. Impulsa y coordina la investigación básica, preclínica y clínica de Terapias Avanzadas



- **CONVENIO DE ENCARGO MEDIO PROPIO**
- Acuerdo de **delegación de funciones** con el Servicio de Farmacia.
- **Acuerdos técnicos de calidad** con distintos servicios.
- **Acuerdo de colaboración** BSTC-Hematología CPH y PTC

- **ACUERDO TÉCNICO DE CALIDAD** para la fabricación de linfocitos antivirales en el contexto del ensayo clínico.

Nota: A nivel de producción, adicionalmente a la actividad en ATMPs, la UPTA realiza el procesamiento de progenitores en el TPH.



Actualmente, los siguientes convenios establecen las condiciones de colaboración de las distintas entidades en el entorno Valdecilla en el ámbito de Terapias Avanzadas:

## FMV-IDIVAL

### CONVENIO FMV-IDIVAL

LA FMV e IDIVAL han firmado un convenio para ofrecer de manera conjunta, aunque cada entidad en su ámbito de experiencia, distintos **servicios a terceros** en el ámbito de Terapias Avanzadas. Se incluye el **diseño y ejecución de ensayos clínicos de fases precoces**, el **asesoramiento** en calidad y producción de ATMP y en el proceso regulatorio.

### ACUERDO TÉCNICO DE CALIDAD

FMV e IDIVAL disponen de un acuerdo técnico de calidad sobre la **fabricación** del medicamento ATMP PEI 21-222 (Linfocitos de memoria anti citomegalovirus (CMV)) en el contexto del ensayo clínico Inmunocell-CTMV-2019 (EudraCT: 2019-002311-26), así como para uso compasivo, si procede.

## FMV-HUMV

### CONVENIO ENCARGO MEDIO PROPIO

La Administración de la Comunidad Autónoma de Cantabria puede realizar encargos a la Fundación Marqués de Valdecilla, en el ámbito de actividad del BSTC, dada su **condición de medio propio** y servicio técnico. Cada año, se aprueban y publican las tarifas correspondientes.

### ACUERDOS TÉCNICOS DE CALIDAD

La UPTA tiene distintos acuerdos de prestación de servicios en el ámbito de control de calidad y de NCF:

- **Servicio de Medicina Preventiva:** condiciones de bioseguridad ambiental.
- **Servicio de Hematología:** viabilidad, caracterización inmunofenotípica mediante citometría de flujo del producto terminado.

### ACUERDO DE DELEGACIÓN DE FUNCIONES

El **Servicio de Farmacia** del HUMV delega en el **BSTC (FMV)** la **recepción y conservación** de los productos finales de terapia celular avanzada, incluyendo: productos comercializados, accesos expandidos o ensayos clínicos.

### PROTOCOLO DE COLABORACIÓN

El **Servicio de Hematología** y el **BSTC** tienen firmado un protocolo de colaboración para el procesamiento, conservación y suministro de células progenitoras hematopoyéticas y de productos de terapia celular, en el que se definen las funciones de cada uno. |



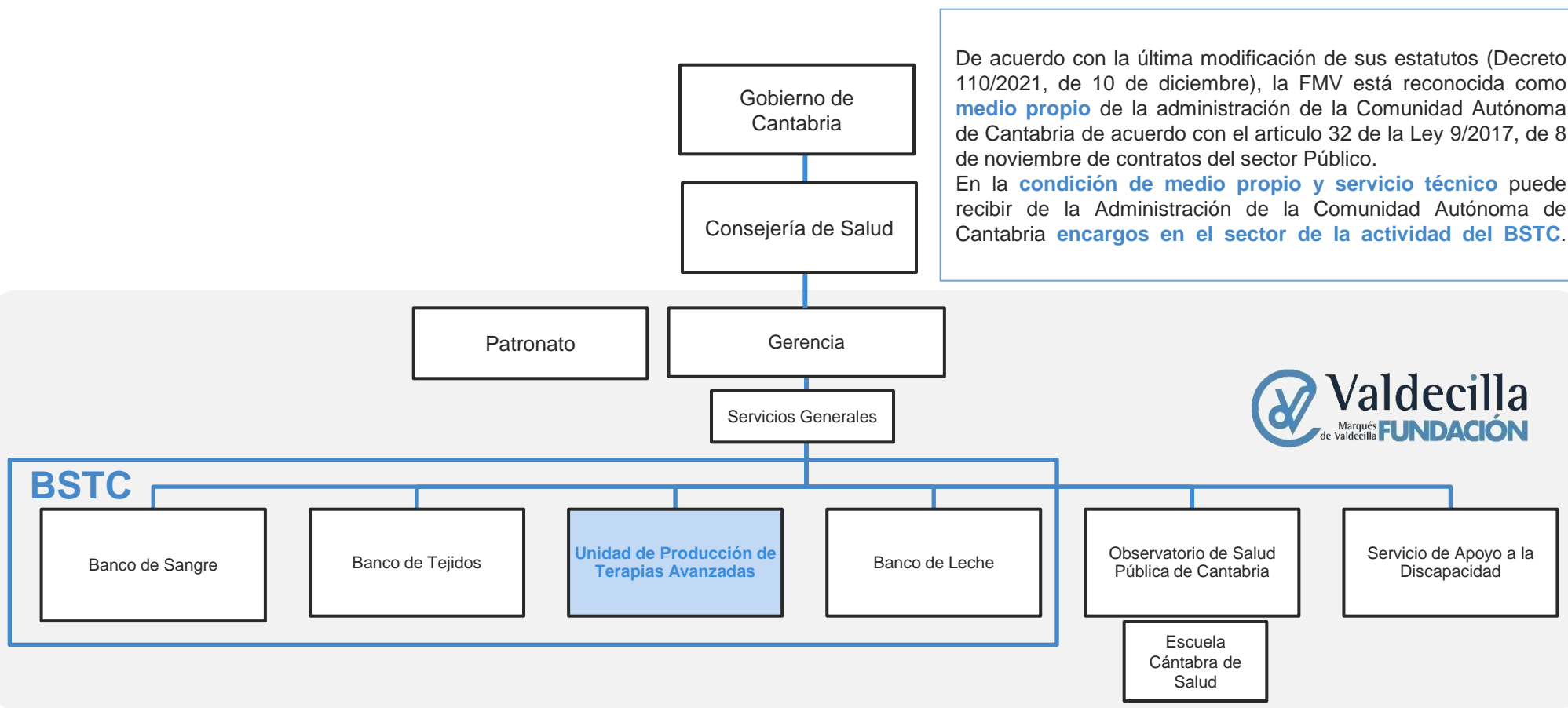


## ORGANIZACIÓN Y PROFESIONALES

### Estructura organizativa de TerAVal

#### Nivel de producción

La Fundación, denominada "**Fundación Marqués de Valdecilla, Medio Propio**" (FMV), es una organización privada de naturaleza fundacional perteneciente al sector público autonómico, sin ánimo de lucro y cuyo patrimonio se haya afectado, de modo duradero, a la realización de los fines de interés general propios de la institución. De acuerdo con los estatutos, además de órganos de gobierno (Patronato), la estructura organizativa de la FMV consta de órganos de dirección (el Gerente) y unidades de gestión, entre las cuales se encuentra actualmente la **Unidad de Producción de Terapias Avanzadas (UPTA)**. La UPTA, el Banco de Tejidos, el Banco de Sangre y el Banco de Leche son las unidades que conforman el **Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria (BSTC)**.



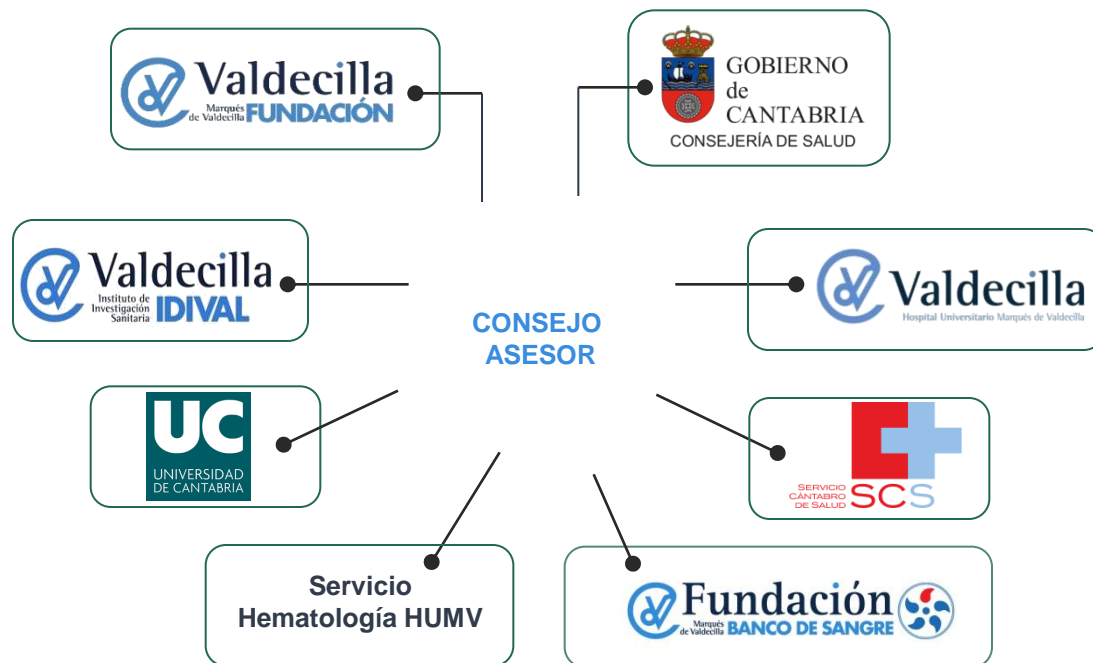


### FUNCIONES

- Facilitar la coordinación e impulsar el desarrollo de la Unidad mediante la toma de decisiones estratégicas.
- Realizar seguimiento y evaluación de las acciones y actividades previstas para el desarrollo de la Unidad.
- Analizar y hacer propuestas en los planes de la Unidad, especialmente en su estrategia.
- Proponer los objetivos anuales.
- Ser el órgano de participación de las distintas entidades involucradas.
- Impulsar nuevas colaboraciones y evaluación de su idoneidad.
- Proponer los objetivos científicos anuales a alcanzar y el plan de acción que los desarrolle.

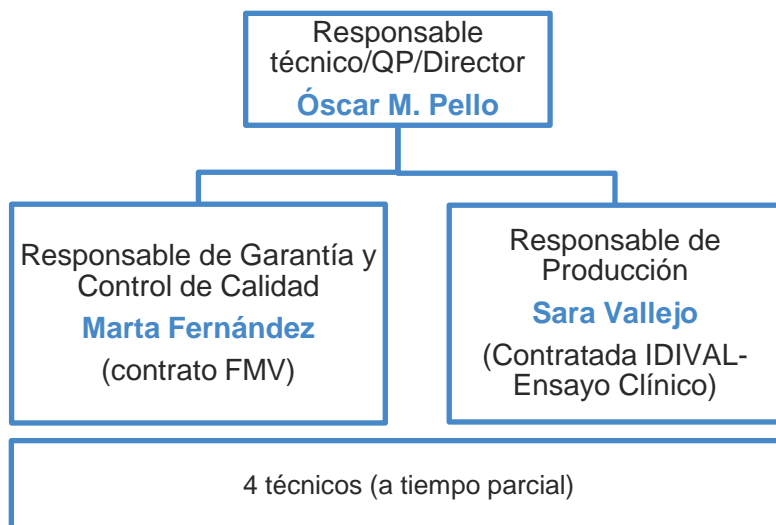
### OPERATIVA

Desde su constitución en 2018, se han mantenido reuniones de manera periódica.





Dentro de TerAVal, la UPTA realiza el proceso de producción de medicamentos de Terapias Avanzadas o, por delegación del Servicio de Farmacia del HUMV, funciones de recepción, conservación y distribución de los mismos. Esta unidad está formada por 7 personas, incluyendo al responsable técnico, los responsables de Garantía y Control de Calidad y Producción, además de 4 técnicos.



Se dispone de un **COMITÉ DE CALIDAD** formado por los responsables de Control de Calidad/Garantía de Calidad, Producción, responsable técnico/QP, en el que también participa, al menos, el director/a del BSTC.

#### Funciones:

- Toma de decisiones en materia de calidad.
- Garantiza el respeto y cumplimiento de las normas de calidad en las que se basa el sistema.

- El responsable del departamento de Control de Calidad realiza la gestión del Departamento de Garantía de Calidad.
- Los técnicos de la UPTA están cualificados para el procesamiento de PHs e ILDs y el mantenimiento de las instalaciones y equipos según normativa NCF. Dos técnicos están además cualificados para la fabricación de ATMPs.
- Las funciones específicas de cada puesto se encuentran detalladas en el correspondiente PNT PR-TC-05 "Requisitos y funciones del puesto".



Dentro de TerAVal, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desarrolla funciones clínico-asistenciales de los pacientes y a nivel de investigación en la ejecución de ensayos clínicos.

- El HUMV es uno de los 5 hospitales con mayor actividad en TPH complejo. Disponen de la acreditación JACIE junto con el BSTC de todo el proceso de TPH: aféresis, procesamiento y clínica.
- Es el Hospital público con mayor actividad extra-regional para TPH en la zona Norte (y por ello, según la ONT, el hospital público con mayor tasa de TPH/población).
- Es centro de referencia para La Rioja y Aragón.
- Desde junio de 2022, es **centro designado** para uso de los medicamentos **CAR-T**.
- En el ámbito de la investigación en Terapias Avanzadas, el Hospital participa en la **ejecución de ensayos clínicos**.

### Estructura organizativa





A nivel de investigación, las siguientes entidades tienen grupos de investigación con actividad en el ámbito de las Terapias Avanzadas o con potencial interés o capacidad de aplicar su conocimiento y *know-how* en este área.



IDIVAL es una organización privada de naturaleza fundacional perteneciente al sector público autonómico, sin ánimo de lucro. Su Patronato está conformado por representantes de la Consejería de Salud y de la Universidad de Cantabria. Está acreditado como Instituto de Investigación Sanitaria por el Instituto de Salud Carlos III desde 2015, siendo reacreditado en 2020.

Dentro del sistema de Terapias Avanzadas de Cantabria, IDIVAL canaliza las funciones relacionadas con investigación y gestión de ensayos clínicos.



El Hospital Virtual Valdecilla está constituido como una empresa pública del Gobierno de Cantabria con autonomía funcional y capacidad de gestión. Ofrece entrenamiento de alto rendimiento, consultoría docente e innovación y atracción de la innovación. Buscan incorporar tecnologías para impulsar simulaciones, mejorar la toma de decisiones y la experiencia del paciente.

Actualmente promueve la formación de profesionales en el uso y complicaciones de Terapias Avanzadas.



La Universidad de Cantabria (UC) es una universidad pública, caracterizada por la calidad investigadora y la competitividad universitaria, ocupando, respectivamente, el segundo y séptimo lugar a nivel nacional. Dispone de 5 institutos de investigación y 165 grupos de I+D+i, organizados en 32 departamentos.

La Universidad dispone de grupos que podrían ser potenciales participantes en el área de Terapias Avanzadas.



El Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC) es un centro mixto de titularidad compartida entre la Universidad de Cantabria (UC), el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Gobierno Regional a través de la Sociedad para el Desarrollo de Cantabria (SODERCAN).

El IBBTEC dispone de grupos que podrían ser potenciales participantes en el área de Terapias Avanzadas.



La sala de producción de la Unidad de Producción de Terapias Avanzadas (UPTA) se ubica en las instalaciones del Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria.

### HOSPITAL DE LA SANTA CRUZ DE LIENCRES

Barrio Las Mazas, nº 17 –  
Semisótano  
39120 Liencres (Cantabria)



Las instalaciones de la UPTA son áreas restringidas y de acceso controlado

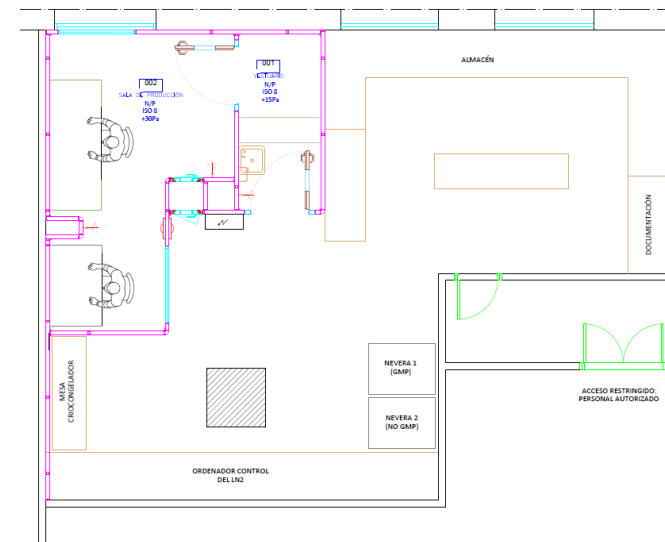
#### Zonas no clasificadas:

- Laboratorio
- Almacenamiento de materiales aprobados y documentación
- Instalación criogénica con 5 tanques de LN2 (3 líquido y 2 gas)

#### Zonas clasificadas (total 14,45 m<sup>2</sup>):

- Zona de producción (Sala 02), grado D con presión positiva, donde están instalados el equipo CliniMACS Prodigy (sistema cerrado), un aislador y una cabina de flujo laminar.
- Dispone de una esclusa o vestuario (Sala 01) para acceso de personal; una esclusa SAS para materiales y una esclusa SAS para salida de residuos.

Actualmente, se están ampliando las instalaciones para construir 3 despachos para el personal de la UPTA (Director, QA, QC). Está prevista la instalación de una nueva sala para la producción de células mesenquimales.



Sala blanca e instalaciones





La UPTA dispone de distintos recursos físicos propios o a través de convenios con el HUMV o empresas externas para el desarrollo de sus actividades de producción.

#### Producción ATMPs

En la UPTA:

- **Aislador grado A**

Manipulación, reconstitución o preparación de materiales y reactivos en abierto.

- **Equipo de separación CliniMACs Prodigy de Miltenyi**

Plataforma de aislamiento celular que permite la activación y expansión de las células, asegurando un sistema cerrado aséptico.



Tiene instalados programas específicos de los procesos ATMP con condiciones predeterminadas y monitorización automatizada en continuo durante todo el procesamiento.

- **Sellador de bolsas Fresenius COMPOSEAL**

En otras unidades

- **Contador celular Abbot EMERALD-22**
- **Conector de tubos estéril Terumo TSCD II**
- **Cámara de 4°C**
- **Congelador de -80°C**

#### Producción PHs LDs, tejidos

En la UPTA (sala producción grado D)

- **Cabina de seguridad biológica Faster Coulter BH-EN2006**
- **Centrífuga rotina** (hasta 15000 rpm y tiene control de temperatura)

Localización:

Laboratorio de Criobiología y Terapia Celular

- **Congelador biológico CM2000** (hasta -120°C)



#### Control de calidad

En la UPTA:

- **Contador de partículas HHPC2+**
- **Muestreador SAS SuperISO 100**
- **Estufa placas 22,5°C**
- **Estufa placas 32,5°C**
- **Termómetros higrómetros**

Localización:

Servicio de Citometría (Hematología HUMV)

- **Citómetro de flujo**

Medicina preventiva HUMV

- **Contador de partículas HHPC2+**
- **Air Ideal 3PTM**

Laboratorio externo

- **BacT/Alert**



A **NIVEL DE PRODUCCIÓN** se cuenta con distintas estructuras de apoyo que participan como proveedores de materia prima o en el control de calidad, con impacto en las NCF en el contexto de TPH y en la producción de ATMPs. A tal efecto, están establecidos los correspondientes acuerdos técnicos de calidad. Concretamente, con el HUMV, la UPTA, como área perteneciente al BSTC, ha establecido un convenio “encargo a medio propio”. En el caso de las determinaciones externalizadas, también están firmados los correspondientes acuerdos técnicos de calidad.

Entidad	Material suministrado
BSTC	Material biológico de partida: leucoaféresis y linfoaféresis (Acreditación JACIE-CAT-ONT)

Entidad	Ensayo realizado
<b>HUMV</b> Unidad de Citometría, del Servicio de Hematología	Viabilidad, caracterización fenotípica, cuantificación
<b>HUMV</b> Servicio de Microbiología	Controles microbiológicos y esterilidad
<b>HUMV</b> Servicio de Medicina Preventiva	Controles ambientales de las instalaciones de la UPTA

Entidad	Ensayo realizado
Laboratorio externo	Test de esterilidad BacT/Alert y endotoxinas





## RECURSOS Y CAPACIDADES

Infraestructuras, recursos físicos y estructuras de apoyo

Adicionalmente a la sala de producción, existen otras infraestructuras en el HUMV donde se realizan distintas partes de los procesos desarrollados en el Área de Terapias Avanzadas.

### ACTIVIDAD

- Donación de sangre.
- Aféresis terapéutica y obtención de progenitores hematopoyéticos y otras poblaciones celulares por aféresis.

### UBICACIÓN

**HOSPITAL UNIVERSITARIO  
MARQUÉS DE VALDECILLA  
UNIDAD DE AFÉRESIS**

Avenida de Valdecilla s/n. – **Pabellón 20.**  
Santander

Infusión a los pacientes

**HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS  
DE VALDECILLA  
UNIDAD CLÍNICA:** Área hospitalización:

**Planta 10**  
**Unidad de ensayos clínicos**

- Aunque estaba situada en el HUMV, la unidad de aféresis había sido responsabilidad del BSTC hasta que en mayo de 2021, la **Unidad de Aféresis Terapéutica** fue transferida al **Servicio de Hematología del HUMV**, que adquiere la responsabilidad operativa.

A **NIVEL DE INVESTIGACIÓN, IDIVAL**, dentro de la Unidad Central de apoyo a la investigación, ha creado e impulsado el Área de Ensayos clínicos, que comprende la Agencia de Ensayos Clínicos y la Unidad de Ensayos Clínicos, ésta última dependiente del Servicio de Farmacología Clínica de HUMV.



**ÁREA DE ENSAYOS CLÍNICOS**

**Servicio de Farmacología Clínica**

depende

**AGENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS**

- Apoyo metodológico y científico. Soporte en la gestión de ensayos clínicos.
- Apoyo técnico al Comité de ética de la Investigación con medicamentos en Cantabria (Ceim).

**UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS**

- Ejecución de ensayos clínicos.

**INFRAESTRUCTURAS Y RECURSOS FÍSICOS**

- Espacios diseñados ad hoc, adaptados en 2013 y ampliados en 2022 (total superficie útil: 250 m<sup>2</sup>, pabellón 15, planta 0 y 2<sup>a</sup>).
- Capacidad para simultanear 18 Ensayos en fase I.
- Despacho para visita de pacientes, 3 salas de monitorización, 3 consultas médicas.
- 6 camas con monitorización intensiva y 15 butacas de monitorización.
- Carro para atención de situaciones de emergencia.
- Sistema de suplencia de energía eléctrica.
- Acceso a equipamiento para NGS (Next Generation Sequencing).
- Acceso a equipamiento para Inmunohistoquímica.
- Equipos de PCR.
- Equipos de cromatografía.
- Equipamiento general: 2 centrifugas refrigeradas, 4 neveras de medicación, 2 congeladores -80°C, 1 congelador -20°, 9 sondas de temperatura calibradas para control electrónico de T<sup>3</sup>/relojes sincronizados por GPS para estudios farmacocinéticos.
- Ordenadores.
- Sistema informático específico de gestión de ensayos clínicos (Clinical Trials System Management) integrada en la red informática del HUMV y acceso a la Historia Clínica Electrónica.

Las entidades de TerAVal participan en plataformas o redes nacionales y están estableciendo colaboraciones con entidades externas.

### PLATAFORMAS, REDES NACIONALES O GRUPOS DE TRABAJO

La **UPTA-Servicio de Hematología** forma parte como grupo asociado



La red TERAV es una de las Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS) de Instituto de Investigación Carlos III. Formada por 32 grupos de investigación con un objetivo de investigación común, concreto y alcanzable en el ámbito de las Terapias Avanzadas, contó con un presupuesto inicial de 5.9 millones de euros. Además hay otros 10 grupos asociados, entre los que se encuentra la UPTA-Servicio de Hematología.

**IDIVAL**, a través del Área de Ensayos Clínicos forma parte de



Estructura en red de apoyo a la investigación clínica independiente/académica, proporcionando soporte científico-técnico.

- Compuesta por 34 unidades de investigación distribuidas en 14 comunidades autónomas, encargadas de dar soporte a centros hospitalarios de todo el SNS.
- Coordinada desde el Hospital Universitario la Paz.
- Promovida por el Instituto de Salud Carlos III.

El personal de la **UPTA** participa además en distintos grupos de trabajo/programas:



Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular, en el Grupo de Terapias Avanzadas TA/CAR-T



Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer



JACIE Accreditation Group



EBMT Trainee Group



PROGRAMA INTERTERRITORIAL DEL CORDÓN UMBILICAL



### ACREDITACIONES EN CALIDAD

#### JACIE-CAT-ONT

- Los estándares FACT-JACIE son estándares internacionales para la recolección, procesamiento y administración de productos hematopoyéticos de terapia celular. Desde la octava edición, requieren la implementación de normativa NCF.
- En España, existe la acreditación JACIE-CAT-ONT, para todo el proceso del trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Se obtiene la reacreditación en 2019 de forma conjunta entre BSTC-Servicio de Hematología del HUMV, siendo el único hospital de la zona norte con certificación JACIE para las 3 partes del proceso: aféresis, procesamiento y clínica.

#### Certificado de Cumplimiento NCF

- La UPTA dispone del Certificado de cumplimiento NCF (**ES/1671/21**), obtenido en noviembre de 2021 para la fabricación aséptica de ATMPs para investigación clínica (CTLs antivirales anti-CMV).

#### Informes autorización para CAR-T

- En el contexto de la colaboración entre la Unidad Clínica de Terapias Avanzadas del HUMV y la UPTA, como centro designado para tratamiento CAR-T, se dispone de la cualificación vigente de las farmacéuticas **Novartis, Kite-Gilead y Janssen**, que han inspeccionado la actividad realizada y han emitido los correspondientes informes de autorización como proveedores de leucoaféresis para la producción de CAR-T.

#### OTRAS CERTIFICACIONES

- La UPTA está integrada dentro de la organización, funcionamiento y pautas del Sistema de Gestión de Calidad y Medioambiente del BSTC, certificado de acuerdo a las Normas:
- **UNE-EN-ISO 9001:2015** (Sistema de Gestión de la Calidad).
  - **UNE-EN ISO 14001:2015** (Sistemas de Gestión ambiental).

Actualmente TerAVal desarrolla su actividad en **4 ejes principales**. Adicionalmente a la participación de la UPTA en el Programa de Trasplante Hematopoyético, estas actividades se enmarcan en **3 grandes líneas** terapéuticas: **linfocitos antivirales** y **terapia antineoplásica** (CAR-T y linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) y **células mesenquimales** (esta última, en desarrollo).

### A NIVEL ASISTENCIAL



Procesamiento de PH e  
ILDs

Programa de Trasplante  
de Progenitores  
Hematopoyéticos



HUMV-UPTA como centro de  
referencia para el tratamiento  
con Terapias Avanzadas

Tratamiento con terapia CAR-  
T commercial (Yescarta,  
Kymriah)

### A NIVEL DE INVESTIGACIÓN



Investigación y  
fabricación de ATMP  
propios

Producción de CTLs  
antivirales anti-CMV en el  
contexto del ensayo clínico  
(EC)



Ensayos clínicos de  
promotores y fabricantes  
externos

La UPTA actúa como centro  
para la recepción, almacenaje  
y suministro de productos  
basados en **distintos tipos  
celulares: CTLs antivirales,  
CAR-T, TILs, células  
mesenquimales**

PH: Progenitores hematopoyéticos  
ILDs: Linfocitos de donante



Procesamiento de PH  
e ILDs



HUMV-UPTA como centro de  
referencia para el tratamiento  
de Terapias Avanzadas

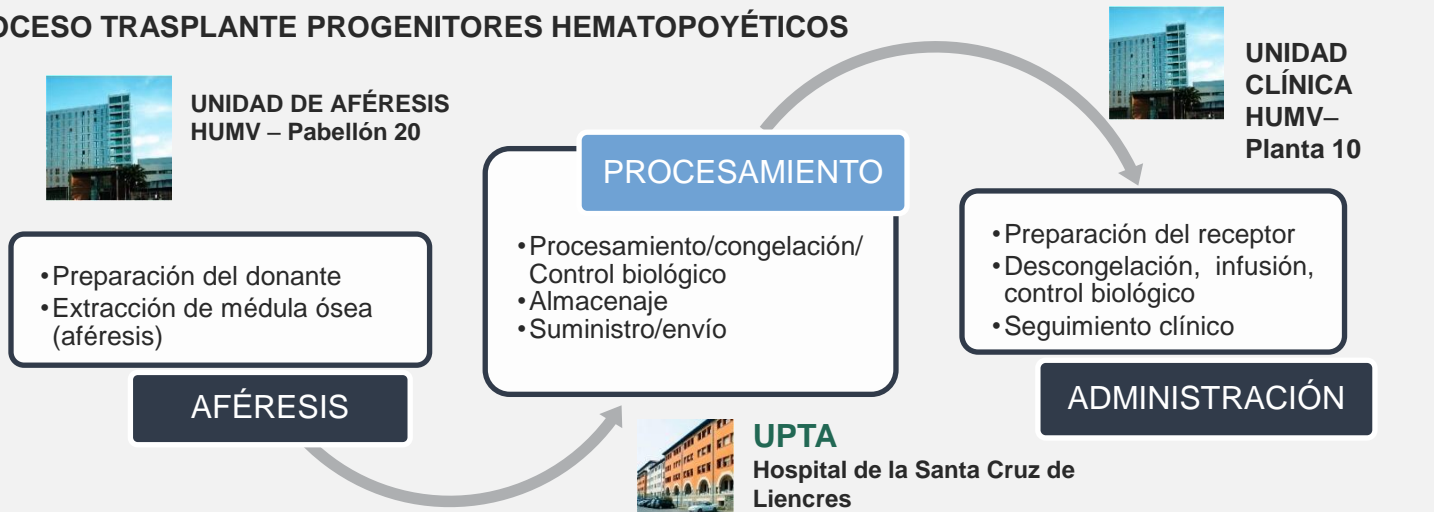


Investigación y fabricación  
de ATMP propios



Ensayos clínicos de  
promotores y fabricantes  
externos

## PROCESO TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS



- La UPTA incluye el área de **procesamiento**, **almacenaje** y **distribución de PHs e ILDs** en el contexto del programa de TPH junto con el Servicio de Hematología del HUMV.
- El/la directora/a del BSTC asume las funciones de Director médico de esta área, siendo el Director/responsable técnico de la UPTA el responsable directo del área.
- Toda la actividad relacionada con el TPH se ha adaptado a la normativa GMP en los últimos meses.
- En 2021, se aumentó la actividad desarrollada en el programa TPH al asumir, entre otras funciones, la recepción en la UPTA de todos los PHs de donantes no-emparentados recibidos desde otras instituciones hospitalarias. Ese año, se realizaron 100 procesamientos de PHs para trasplante.



Procesamiento de PH e  
ILDs



**HUMV-UPTA como centro de  
referencia para el tratamiento  
de Terapias Avanzadas**



Investigación y fabricación  
de ATMP propios



Ensayos clínicos de  
promotores y fabricantes  
externos

Desde junio de 2022, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla pertenece a la red de **centros designados** para el uso de los medicamentos **CAR-T para el tratamiento de pacientes adultos** con:

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) B refractaria
- Linfoma difuso de células grandes B recidivante o refractario (LBDCG).
- Linfoma recurrente o refractario de células de manto (LCM).
- Mieloma múltiple en recaída y refractario (MM).

En el norte de España, otro centro designado para el uso de medicamentos CAR-T es el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, para pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, (LLA).

Son centros asistenciales adicionales en el norte de España:

- Hospital Universitario Donostia en LBDCG, LCM y MM y en LLA en >18 años.
- Complejo Hospitalario Universitario A Coruña en LBDCG, LCM y MM y en LLA en >18 años.
- Hospital Universitario Central de Asturias en LBDCG, LCM y MM y en LLA en >18 años.

**ACTIVIDAD**

- Se han tratado un total de 25 pacientes, a nivel asistencial y en el contexto de ensayos clínicos.

Empresa farmacéutica	Terapia CAR-T	Funciones UPTA
Novartis	Kymriah	Criopreservación ILDs Recepción, almacenaje y distribución del producto.
Kite-Gilead	Yescarta	Recepción, almacenaje y distribución del producto.



Procesamiento de PH e  
ILDs



HUMV-UPTA como centro de  
referencia para el tratamiento  
de Terapias Avanzadas



Investigación y fabricación  
de ATMP propios



Ensayos clínicos de  
promotores y fabricantes  
externos

A nivel de investigación y de fabricación de ATMP propios, actualmente se está realizando el ensayo clínico con CTL anti-CMV, liderado por el grupo de investigación del Dr. Enrique Ocio. Para la parte preclínica, se ha realizado una colaboración con el grupo de investigación dirigido por el Dr. Marcos López Hoyos.

Ensayo clínico	Tipo celular	EudraCT	Promotor	Año	Participación UPTA
<p><b>Inmunocell-CTMV-2019</b></p> <p>Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico familiar HLA idéntico con inmunoterapia celular adoptiva en pacientes sin profilaxis específica disponible.</p>	CTLs anti-CMV	2019-002311-26 (ICI20/00033)	IDIVAL	2021	<b>Fabricación</b> , almacenaje y suministro del producto.

### ORGANIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

En el ensayo participan 3 entidades de manera coordinada:

- **UPTA:** Producción celular.
- **HUMV: Servicio de Hematología y Unidad de Ensayos Clínicos** (unidad mixta HUMV/IDIVAL): Manejo clínico de los pacientes.
- **IDIVAL:** Gestión del ensayo clínico y Unidad de Ensayos Clínicos.

**Financiación:** ISCIII (593.162,81 €)

### ESTADO ACTUAL DEL ENSAYO

- Se han fabricado **2 lotes** y se han tratado **2 pacientes**.

#### \*Modificaciones solicitadas

Inicialmente, el ensayo estaba dirigido a pacientes con trasplante haploidéntico. En 2021, se emitió una resolución de financiación de letermovir por parte de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia para el mismo grupo de pacientes. Por ese motivo, se solicitó una modificación del ensayo para evaluar la prevención de la infección por CMV en pacientes sometidos a TPH alogénico familiar que no sean candidatos a recibir letermovir según las indicaciones de financiación actuales.

Se han incorporado al ensayo clínico el **Hospital Central de Asturias** y el **Hospital Universitario de Salamanca**.





Procesamiento de PH e  
ILDs



HUMV-UPTA como centro de  
referencia para el tratamiento  
de Terapias Avanzadas



Investigación y fabricación  
de ATMP propios



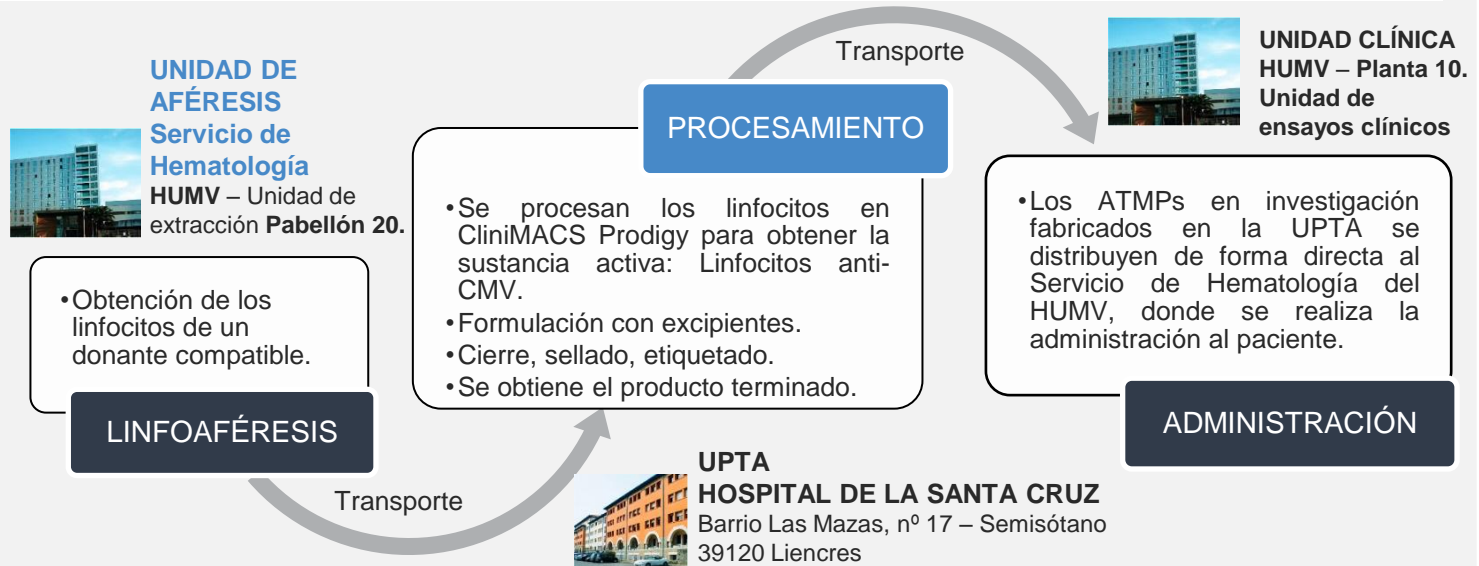
Ensayos clínicos de  
promotores y fabricantes  
externos

## PROCESO DE FABRICACIÓN DE ATMPs

La fabricación de ATMP en investigación va asociada a un ensayo clínico, en este caso [Inmunocell-CTMV-2019](#). La fabricación de ATMPs de terapia celular se realiza de forma completa en la UPTA, desde la recepción del material biológico de partida del donante hasta la obtención del Producto Terminado.

### Características del medicamento

- PEI: 21-222 (12/2021)
- Linfocitos T diferenciados alogénicos de sangre periférica, no expandidos, estimulados con antígenos CMV pp65 (citomegalovirus) y seleccionados con anti-IFN gamma.



Todos los puntos del proceso tienen establecidos los correspondientes controles de calidad y, cuando corresponde, controles en proceso. El proceso desde la linfocaféresis hasta la administración dura 24 h.



Procesamiento de PH e  
ILDs



HUMV-UPTA como centro de  
referencia para el tratamiento  
de Terapias Avanzadas



Investigación y fabricación  
de ATMP propios



Ensayos clínicos de  
promotores y fabricantes  
externos

En base al **acuerdo de delegación de funciones** por parte del **Servicio de Farmacia** del HUMV, la UPTA participa en distintos ensayos clínicos, actuando como centro para la recepción, almacenaje y suministro de productos de terapia avanzada, principalmente junto al Servicio de Hematología, que realiza la actividad asistencial a los pacientes en el marco del ensayo clínico.

Ensayo clínico	Tipo celular	NCT	UNIDAD CLÍNICA Servicio	Promotor	Año	Participación de la UPTA
Study to Evaluate Viralym-M (ALVR105) for the Treatment of Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis (HC).	CTLs antivirales (anti-BKV)	NCT04390113	HEMATOLOGÍA	Allovir (estudio internacional)	2021	Centro para la recepción, almacenaje y suministro de productos de terapia celular avanzada.
Study of Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed by Cilta-cel, a CAR-T Therapy Directed Against BCMA Versus VRd Followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma for Whom ASCT is Not Planned as Initial Therapy ( <b>CARTITUDE-5</b> ).	CAR-T	NCT04923893	HEMATOLOGÍA	Janssen (estudio internacional)	2021	
Anti-BCMA CAR-T cells for the treatment of multiple myeloma patients in relapse after allogeneic transplantation: EGFR expression as a mechanism to control CAR-T derived complication. ( <b>CARTemis</b> ).	CAR-T		HEMATOLOGÍA	Hospital Virgen del Rocío de Sevilla (estudio nacional CAR-T académico)	2021	



Procesamiento de PH e  
ILDs



HUMV-UPTA como centro de  
referencia para el tratamiento  
de Terapias Avanzadas



Investigación y fabricación  
de ATMP propios



Ensayos clínicos de  
promotores y fabricantes  
externos

Ensayo clínico	Tipo celular	NCT	UNIDAD CLÍNICA Servicio	Promotor	Año	Participación de la UPTA
A Study of Cell Therapy in COVID-19 Subjects With Acute Kidney Injury Who Are Receiving Renal Replacement Therapy ( <b>AmnioPul-02-001</b> ).	Células mesenquimales	NCT04445220	HEMATOLOGÍA	Sentien Biotechnologies, Inc	2021	Centro para la recepción, almacenaje y suministro de productos de terapia celular avanzada.
Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors ( <b>IOV-COM-202</b> ).	TILs	NCT03645928	ONCOLOGÍA	Iovance Biotherapeutics	2020	
Tabelecleucel for Solid Organ or allogenic hematopoietic cell trasplant participants with Epstein-Barr Virus-Associated Post-Trasplant Lymphoproliferative Disease (EBV+PTLD) After Failure of Rituximab or Tiruximab and Chemotherapy ( <b>ALLELE STUDY, ATA129-EBV-302</b> ).	CTLs antivirales (anti-EBV)	NCT03394365	HEMATOLOGÍA	Atara Biotherapeutics (estudio internacional)	2020	
Randomized, open-label, multi-center phase III trial comparing tisagenlecleucel to standard of care in adult participants with relapsed or refractory follicular lymphoma	CAR-T	CCTL019E230 1	HEMATOLOGÍA	Novartis	2023	

Dentro de las 3 grandes líneas terapéuticas, adicionalmente a las actividades que se llevan a cabo actualmente en la UPTA y los EC en los que se participa a través de IDIVAL, se están explorando posibles nuevos proyectos con Servicios del HUMV y otros promotores.

## PROYECTOS A DESARROLLAR

### LINFOCITOS ANTIVIRALES

En base a la experiencia previa, se plantea ampliar la línea de linfocitos antivirales mediante la producción de linfocitos específicos para otros virus como BKV, EBV, VRS, AdV, para el tratamiento tras el trasplante. Se ha iniciado el contacto con el **Servicio de Nefrología** y se plantean posibles colaboraciones con los **Servicios de Infecciosas y Neumología**.

### TERAPIA ANTINEOPLÁSICA/ OTRAS TERAPIAS CAR

#### Servicio de Hematología

- iNKTs para AML (leucemia mieloide aguda).

**Ensayos clínicos promovidos por la industria.** Se han realizado 3 *feasibilites*:

- CAR en linfoma, CAR alogénico, CAR leucemia linfática crónica.

#### Servicios de Inmunología/Reumatología

- Ensayo clínico en lupus eritematoso diseminado con CAR-T.
- Ensayo clínico independiente CAR-T (posible colaboración con Hospital Clínic de Barcelona).

### CÉLULAS MESENQUIMALES

#### Servicio de Traumatología-Ortopedia

- Mesenquimales autólogas desde médula ósea para el tratamiento de osteoartritis en la articulación de cadera (coxartrosis).

#### Servicio de Cirugía Plástica

- Mesenquimales para bioimpresión de cartílago/ colgajos de piel mediante el desarrollo de una tesis doctoral "Vascularización axial de tejido cartilaginoso obtenido por bioimpresión 3D como colgajo prelamado y transferencia del mismo en modelo porcino.
- Uso de MSC en úlceras cutáneas en pacientes con isquemia de MII no subsidiarios de cirugía.

## ÁREA DE ACTIVIDAD



Investigación y fabricación de ATMP propios



Ensayos clínicos de promotores y fabricantes externos



Investigación y fabricación de ATMP propios



Ensayos clínicos de promotores y fabricantes externos



Investigación y fabricación de ATMP propios



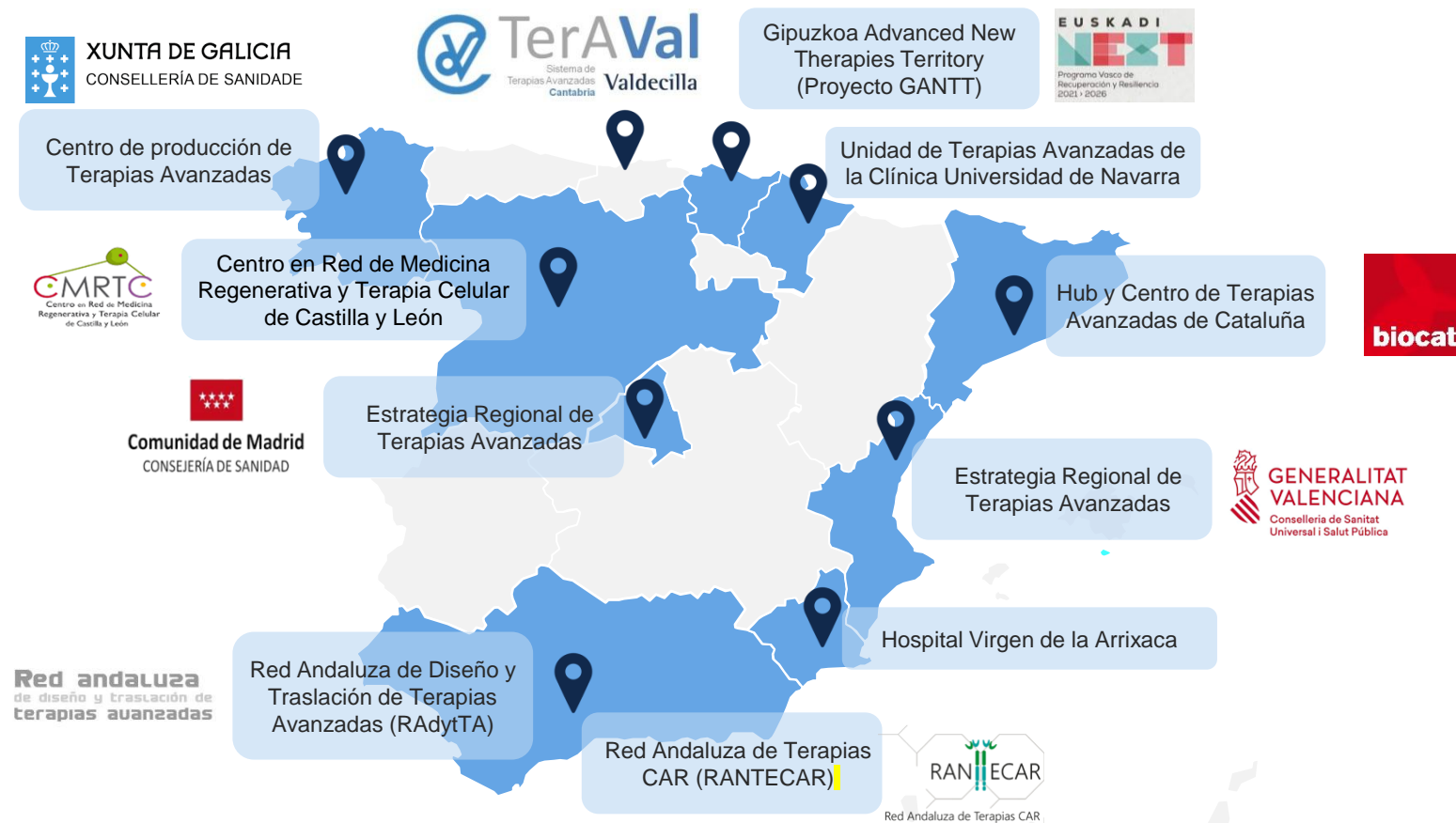
Ensayos clínicos de promotores y fabricantes externos

En todas las líneas, se desarrollará una línea de monitorización, que lleva asociada la creación de un registro y un biobanco de muestras de pacientes en tratamiento para poder realizar proyectos de investigación. En el caso de las terapias CAR, ya se ha iniciado entre los Servicios de Hematología e Inmunología.

# INICIATIVAS REGIONALES EN TERAPIAS AVANZADAS

## Mapa general de estrategias e iniciativas regionales

Durante la última década, se han impulsado en las Comunidades Autónomas diferentes Estrategias e iniciativas singulares en el ámbito de las Terapias Avanzadas





TerAVal

Sistema de  
Terapias Avanzadas  
Cantabria

Valdecilla