

El 23 d'abril del 2025, Dia Nacional de la FQ

Els assajos clínics de teràpia gènica s'escriuen ja amb l'E d'Esperança

Amb motiu del Dia Nacional de la Fibrosi Quística que celebrem el quart dimecres d'abril, hem volgut, a través del contacte i la col·laboració amb els doctors Almudena Felipe i Antonio Álvarez de la Unitat de FQ de l'Hospital de la Vall d'Hebron, fer un repàs dels últims assajos clínics en ple desenvolupament. No deixa de ser un esdeveniment casual, però que ens omple d'optimisme i de satisfacció, el fet que just aquest Dia Nacional de la FQ un pacient de la Unitat de FQ de l'Hospital de la Vall d'Hebron comenci el tractament amb teràpia gènica de DNA en un dels assajos clínics amb major expectativa.

Com sabeu familiars, afectats i col·laboradors, aquests treballs que avancen en diferents fases a nivell internacional i en els quals col·laboren amb la incorporació d'afectats alguns dels nostres centres més avançats i prestigiosos, marquen d'algun mode la punta de llança dels treballs de recerca que dictaran el futur de la malaltia. Es tracta de col·laboracions molt precises i regulades entre la indústria farmacèutica, l'Administració, els professionals sanitaris i els propis afectats en les seves diverses mutacions, que il·luminen el que després seran els fàrmacs que garantiran els avenços en l'eliminació dels efectes i de les causes de la malaltia, en el llarg camí cap a la curació definitiva.

Fins ara, els assajos clínics que s'han vingut desenvolupant i que, en part, encara es mantenen, tractaven de resoldre diverses afectacions comunes en els malalts de FQ (infeccions pulmonars cròniques per pseudomonas, per Aspergillus, bronquièctasis, etc) o bé desenvolupar fàrmacs moduladors que intervinguessin sobre algunes mutacions comunes que han donat, després de les seves garanties de seguretat, enormes avantatges a una gran part dels malalts de FQ que s'han pogut beneficiar de la seva comercialització. Ens estem referint, com ja és conegut, als moduladors de

La Unitat de FQ de la Vall d'Hebron s'instal·la a la cima dels centres de recerca sobre la Fibrosi Quística

amb el suport de:



Ajuntament de L'Hospitalet



El Dr Antonio Álvarez

El suport econòmic d'alguns socis de l'ACFQ suposa un enorme ajut per la coordinació dels assajos clínics

la proteïna CFTR que intervenen directament sobre les causes de la FQ per a una part important de les mutacions que sofreixen molts afectats (Kalydeco, Orkambi, Symkevi i Kaftrio).

La idea de la trobada amb els doctors de la Unitat de l'Hospital de la Vall d'Hebron per celebrar amb tots el Dia Nacional, no sols era fer un repàs actualitzat del volum d'assajos, sinó posar de manifest el treball capdavanter de la Unitat de FQ catalana en el registre d'instituts col·laboradors a nivell mundial i la intensitat del reclutament de malalts que es poden beneficiar d'aquests assajos i dels successius usos compassius en la fase prèvia fins a la seva autorització.

I posar en relleu també un altre factor que resulta decisiu, com és el suport de finançament que la nostra Associació Catalana de FQ ofereix als investigadors, en aquest cas la Dra. Felipe, per a intensificar la seva labor centrada en la coordinació dels assajos clínics i el reclutament d'afectats. Per això, en la llarga conversa que vam tenir per a confeccionar la present càpsula, estava també José Palacios, un soci col·laborador de l'entitat que s'ha destacat per la seva encomiable labor d'ajuda econòmica dirigida essencialment a la coordinació dels assajos clínics a l'Hospital de la Vall d'Hebron, al costat del president Paco García i de l'antic president Celestino Raya.

El rànquing actual dels nou assajos clínics sobre els quals s'està treballant en el moment present, té a veure amb les teràpies antiinflamatories (dos assajos clínics ja acabats amb 6 o 7 pacients de la Unitat de FQ de l'Hospital de la Vall d'Hebron com a únic centre en tot l'Estat) i un altre sobre fagos contra els processos infecciosos per pseudomonas, la segona fase dels quals començarà previsiblement abans que finalitzi l'any, amb dos centres en tot l'Estat en aquesta primera fase (Múrcia i Vall d'Hebron) i un reclutament d'11 pacients efectius de 25 seleccionats i amb la possibilitat de ser ampliat en la nova fase amb més pacients a més dels 11 inicials (i també amb la participació de nous centres, probablement).

Està també en marxa un tercer gran grup d'assajos clínics de moduladors com el del Kaftrio per a pacients amb mutació no Delta 508 que segueix el seu curs en fase d'extensió i que previsiblement permetrà prescriure Kaftrio per a totes les mutacions amb excepció de les de classe 1, sempre que acabi aprovant-lo, com ja és previsible, la EMA i l'agència americana. En aquest assaig també estan reclutats altres 11 pacients de la Unitat que tenien 16 mutacions concretes. L'interessant d'aquest assaig és la recomanació de la EMA d'usar el fàrmac, d'acord amb els assajos in vitro que ja s'havien fet anteriorment, no sols per a les 16 mutacions, i això és la primera vegada que ocorre. Per a dir-ho ràpid i bé: hi haurà més afectats de FQ que es beneficiaran en el futur immediat de nous tractaments amb Kaftrio.



Els doctors mentre ens explicaven la relació dels assajos clínics

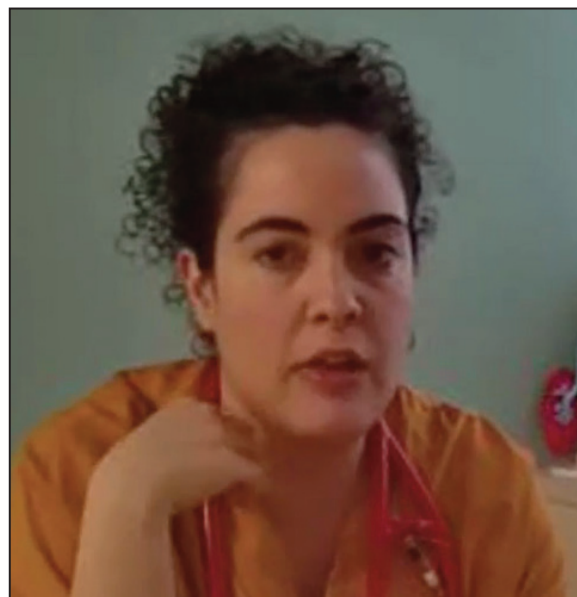
Això vol dir en el moment actual, que encara hi ha entre un 10 i un 13% d'afectats, tots aquells amb mutacions de classe 1, que no es podran beneficiar dels nous moduladors ni tan sols després d'aquest últim assaig en fase d'extensió. Teníem al voltant d'un 25%-30% de malalts sense el benefici del Kaftrio. Ara, amb els resultats d'aquest assaig, hi haurà entorn del 10%.

El registre de pacients de FQ a Espanya estava l'any 2021 en els 2658. És probable que amb les xifres del 2025 a penes s'arribi als 3.000, dels quals uns 600 estan a Catalunya. D'aquests 600, entre 60 i 80 són els malalts que en l'actualitat no podran beneficiar-se dels nous moduladors. Per això, els assajos clínics mantenen la seva vigència i d'aquí la importància de no baixar la guàrdia perquè aquests 60 o 80 malalts que tenim molt a prop, es mereixen tota l'atenció de la societat.

I encara ens queda un altre assaig clínic, el que coneixem com a assaig de organoides on la Unitat de la Vall d'Hebron és la unitat de referència per a rebre pacients de fora de Barcelona. S'han inclòs 8 pacients i 5 han estat de fora de la Unitat. Falten només 2 o 3 visites per a acabar aquest assaig i ja s'ha sol·licitat, als quals han respost bé a aquest de la triple teràpia, si algun vol mantenir aquest tractament un temps més fos d'aquest. Com a novetat d'última hora, la Unitat de la Vall d'Hebron ja ha proposat la inclusió de 3 pacients per a l'establiment de l'ús compassiu que suposa especialment un tràmit burocràtic bastant complex, però que caldrà agilitzar perquè es beneficiïn aquests pacients al més aviat possible.

Per cert que és molt destacable ressaltar que els 5 pacients de fora de la Unitat, és a dir de la resta de l'Estat, que s'han pogut beneficiar d'aquest assaig, un assaig sense finança-

Pràcticament només un 10% dels afectats de FQ queden fora del benefici dels nous moduladors: entre 60 i 80 malalts a Catalunya





La Dra Almudena Felipe

El programa d'acollida de la ACFQ suposa un esforç de solidaritat amb els afectats que han de venir de fora de Barcelona

ment, l'han pogut fer gràcies al programa d'acolliment de l'Associació Catalana de FQ. Poder-se albergar en les nostres instal·lacions durant el temps necessari és un altre dels aspectes de rellevància a l'hora de valorar el treball que es ve desenvolupant ara i històricament en pro dels afectats i les seves famílies.

També és de ressenyar el projecte de recerca amb organoides impulsat des de la pròpia Unitat de l'Hospital, que ha permès oferir tractaments moduladors en ús compassiu en casos molt seleccionats i com última alternativa terapèutica. Aquesta línia de treball es va mantenir activa en paral·lel al desenvolupament de l'assaig clínic fins i tot quan no es disposava encara d'una resposta definitiva sobre la possibilitat d'accedir a l'ús compassiu de la nova triple teràpia de l'assaig per als pacients participants.

I com a conclusió al repàs d'assajos, la part essencial, que són els referits a la causa mateixa de la malaltia: la teràpia gènica. En aquest àmbit, en un procés llarg, intens i probablement complex, s'aborda directament la curació de la malaltia, alguna cosa que no estava en els codis de l'esperança quan es parlava d'enfrontar-se a la Fibrosi Quística. Avui, aquest pas, aquesta «revolució en marxa» com algú molt estimat a l'Associació el va denominar encertadament, ja és una realitat.

Almudena Felipe i Antonio Álvarez van posar l'accent en aquests tres assajos, cadascun per a una mena de teràpia gènica. El primer, el referit als oligonucleòtids, ja a punt d'acabar, que bàsicament pretén corregir el defecte genètic d'una mutació concreta. En aquest s'ha pogut incloure un pacient amb aquesta mutació concreta i que no es podia beneficiar del Kaftrio (la Unitat de la Vall d'Hebron, que és l'únic hospital d'Espanya, ha estat insistint per poder incloure a un altre amb els mateixos registres), amb un resultat espectacular tant en la tolerància al tractament com en la seguretat dels efectes.

El segon és el de teràpia gènica amb RNA, en el qual la Vall d'Hebron participa amb altres dues unitats a Espanya, i que està a l'espera de començar d'un moment a un altre, de manera imminent. Aquest és el que està dirigit a resoldre mutacions que no es poden beneficiar de cap modulador dels existents i, en la fase de reclutament, la Unitat de FQ ja té un pacient seleccionat, encara que és probable que més endavant es pugui incorporar un segon. I el tercer és l'assaig clínic amb DNA a nivell pulmonar on la Unitat de la Vall d'Hebron és l'únic centre espanyol seleccionat. S'han inclòs ja tres pacients a tot el món i aquí s'inclourà al quart, precisament avui, en un dia tan assenyalat com el Dia Nacional de la FQ.

Aquest és l'assaig «top» perquè és el que actua just en la causa concreta de la malaltia: elimina el DNA danyat i en el seu lloc col·loca el DNA corregit, de moment a nivell pulmonar. De ser

El Dr Álvarez en un moment de la conversa



reeixit l'assaig, segons els doctors, «això serviria per a corregir qualsevol mutació de la FQ». Corregir una mutació genètica suposa curar la malaltia. I això ja serien parau-les majors.

Però permetre'ns que el missatge per a aquest Dia Nacional del 2025 sigui justament aquest: hem fet molt entre tots però cal seguir, amb més força si cap, especialment ara que potser podem veure ja la llum al final del túnel. I no està de més recordar que els grans avanços que s'han donat en el tractament de la malaltia no haguessin estat els mateixos sense la implicació, el treball reivindicatiu i la mobilització de col·lectius com la ACFQ a nivell de Catalunya, i altres semblants a Espanya, Europa i el món.

Continuarem defensant el sistema públic de salut com una conquesta social de primera magnitud i continuarem reclamant millores i sol·licitant la generosa col·laboració de la societat per a intensificar la recerca i el desenvolupament científic, uns instruments transcendents per a millorar la vida de la ciutadania i per a dissenyar un futur igualitari i just del conjunt de la humanitat.

Si l'assaig de DNA que remedia la mutació resulta exitós, estarem en el camí de la correcció genètica de qualsevol mutació de la FQ

El 23 de abril del 2025, Día Nacional de la FQ

Los ensayos clínicos de terapia génica se escriben ya con la E de Esperanza

Con motivo del Día Nacional de la Fibrosis Quística que celebramos el cuarto miércoles de abril, hemos querido, a través del contacto y la colaboración con los doctores Almudena Felipe y Antonio Álvarez de la Unidad de FQ del Hospital de la Vall d'Hebrón, hacer un repaso de los últimos ensayos clínicos en pleno desarrollo. No deja de ser un acontecimiento casual pero que nos llena de optimismo y de satisfacción el hecho de que justo este Día Nacional de la FQ un paciente de la Unidad de FQ del Hospital de la Vall d'Hebrón comience el tratamiento con terapia génica de DNA en uno de los ensayos clínicos con mayor expectativa.

Como sabéis familiares, afectados y colaboradores, estos trabajos que avanzan en distintas fases a nivel internacional y en los que colaboran con la incorporación de afectados algunos de nuestros centros más avanzados y prestigiosos, marcan de algún modo la punta de lanza de los trabajos de investigación que dictarán el futuro de la enfermedad. Se trata de colaboraciones muy precisas y reguladas entre la industria farmacéutica, la Administración, los profesionales sanitarios y los propios afectados en sus diversas mutaciones, que alumbran lo que luego serán los fármacos que garantizarán los avances en la eliminación de los efectos y de las causas de la enfermedad, en el largo camino hacia la curación definitiva.

Hasta ahora, los ensayos clínicos que se han venido desarrollando y que, en parte, todavía se mantienen, trataban de resolver diversas afectaciones comunes en los enfermos de FQ (infecciones pulmonares crónicas por pseudomonas, por Aspergillus, bronquiectasias, etc) o bien desarrollar fármacos moduladores que intervinieran sobre algunas mutaciones comunes que han dado, tras sus garantías de seguridad, enormes ventajas a una gran parte de los enfermos de FQ que se han podido beneficiar

La Unidad de FQ de la Vall d'Hebrón se instala en la cúspide de los centros de investigación sobre la Fibrosis Quística

con la colaboración de:



Ajuntament de L'Hospitalet



El Dr Antonio Álvarez

El soporte económico de algunos socios de la ACFQ supone una enorme ayuda para la coordinación de los ensayos clínicos

de su comercialización. Nos estamos refiriendo, como ya es conocido, a los moduladores de la proteína CFTR que intervienen directamente sobre las causas de la FQ para una parte importante de las mutaciones que sufren muchos afectados (Kalydeco, Orkambi, Symkevi y Kaftrio).

La idea del encuentro con los doctores de la Unidad del Hospital de la Vall d'Hebron para celebrar con todos el Día Nacional, no solo era hacer un repaso actualizado del volumen de ensayos, sino poner de manifiesto el trabajo puntero de la Unidad de FQ catalana en el registro de institutos colaboradores a nivel mundial y la intensidad del reclutamiento de enfermos que se pueden beneficiar de estos ensayos y de los sucesivos usos compasivos en la fase previa hasta su autorización.

Y poner de relieve también otro factor que resulta decisivo, como es el soporte de financiación que nuestra Asociación Catalana de FQ ofrece a los investigadores, en este caso la Dra. Felipe, para intensificar su labor centrada en la coordinación de los ensayos clínicos y el reclutamiento de afectados. Por ello, en la larga conversación que tuvimos para confeccionar la presente cápsula, estaba también José Palacios, un socio colaborador de la entidad que se ha destacado por su encomiable labor de ayuda económica dirigida esencialmente a la coordinación de los ensayos clínicos en el Hospital de la Vall d'Hebron, al lado del presidente Paco García y del antiguo presidente Celestino Raya.

El ránking actual de los nueve ensayos clínicos sobre los que se está trabajando en el momento presente, tiene que ver con las terapias antiinflamatorias (dos ensayos clínicos ya acabados con 6 o 7 pacientes de la Unidad de FQ del Hospital de la Vall d'Hebron como único

centro en todo el Estado) y otro sobre fagos contra los procesos infecciosos por pseudomonas, cuya segunda fase comenzará previsiblemente antes de que finalice este año, con dos centros en todo el Estado en esta primera fase (Murcia y Vall d'Hebron) y un reclutamiento de 11 pacientes efectivos de 25 seleccionados y con la posibilidad de ser ampliado en la nueva fase con más pacientes además de los 11 iniciales (y también con la participación de nuevos centros, probablemente).

Está también en marcha un tercer gran grupo de ensayos clínicos de moduladores como el del Kaftrio para pacientes con mutación no Delta 508 que sigue su curso en fase de extensión y que previsiblemente permitirá prescribir Kaftrio para todas las mutaciones con excepción de las de clase 1, siempre que acabe aprobándolo, como ya es previsible, la EMA y la agencia americana. En este ensayo también están reclutados otros 11 pacientes de la Unidad que tenían 16 mutaciones concretas. Lo interesante de este ensayo es la recomendación de la EMA de usar el fármaco,



Los doctores mientras nos explicaban la relación de ensayos clínicos

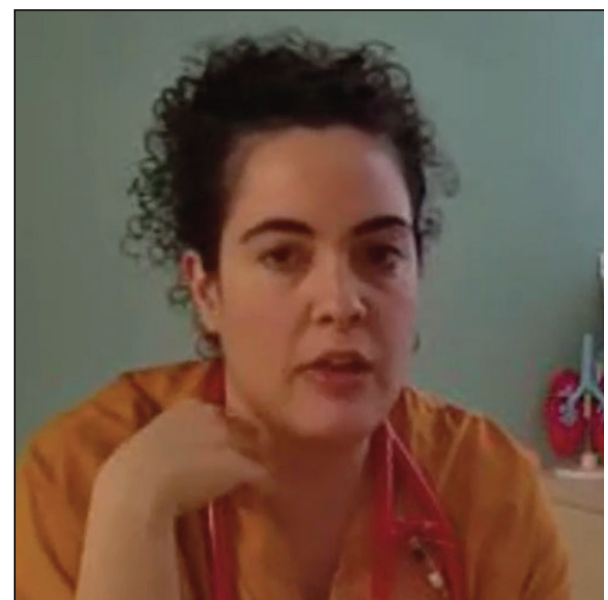
de acuerdo con los ensayos *in vitro* que ya se habían hecho anteriormente, no solo para las 16 mutaciones, y eso es la primera vez que ocurre. Para decirlo pronto y bien: va a haber más afectados de FQ que se van a beneficiar en el futuro inmediato de nuevos tratamientos con Kaftrio.

Esto quiere decir en el momento actual, que todavía hay entre un 10 y un 13% de afectados, todos aquellos con mutaciones de clase 1, que no se van a poder beneficiar de los nuevos moduladores ni siquiera tras este último ensayo en fase de extensión. Teníamos alrededor de un 25%-30% de enfermos sin el beneficio del Kaftrio. Ahora, con los resultados de este ensayo, habrá en torno al 10%.

El registro de pacientes de FQ en España estaba en el año 2021 en los 2658. Es probable que con las cifras del 2025 apenas se llegue a los 3.000, de los cuales unos 600 están en Catalunya. De esos 600, entre 60 y 80 son los enfermos que en la actualidad no van a poder beneficiarse de los nuevos moduladores. Por eso, los ensayos clínicos mantienen su vigencia y de ahí la importancia de no bajar la guardia porque esos 60 u 80 enfermos que tenemos muy cerca, se merecen toda la atención de la sociedad.

Y aún nos queda otro ensayo clínico, el que conocemos como ensayo de organoides donde la Unidad de la Vall d'Hebron es la unidad de referencia para recibir pacientes de fuera de Barcelona. Se han incluido 8 pacientes y 5 han sido de fuera de la Unidad. Faltan solo 2 o 3 visitas para acabar este ensayo y ya se ha solicitado, a los que han respondido bien a este de la triple terapia, si alguno quiere mantener este tratamiento un tiempo más fuera del mismo. Como novedad de última hora, la Unidad

Prácticamente solo un 10% de los afectados de FQ quedan fuera del beneficio de los nuevos moduladores: entre 60 y 80 enfermos en Catalunya





la Dra Almudena Felipe

El programa de acogida de la ACFQ supone un esfuerzo de solidaridad con los afectados que tienen que venir de fuera de Barcelona

de la Vall d'Hebron ya ha propuesto la inclusión de 3 pacientes para el establecimiento del uso compasivo que supone especialmente un trámite burocrático bastante complejo, pero que habrá que agilizar para que se beneficien estos pacientes lo más pronto posible.

Por cierto que es muy destacable resaltar que los 5 pacientes de fuera de la Unidad, es decir del resto del Estado, que se han podido beneficiar de este ensayo, un ensayo sin financiación, lo han podido hacer gracias al programa de acogida de la Asociación Catalana de FQ. Poderse albergar en nuestras instalaciones durante el tiempo necesario es otro de los aspectos de relevancia a la hora de valorar el trabajo que se viene desarrollando ahora e históricamente en pro de los afectados y sus familias.

También es de reseñar el proyecto de investigación con organoides impulsado desde la propia Unidad del Hospital, que ha permitido ofrecer tratamientos moduladores en uso compasivo en casos muy seleccionados y como última alternativa terapéutica. Esta línea de trabajo se mantuvo activa en paralelo al desarrollo del ensayo clínico incluso cuando no se disponía aún de una respuesta definitiva sobre la posibilidad de acceder al uso compasivo de la nueva triple terapia del ensayo para los pacientes participantes.

Y como conclusión al repaso de ensayos, la parte esencial, que son los referidos a la causa misma de la enfermedad: la terapia génica. En este ámbito, en un proceso largo, intenso y probablemente complejo, se aborda directamente la curación de la enfermedad, algo que no estaba en los códigos de la esperanza cuando se hablaba de enfrentarse a la Fibrosis Quística. Hoy, este paso, esta «revolución en marcha» como alguien muy querido en la Asociación lo denominó acertadamente, ya es una realidad.

Almudena Felipe y Antonio Álvarez pusieron el acento en estos tres ensayos, cada uno para un tipo de terapia génica. El primero, el referido a los oligonucleótidos, ya a punto de acabar, que básicamente pretende corregir el defecto genético de una mutación concreta. En este se ha podido incluir un paciente con esa mutación concreta y que no se podía beneficiar del Kaftrio (la Unidad de la Vall d'Hebron, que es el único hospital de España, ha estado insistiendo para poder incluir a otro con los mismos registros), con un resultado espectacular tanto en la tolerancia al tratamiento como en la seguridad de los efectos.

El segundo es el de terapia génica con RNA, en el que la Vall d'Hebron participa con otras dos unidades en España, y que está a la espera de empezar de un momento a otro, de manera inminente. Este es el que está dirigido a resolver mutaciones que no se pueden beneficiar de ningún modulador de los existentes

El Dr Álvarez en un momento de la conversación



y, en la fase de reclutamiento, la Unidad de FQ ya tiene un paciente seleccionado, aunque es probable que más adelante se pueda incorporar un segundo.

Y el tercero es el ensayo clínico con DNA a nivel pulmonar donde la Unidad de la Vall d'Hebron es el único centro español seleccionado. Se han incluido ya tres pacientes en todo el mundo y aquí se incluirá al cuarto, precisamente hoy, en un día tan señalado como el Día Nacional de la FQ. Este es el ensayo «top» porque es el que actúa justo en la causa concreta de la enfermedad: elimina el DNA dañado y en su lugar coloca el DNA corregido, de momento a nivel pulmonar. De ser exitoso el ensayo, según los doctores, «esto serviría para corregir cualquier mutación de la FQ». Corregir una mutación genética supone curar la enfermedad. Y eso ya serían palabras mayores.

Pero permitírnos que el mensaje para este Día Nacional del 2025 sea justamente ese: hemos hecho mucho entre todos pero hay que seguir, con más fuerza si cabe, especialmente ahora que quizás podamos ver ya la luz al final del túnel. Y no está de más recordar que los grandes avances que se han dado en el tratamiento de la enfermedad no hubieran sido tales sin la implicación, el trabajo reivindicativo y la movilización de colectivos como la ACFQ a nivel de Catalunya, y otras semejantes en España, Europa y el mundo.

Vamos a seguir defendiendo el sistema público de salud como una conquista social de primera magnitud y vamos a seguir reclamando mejoras y solicitando la generosa colaboración de la sociedad para intensificar la investigación y el desarrollo científico, unos instrumentos trascendentales para mejorar la vida de la ciudadanía y para diseñar un futuro igualitario y justo del conjunto de la humanidad.

Si el ensayo de DNA que remedia la mutación resulta exitoso, estaremos en el camino de la corrección genética de cualquier mutación de la FQ