

PRIMERA APROBACIÓN COMERCIAL DE UN MEDICAMENTO DE TERAPIA GÉNICA DESARROLLADO A PARTIR DE UNA INVESTIGACIÓN ESPAÑOLA

- Los resultados obtenidos demuestran que, pasados más de 3 años desde el tratamiento, los 9 pacientes tratados siguen vivos y libres de episodios recurrentes de infección
- Esta nueva terapia servirá para el tratamiento de pacientes con deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I), una inmunodeficiencia primaria asociada a infecciones, con elevada mortalidad
- Este nuevo medicamento de terapia génica de la empresa Rocket Pharma fue diseñado por un equipo investigador del CIEMAT, del Área de Enfermedades Raras del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERER) y del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), y el Hospital Universitario Niño Jesús participó en el ensayo clínico pivotal



La Agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) ha aprobado el medicamento de terapia génica denominado KRESLADI™ (marnetegrage autotemcel) de la empresa Rocket Pharmaceuticals Inc. (Rocket Pharma) para el tratamiento de pacientes con deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo I (LAD-I), una inmunodeficiencia de baja prevalencia, pero muy grave y asociada a infecciones potencialmente mortales. Esta aprobación representa un hito para la investigación en terapia génica en España y que, gracias a la colaboración internacional, se ha traducido en el primer medicamento de terapia génica desarrollado a partir de una investigación española que ha obtenido autorización comercial.

La deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) es una inmunodeficiencia genética poco frecuente que se produce por mutaciones que afectan a la proteína CD18, necesaria para que los glóbulos blancos migren desde la sangre hacia los focos de infección e inflamación. Como resultado, los pacientes con LAD-I grave experimentan infecciones recurrentes, potencialmente mortales que comienzan en la primera infancia, así como también problemas en la cicatrización de las heridas. El tratamiento de referencia actual es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, que requiere un donante compatible y puede conllevar riesgos y complicaciones importantes.

El tratamiento ahora aprobado por la FDA fue concebido y ensayado en modelos experimentales por personal investigador de la Unidad de Innovación Biomédica del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) -organismo dependiente del Ministerio de



Ciencia, Innovación y Universidades-, que también forma parte del Área de Enfermedades Raras del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERER) -Consortio del Instituto de Salud Carlos III- y del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), bajo la dirección de la **Dra. Elena Almarza** (actualmente directora en el Departamento de Operaciones Técnicas de Rocket Pharma en España) y el **Prof. Juan Bueren**, director de la Unidad Innovación Biomédica del CIEMAT/IIS-FJD/CIBERER.

A la vista de los resultados obtenidos en la investigación preclínica realizada, esta terapia génica fue licenciada a la empresa Rocket Pharma en el año 2016 gracias a la colaboración de todos los equipos de Transferencia de Tecnología de las referidas instituciones españolas, y la estrecha colaboración del equipo de Transferencia Tecnológica de la Fundación Botín. Tras la firma del acuerdo de licencia, Rocket Pharma llevó a cabo un ensayo clínico internacional dirigido a evaluar la eficacia y seguridad de este nuevo medicamento en un total de nueve pacientes, dirigido a solicitar la autorización de comercialización de este tratamiento para pacientes con LAD-I grave.

La terapia génica de los pacientes con LAD-I se ha basado en la colecta de las células madre de la médula ósea, seguido de un proceso de modificación *ex vivo* que tenía por objeto la inserción del gen terapéutico (versión correcta del gen defectuoso en los pacientes) a través de un vector viral desarrollado por los investigadores españoles en colaboración con la University College de Londres. Una vez corregidas del defecto genético, las células se reinfundieron en los mismos pacientes después un tratamiento con un fármaco que eliminó sus células enfermas, facilitando así el anidamiento de las células madre infundidas que tenían corregido el defecto genético.

El ensayo clínico internacional esponsorizado por Rocket Pharma y bajo la dirección del director médico, el Dr Jonathan Schwartz, se ha realizado en tres hospitales pediátricos: Hospital del Niño Jesús de Madrid (**Dr. Julián Sevilla**), Children Hospital de la University College de Los Angeles (**Dr. Donald B. Kohn**) y Great Ormond Street Hospital de Londres (**Dr. Claire Booth**). Los resultados obtenidos después de más de tres años tras el tratamiento muestran una supervivencia sostenida de los pacientes, sin que éstos hayan sufrido infecciones graves recurrentes ni necesitado de un trasplante de médula ósea.

“Esta terapia recibió previamente la designación de Fast track (vía rápida) de la FDA, lo que refleja la gravedad de la enfermedad y la urgente necesidad de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes afectados”, afirma el **Dr. Bueren**. KRESLADI™ se suma al creciente número de terapias génicas que modifican *ex vivo* las células madre hematopoyéticas del propio paciente para tratar enfermedades genéticas, lo que refleja los rápidos avances en el desarrollo de terapias génicas para enfermedades genéticas de baja prevalencia.

Terapias génicas para otras dos enfermedades monogénicas graves

Junto a la nueva terapia de pacientes con LAD-I, las instituciones españolas implicadas en este trabajo también han licenciado a Rocket Pharma otras dos terapias génicas: La terapia génica de pacientes con anemia de Fanconi A: una enfermedad grave que conlleva un fallo congénito de la médula ósea -y que ya ha avanzado en la fase de evaluación clínica-, y la terapia génica de pacientes con la anemia congénita por déficit de piruvatoquinasa eritrocitaria, cuyo ensayo clínico está en marcha. La Unidad de Innovación Biomédica del CIEMAT/CIBERER/IIS-FJD forma parte de la Red Nacional de Terapias Avanzadas (TERAV+) del Instituto de Salud Carlos III, que tiene por objeto el desarrollo de nuevas terapias avanzadas para enfermedades de mal pronóstico.