

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-345/V1/27022025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Exagamglogén Autotemcel (exa-cel) (Casgevy®) en el tratamiento de la beta talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y para la enfermedad de células falciformes (ECF) grave

Fecha de publicación: 27 de febrero de 2025

Índice

Índice.....	1
Introducción.....	1
Exagamglogén autotemcel (Casgevy®).....	5
Farmacología.....	7
Eficacia.....	7
Beta talasemia TDT.....	7
Enfermedad de células falciformes.....	11
Seguridad.....	15
Discusión.....	17
Conclusión.....	21
Grupo de expertos.....	23
Anexo.....	24
Referencias.....	33

Introducción

Beta Talasemia

Las beta talasemias constituyen un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista molecular y clínico, de anemias hemolíticas congénitas, que se caracterizan por la disminución o ausencia de síntesis de la cadena beta de la hemoglobina, generalmente por mutaciones puntuales y más raramente por deleciones genéticas del gen beta que codifica estas cadenas (1).

La beta talasemia puede ser una enfermedad grave transfusión dependiente, también denominada β talasemia mayor. Existen formas leves, heterocigotas y formas intermedias.

En los últimos años existe una tendencia clínica a simplificar la clasificación de los casos sintomáticos, según los requerimientos transfusionales, en talasemias dependientes de transfusiones (TDT) con necesidades transfusionales



regulares y talasemias no dependientes de transfusiones (TNDT) sin requerimientos transfusionales regulares o incluso con escasas o nulas transfusiones (2).

Por otra parte, las beta talasemias TDT se clasifican en β^0 , cuando el alelo alterado no codifica nada de cadena β o β^+ talasemia cuando hay una disminución de síntesis, pero el alelo alterado aun es capaz de codificar y sintetizar algo de cadena β de globina (3). Las talasemias TDT afectan a pacientes homocigotos β^0 , dobles heterocigotos β^0/β^+ u otras diferentes asociaciones.

Se estima que hay 200.000 pacientes en el mundo registrados con beta talasemia (4), con una alta prevalencia que se concentra en una franja desde el mediterráneo a Indonesia y una pequeña zona del África tropical y subtropical, con prevalencias elevadas en los heterocigotos en Italia (2-15%), Chipre (18%) o Grecia (8%). Los desplazamientos debidos a la emigración hacen que la β talasemia en el momento actual se encuentre en muchos otros países del mundo, como norte de Europa o en América.

La incidencia de β talasemia de formas leves o heterocigotas en España es de 0.1-2% (5). Gracias al consejo genético y al diagnóstico prenatal instaurado hace años por el grupo de trabajo GEHBTA-ERITROPATOLOGÍA de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) la incidencia de talasemia TDT es muy inferior. En el momento actual el registro de la SEHH tiene recogidos 72 casos de TDT y 69 de TNDT (6).

En la fisiopatología juega un papel fundamental la ausencia de la cadena afectada (beta) y el exceso de las cadenas α con la que se aparea (2,7). Las cadenas α son inestables y precipitan, causando daño a la membrana por estrés oxidativo, apoptosis de eritroblastos e inhibición de la diferenciación eritroide tardía, lo que ocasiona anemia, eritropoyesis ineficaz y alteración de la homeostasis del hierro (1,8). De acuerdo con la intensidad de este desequilibrio α/β aumenta la expresión fenotípica de la enfermedad y la gravedad clínica de la misma. Existen otros moduladores genéticos secundarios como es el grado de expresión de los genes α y el grado de síntesis de cadenas γ , y consecuentemente de la cantidad de Hb F, que pueden influir de forma importante en ese desequilibrio y con ello en la expresión fenotípica (1,2,3,7).

Por lo tanto, la clínica de la beta talasemia TDT está determinada por la anemia y la eritropoyesis ineficaz. La ausencia o disminución de síntesis de la cadena de globina va a determinar una menor hemoglobinización de los precursores eritroides y de los hematíes maduros que van a condicionar la existencia de microcitosis e hipocromía, característica morfológica y marcador diagnóstico de la enfermedad. Se produce retraso del crecimiento, lesiones esqueléticas, hepatoesplenomegalia y eritropoyesis extramedular. A lo largo de la evolución de la enfermedad se pueden presentar otras complicaciones como hiperesplenismo, hipertensión pulmonar, colelitiasis y osteoporosis. Hay descenso de hepcidina, aumento de absorción de hierro a nivel intestinal, que unido a la sobrecarga férrica producida por la terapia transfusional condicionan la morbimortalidad de estos pacientes (8).

El tratamiento de los pacientes con β - talasemia TDT se basa en dos pilares fundamentales: la corrección de la anemia mediante soporte transfusional periódico y la prevención y tratamiento de la sobrecarga férrica (1,2, 3,7).

El único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico con donante HLA idéntico (compatibilidad 10/10), pero no es una opción disponible para todos los pacientes, si no para un número limitado de ellos por no disponer de donante familiar histocompatible (9,10) y de preferencia en niños con edad inferior a 16 años (edad óptima de 6 años) (4,8) y sin sobrecarga de hierro u otras comorbilidades como fibrosis hepática o hiperesplenismo (4). La ausencia de donantes y las complicaciones asociadas al trasplante, infecciones, fallo del injerto, así como la necesidad de utilizar terapia inmunosupresora postrasplante para prevenir la enfermedad injerto contra huésped (GvHD) (4), sólo se realiza en menos del 20 % de los pacientes (4). Todo esto hace necesario nuevas terapéuticas para necesidades no cubiertas como el tratamiento de la talasemia beta TDT con exa-cel (11). Los trasplantes de donante alternativo y los nuevos regímenes de acondicionamiento han mejorado el pronóstico, aunque deben de realizarse dentro de ensayos clínicos.

Otra opción de tratamiento era la terapia génica con lentivirus (betibeglogene autotemcel, Zynteglo) retirada la autorización de comercialización por la EMA el 17/02/2021

La decisión de iniciar el soporte transfusional se basa en los datos clínicos y en la cuantía de la hemoglobina (Hb). Se recomienda comenzar el régimen transfusional periódico cuando la Hb es < 7 g/dl con el objetivo de mantener un nivel pre-transfusional por encima de 9 g/dl (9-10 g/dl). En algunos casos especiales se recomiendan niveles pre-transfusionales de 11-12 g/dl, pero no superiores a 14-15 g/dl. No debe retrasarse el inicio del programa transfusional dado que el riesgo de aloinmunización es menor en los primeros años de la vida. En general se requiere la administración de concentrados de hematíes cada 2-4 semanas. Previamente se recomienda realizar un fenotipo extendido de los antígenos eritrocitarios del paciente para evitar posteriores aloinmunizaciones y reacciones hemolíticas (12).

Generalmente este régimen comienza alrededor de los 2 años de edad (13,14). Se corrige la anemia, se suprime la diseritropoyesis, se previene la hepatoesplenomegalia y la expansión de medula ósea. Sin embargo, se potencia la sobrecarga de hierro. Es necesario comenzar el tratamiento quelante aproximadamente al año siguiente de empezar con el régimen transfusional (13). Si estos niños no se transfunden fallecen en la primera década de la vida y si no realiza un tratamiento quelante en los enfermos transfundidos, fallecen en la segunda década.

Los pacientes con β talasemia TDT tienen que mantener las transfusiones regulares a lo largo de toda su vida, lo que no está exento de riesgos. Las dos complicaciones más importantes de las transfusiones son la transmisión de agentes infecciosos y la sobrecarga de hierro.

Las transfusiones pueden transmitir infecciones, aunque en la actualidad estas han disminuido drásticamente, pueden producir reacciones hemolíticas, reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas, daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury) y enfermedad injerto contra huésped.

Las transfusiones regulares conllevan sobrecarga férrica y daño multiorgánico a nivel hepático, con riesgo de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular, daño cardíaco, con miocardiopatía dilatada, afectación orgánica de las glándulas endocrinas con diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, e hipopituitarismo.

El tratamiento quelante ha aumentado la expectativa de vida de los pacientes, pero a pesar de ello los pacientes siguen falleciendo fundamentalmente por arritmias y fallo cardíaco (1,2,6). En general esta mortalidad está en relación con la mala adherencia al tratamiento. Los pacientes mal quelados tienen una supervivencia muy disminuida. Se debe evitar que los pacientes presenten valores de hierro hepático ≥ 15 mg/g y ferritina >2500 μ g/l ya que por encima de estos valores se observa alta probabilidad de enfermedad cardíaca y muerte precoz (15). Por lo tanto, un buen tratamiento quelante es el factor pronóstico fundamental que condiciona la supervivencia y depende de la óptima adherencia al tratamiento quelante (15). En la actualidad los pacientes con beta talasemia TDT pueden sobrepasar los 30-40 años, aunque solamente un 55% de ellos superan la edad de 30 años (4).

Por otra parte el empleo del tratamiento quelante no está exento de efectos secundarios, como el daño renal con el empleo de deferasirox, por lo que debe controlarse periódicamente la función renal y la neutropenia e incluso agranulocitosis que se observa en los pacientes tratados con deferiprona. Y la visita periódica al hospital (debido a las transfusiones) que tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (13).

Con el objeto de disminuir el número de transfusiones y, por lo tanto, las complicaciones previamente descritas, en los últimos años se ha intentado sintetizar nuevas moléculas con el objetivo de modificar determinados moduladores genéticos para controlar la expresión de los genes α o γ , así como otras nuevas dianas terapéuticas que actúen directamente sobre las etapas finales de la eritropoyesis. En este sentido se ha aprobado luspatercept, proteína de fusión recombinante que se une al factor de crecimiento y transformación β (TGF- β) (16). Sin embargo, no es un tratamiento curativo de la enfermedad.

En la beta talasemia TDT ni la eritropoyetina, ni la hidroxiurea ni otros fármacos, han conseguido efectos beneficiosos para los enfermos.

En conclusión el único tratamiento curativo de la TDT es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas progenitoras. Sin embargo, sólo puede ser realizado en un número muy limitado de pacientes por falta de un donante HLA idéntico histocompatible

Enfermedad de células falciformes

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una alteración hereditaria de la hemoglobina (Hb) causada por el cambio de un nucleótido en el codón 6 (GAG>GTG; c.20A>T) del gen de la beta globina (HBB), lo que da lugar a la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta de la hemoglobina.

Existen distintos genotipos de la enfermedad. Las formas más graves corresponden a homocigotos de Hb S (SS) o a la asociación de Hb S/ β^0 talasemia, en los que no se sintetiza la Hb normal A. Otras formas de hemoglobinopatía S, como los dobles heterocigotos de HbSC o Hb S/ β^+ talasemia, presentan una clínica menos grave.

Es la mutación patológica de hemoglobina más frecuente en el mundo. Alrededor de 20 millones de personas presentan la enfermedad y cada año nacen aproximadamente 312.000 niños con ECF (17), la mayoría en países en vías de desarrollo. En el registro de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), hay recogidos 1.317 casos de ECF (18), prácticamente la totalidad de ellos procedentes de África Subsahariana o de América Central. En la Unión Europea se calcula que hay en el momento actual al menos hay 34.000 pacientes con ECF (4).

En la fisiopatología de la enfermedad juega un papel fundamental la estructura de los hematíes. La hemoglobina S tiende a formar polímeros en situaciones de deshidratación o desoxigenación y los hematíes normales alteran su morfología, la Hb S se polimeriza y los eritrocitos se transforman en estructuras rígidas en forma de hoz (en inglés *sickle*, o células falciformes en latín) que pueden ocluir la circulación microvascular, modificando la reología y dando lugar a crisis vasooclusivas (CVO), que son la base fisiopatológica de la ECF. Los fenómenos vasooclusivos producen crisis agudas de dolor, inflamación y vasculopatía generalizada con daño orgánico crónico que puede afectar a todos los órganos del cuerpo humano, con disfunción irreversible (19).

Por otra parte, el fenómeno de "*sickling*" o polimerización produce anemia hemolítica intravascular con liberación de sustancias que aumentan la viscosidad celular y promueven la inflamación crónica y el estado protrombótico (20,21).

La clínica de la ECF se centra fundamentalmente en las CVO y en los síntomas derivados de la anemia hemolítica (20). Es una enfermedad crónica, con episodios agudos de CVO que producen isquemia y daño orgánico generalizado. Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas y muy variables dentro del mismo individuo y de unos individuos a otros.

En los niños no tratados se manifiesta usualmente a partir de los 3-6 meses de edad con dactilitis e infartos esplénicos y asplenia (20), aumentando el riesgo de infecciones bacterianas por microorganismos encapsulados. En los adultos pueden estar afectados distintos órganos, como el bazo, hígado, sistema nervioso central, huesos, articulaciones, pulmones, corazón y riñones (21,22). En la quinta década de la vida casi el 50% de los pacientes presentan complicaciones en los órganos afectados (21,22), siendo las más frecuentes la enfermedad pulmonar, seguida de enfermedad renal, osteonecrosis, priapismo, enfermedad vascular, cálculos en vesícula y úlceras maleolares (20,21).

La expectativa de vida de los pacientes con ECF está disminuida, siendo la supervivencia de 42 a 53 años en el varón y de 42 a 56 años en la mujer, con una mediana de 48 años globalmente para ambos sexos (23,24). Las causas más frecuentes de mortalidad son el síndrome torácico agudo, los accidentes cerebrovasculares, la nefropatía, la hipertensión pulmonar y la frecuencia de crisis vasooclusivas (25,26).

Debido a la heterogeneidad clínica que presenta la ECF, el manejo puede ser complejo e incluye tanto la prevención, con la educación precoz del enfermo y de sus padres, como el tratamiento de complicaciones agudas y/o crónicas.

El único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopóyeticos (TPH). Sin embargo, el trasplante, no es una opción terapéutica para muchos pacientes por la dificultad para encontrar un donante adecuado. Normalmente, el TPH se limita a niños y adolescentes con hermano compatible. En niños menores de 10 años la supervivencia está en torno al 95%. En pacientes adultos con ECF, los resultados no son tan exitosos como en pacientes de menor edad, si bien estos resultados han mejorado sustancialmente en la actualidad (22).

Por otro lado, la transfusión de hematíes se utiliza para tratar complicaciones agudas como anemia aguda grave, ictus, sequestro esplénico o complicaciones crónicas tales como prevención primaria y secundaria de accidentes cerebrovasculares en niños, síndrome torácico agudo recurrente, hipertensión pulmonar, priapismo recurrente, úlceras cutáneas en miembros inferiores y otras situaciones clínicas.

Hasta la actualidad el único tratamiento autorizado para prevención de las CVO dolorosas y recurrentes era la hidroxiurea. La hidroxiurea o hidroxycarbamida es un inductor de hemoglobina F, que disminuye la polimerización de la Hb S, y por lo tanto el fenómeno de "sickling". Por otra parte, disminuye la cifra de leucocitos, y plaquetas, por lo que actúa mejorando la inflamación y aumenta el óxido nítrico. La hidroxiurea mejora la anemia, disminuye la frecuencia de CVO y aumenta la supervivencia, aunque no parece tener efecto sobre la nefropatía o la hipertensión pulmonar (20,27,28,29). Sin embargo, no todos los pacientes pueden tolerar la terapia, o bien no responden al tratamiento, o bien, a pesar de la hidroxiurea, pueden persistir las CVO y los accidentes cerebrovasculares, aunque generalmente en menor número y con menor intensidad.

Para el tratamiento de las complicaciones de la ECF el CHMP de la EMA recomendó suspender la comercialización del medicamento voxelotor (Oxbryta) el 26/09/24. Así como el crizanlizumab (Adakveo) que también fue revocado por la EMA el 26/05/2023.

Exagamglogén autotemcel (Casgevy®)

Casgevy (exagamglogén autotemcel) es una población de células CD34⁺ autólogas modificadas genéticamente que contiene hemocitoblastos y células progenitoras (HCBCP) editadas *ex vivo* utilizando tecnología CRISPR/Cas9 en la región potenciadora específica eritroide del gen BCL11A (11).

Casgevy está indicado para el tratamiento de la β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) en pacientes a partir de 12 años, para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no se dispone de un donante de CMH emparentado histocompatible.

Casgevy también está indicado para el tratamiento de la enfermedad de células falciformes (ECF) grave en pacientes a partir de 12 años con crisis vasooclusivas recurrentes para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no se dispone de un donante de CMH emparentado histocompatible.

Casgevy ha recibido autorización de comercialización condicional de la EMA bajo el programa PRIME que ha recibido la designación de medicamento huérfano en ambas indicaciones, al haber sido considerada una terapia frente a una necesidad médica no cubierta.

Casgevy se comercializa en viales de 1,5 a 20 ml de dispersión para perfusión, conteniendo 4-13 x10⁶ células en dispersión. Está indicado para uso autólogo. El tratamiento consiste en dosis únicas que contienen una dispersión para perfusión de células CD34⁺ en uno o más viales. La dosis mínima recomendada es de 3x10⁶ células CD34⁺/kg de peso corporal (11).

Casgevy debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado por médicos con experiencia en trasplantes (TPH) y en el tratamiento de pacientes con talasemias β y ECF y que hayan recibido formación para la administración y control de pacientes tratados con este medicamento.

Antes de iniciar la movilización, aféresis y acondicionamiento mieloablativo, se debe confirmar que el TPH es apropiado para el paciente.

Movilización y aféresis:

Los pacientes deben someterse a una movilización de CD34⁺ seguida de aféresis para aislar las células CD34⁺ para la elaboración del medicamento.

Se deben recoger las células durante dos días consecutivos para la elaboración del medicamento por ciclo, si se tolera clínicamente. Se recomienda obtener un objetivo de recogida total de al menos 20×10^6 células CD34⁺/kg para la elaboración del medicamento. Las células recogidas se deben enviar para la elaboración del medicamento aunque no se alcance el objetivo de recogida total. Además, es necesario recoger al menos 2×10^6 células CD34⁺ /Kg para las células de rescate no modificadas de reserva. Si es necesario, se puede utilizar un tercer día de recogida de células para obtener las células de rescate de reserva.

Si no se alcanza la dosis mínima de exa-cel tras la elaboración inicial del medicamento, el paciente se tendrá que someter a ciclos adicionales de movilización y aféresis para obtener más células para la elaboración adicional del producto. Cada ciclo de movilización y aféresis debe estar separado por un mínimo de 14 días.

La recogida de reserva de $\geq 2 \times 10^6$ células de rescate no modificadas CD34⁺/kg, se debe obtener del paciente y crioconservar antes del acondicionamiento mieloablatoivo y la perfusión con exa-cel.

Beta talasemia

Antes del procedimiento de aféresis se recomienda que los pacientes reciban transfusiones de glóbulos rojos con objeto de mantener una concentración de hemoglobina Hb total ≥ 11 g/dl.

Enfermedad de células falciformes

Antes de la aféresis, se recomienda que los pacientes reciban intercambio de glóbulos rojos o transfusiones de CH con el objeto de mantener los niveles de Hb S $< 30\%$ de la Hb total, mientras se mantiene la concentración de Hb total ≤ 11 g/dl.

Las terapias (p.ej. con hidroxiurea/hidroxycarbamida) se deben de interrumpir 8 semanas antes del inicio previsto de la movilización y acondicionamiento. No debe de administrarse factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) para la movilización en estos pacientes.

Acondicionamiento y pretratamiento

Se debe administrar un acondicionamiento mieloablatoivo completo antes de la perfusión de exa-cel. El acondicionamiento no se debe iniciar hasta que el centro de tratamiento autorizado haya recibido el número completo de viales que constituyen la dosis completa de exa-cel, y se haya confirmado la disponibilidad de los viales de reserva de células CD34⁺ no modificadas.

Beta talasemia

Se recomienda que los pacientes mantengan una concentración de Hb total ≥ 11 g/dl durante 60 días antes del acondicionamiento mieloablatoivo

Enfermedad de células falciformes

Se recomienda, como se señala en el capítulo de movilización, que los pacientes hayan recibido intercambio de hematíes o transfusiones de CH, 8 semanas anteriores del acondicionamiento mieloablatoivo.

Estos pacientes pueden requerir más ciclos de movilización y aféresis en comparación con los pacientes TDT y tienen un mayor riesgo de no conseguir suficiente movilización /aféresis.

La terapia con quelantes de hierro se debe interrumpir al menos 7 días antes del acondicionamiento mieloablatoivo.

Antes de iniciar el acondicionamiento mieloablativo se debe de comprobar la disponibilidad del conjunto completo de viales de la dosis de exa-cel y de las células de rescate no modificadas.

Se recomienda administrar premedicación antes de la perfusión de exa-cel, según las guías institucionales de cada hospital. Exa-cel se administra por vía intravenosa únicamente.

Tras la finalización de la pauta de acondicionamiento mieloablativo, debe transcurrir un mínimo de 48 horas antes de la perfusión de exa-cel y un máximo de 7 días tras la última dosis de acondicionamiento mieloablativo.

Antes de la descongelación y la administración, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en el (los) vial(es) de exa-cel y la documentación adjunta. También debe confirmarse el número total de viales que se van a administrar. Casgevy se administra en bolo intravenoso mediante un catéter venoso central. La perfusión de exa-cel se debe completar lo antes posible y como máximo 20 minutos después de la descongelación. En caso de que se suministre más de un vial, se deben administrar todos los viales. Se debe perfundir todo el volumen de cada vial.

Se deben de irradiar los hemoderivados necesarios en los 3 primeros meses tras la infusión de exa-cel.

Farmacología

Exa-cel es una terapia génica compuesta por una población de células CD34⁺ que contiene hemocitoblastos y células progenitoras (HCBCP) editadas *ex vivo* mediante la tecnología CRISPR/Cas9. El ARN guía altamente específico permite a CRISPR/Cas9 realizar una rotura precisa en la doble cadena de ADN en el sitio de unión del factor de transcripción crítico (GATA1) en la región potenciadora específica eritroide del gen *BCL11A*. Como consecuencia de la modificación, la unión de GATA1 se interrumpe irreversiblemente y se reduce la expresión de *BCL11A* (11). La reducción de la expresión de *BCL11A* produce un aumento de la expresión de γ -globina.

En los pacientes con TDT, la producción de γ -globina corrige el desequilibrio entre la α -globina/ no α -globina, reduciendo así la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis, y aumentando los niveles de hemoglobina total.

En los pacientes con ECF grave, se espera que la expresión de HbF reduzca la concentración intracelular de HbS, impidiendo que la Hb S se polimerice y los eritrocitos se transformen en falciformes. La asociación de ECF con persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF), con un aumento de Hb F $\geq 30\%$ de distribución homogénea o pancelular en los hematíes, impide la falciformación de la Hb S, por lo que los individuos con esta doble asociación, mejoran significativamente su situación clínica. Los pacientes con PHHF suelen ser asintomáticos. Sin embargo, el aumento de Hb F con hidroxiura es heterogéneo, por lo que la Hb S de los hematíes que contienen bajos niveles de Hb F se polimerizan (30)

Eficacia

Se evaluó la eficacia de exa-cel en pacientes adolescentes y adultos con β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) o enfermedad de células falciformes (ECF) en dos estudios abiertos de un solo grupo (estudio 111 y estudio 121) y en un estudio de seguimiento a largo plazo (estudio 131) (11).

Beta talasemia TDT

La eficacia y seguridad de exa-cel se evaluó en un estudio abierto, estudio 111, multicéntrico y de un solo grupo, en pacientes adultos y adolescentes con β -talasemia TDT en edades comprendidas entre 12 y 35 años (4). Tras completar 24 meses de seguimiento en el estudio 111, se invitó a los pacientes a inscribirse en el estudio 131, un estudio de seguridad y eficacia a largo plazo en curso.

De los 59 pacientes que empezaron la movilización en el estudio III, 3 pacientes (5,1 %) abandonaron el estudio antes de la perfusión de exa-cel. Uno de ellos no quiso someterse a una segunda aféresis. En los 3 casos, retiraron el consentimiento.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes de 12 a 35 años, ambos incluidos, con consentimiento informado, firmado y fechado por el paciente o su representante legal.
2. Diagnóstico de talasemia TDT, definida por lo siguiente:
 - A. Beta talasemia homocigótica o doble heterocigota. Sirven los datos históricos, pero se requiere confirmación del genotipo antes del acondicionamiento con busulfan. El genotipo β^0 o no β^0 se define mediante la base de datos de HbVar,
 - B. Los pacientes eran aptos para el estudio si habían necesitado al menos 100 ml/kg/año o 10 unidades/año de transfusiones de concentrado de glóbulos rojos, en los 2 años anteriores a la firma del consentimiento informado.
3. Los pacientes también debían tener una puntuación ≥ 80 en la escala funcional de Lansky (edad inferior a 16 años) o de Karnofsky (edad superior a 16 años).
4. Candidatos para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH).
5. Acceso a una detallada historia de las unidades de concentrado de hematíes transfundidas (CH) en los 2 años anteriores al trasplante, si es posible con volúmenes estimados, valores de Hb pre-transfusionales, etc.
6. Mujeres en edad fértil, aceptar el uso de métodos anticonceptivos al menos 6 meses tras la infusión de exa-cel.
7. En los varones con capacidad reproductiva, aceptar métodos efectivos de contracepción desde la movilización hasta 6 meses después de la infusión de exa-cel.
8. Cumplir todo el programa diseñado: visitas programadas, plan de tratamiento, test de laboratorio, contracepción y otros estudios.
9. Consentir participar en el estudio de seguimiento a largo plazo (Estudio VX18-CTX001-131)

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaban los siguientes criterios:

1. Si disponían de un donante de TPH, emparentado (HLA 10/10).
2. Trasplante alogénico previo.
3. Pacientes con asociación de alfa talasemia y con >1 deleción del alelo alfa o multiplicación de genes alfa.
4. Pacientes con la asociación de β talasemia y hemoglobinopatía S heterocigótica
5. Con actividad clínicamente significativa y activa de infección bacteriana, vírica, fúngica o parasitaria.
6. Recuento de leucocitos $<3 \times 10^9/l$ o plaquetas $<50 \times 10^9/l$, no en relación con hiperesplenismo.
7. Historia de sangrado significativo.
8. Historia de enfermedad que pueda confundir resultado o impedir la administración de determinados medicamentos.
9. Enfermedad maligna previa o actual, síndrome mieloproliferativo, o inmunodeficiencia significativa.

10. Enfermedad hepática avanzada: transaminasas elevadas, alteración de la protrombina, historia de cirrosis, LIC ≥ 15 mg Fe/g, en cuyo caso se les realizaba biopsia hepática y si presentaban fibrosis o cirrosis, eran excluidos, etc.
11. Afectación cardíaca con T2* < 10 ms mediante RM o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) $< 45\%$ en el ecocardiograma.
12. Filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m².
13. Capacidad de difusión pulmonar monóxido de carbono $< 50\%$.
14. Tratamiento previo con terapia génica/edición genética.
15. Intolerancia, contraindicación o conocida sensibilidad a plerixafor, factor estimulador de colonias (G-CSF) o busulfan. Anafilaxis previa a los excipientes de exa-cel como DMSO o dextrano.
16. Marcadores positivos virales (HIV-1, HIV-2, hepatitis B y C, etc).
17. Participación en otro ensayo clínico 30 días antes de la inscripción para el presente estudio.
18. No cumplimiento de todos los procesos del protocolo.
19. Mujeres embarazadas o con lactancia.

El análisis estadístico del estudio (4) se ha realizado:

- En todos los pacientes que han firmado el consentimiento informado y fueron elegidos para el estudio ("Enrolled Set").
- En todos los pacientes del punto anterior, que comenzaron el régimen de movilización ("Safety Analysis Set").
- En todos los pacientes que recibieron la infusión de exa-cel ("FAS").
- Todos los pacientes de "FAS" en los cuales se ha evaluado la eficacia primaria:
>16 meses de seguimiento tras la infusión de exa-cel y >14 meses tras la última transfusión CH en relación con TPH o del manejo de TDT. Los pacientes que completaron 24 meses de seguimiento tras la infusión de exa-cel también se incluyeron en este grupo a excepción de los que recibieron transfusión de CH entre 10 y 12 meses (4) ("Primary Efficacy Set", "PES")

El análisis provisional de la variable principal de eficacia se basó en PES. La proporción de sujetos que consiguen IT12 (independencia transfusional a los 12 meses), se basó en la hipótesis del valor unilateral de una tasa de respuesta del 50% y en el análisis bilateral mediante el intervalo de confianza de Coppler-Pearson. El análisis final de la variable de eficacia se calculó según FAS.

Los pacientes se sometieron a transfusiones de CH previas a la movilización y aféresis y continuaron recibiendo transfusiones hasta el inicio del acondicionamiento mieloablativo para mantener la Hb ≥ 11 g/dl.

Para movilizar las células madre para la aféresis, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). A los pacientes no esplenectomizados se les administró una dosis planificada de 5 mcg/kg de G-CSF aproximadamente cada 12 horas mediante inyección intravenosa o subcutánea durante 5 a 6 días. A los pacientes esplenectomizados se les administró una dosis planificada de 5 mcg/kg de G-CSF una vez al día durante 5 a 6 días. La dosis se aumentó a cada 12 horas en los pacientes esplenectomizados si no aumentaban los recuentos de glóbulos blancos o de CD34⁺ en sangre periférica. Tras 4 días de administración de G-CSF, todos los pacientes recibieron plerixafor a una dosis planificada de 0,24 mg/kg administrada mediante inyección subcutánea aproximadamente entre 4 y 6 horas antes de cada aféresis programada. La aféresis se llevó a cabo durante un máximo de 3 días consecutivos para alcanzar el objetivo de recogida de células para la elaboración de Casgev y para las células CD34⁺ de rescate no modificadas. La media (DE) y la mediana

(mín.; máx.) del número de ciclos de movilización y aféresis necesarios para la elaboración de Casgevy y para la recogida de células CD34⁺ de rescate fueron de 1,3 (0,7) y 1(1;4) respectivamente.

Todos los pacientes recibieron un acondicionamiento mieloablativo completo con busulfán antes del tratamiento con Casgevy. Se administró busulfán durante 4 días consecutivos por vía intravenosa mediante un catéter venoso central a una dosis inicial planificada de 3,2 mg/kg/día una vez al día o 0,8 mg/kg cada 6 horas. Para la administración una vez al día, la exposición acumulativa de busulfán en cuatro días fue de 82 mg*h/l (intervalo: 74 a 90 mg*h/l), para la administración cada 6, fue de 74 mg*h/l (intervalo: 59 a 89 mg*h/l).

Todos los pacientes recibieron profilaxis anticonvulsiva con agentes distintos de la fenitoína antes de iniciar el acondicionamiento con busulfán y profilaxis para la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH)/ síndrome de obstrucción sinusoidal hepática.

Se administró exa-cel a los pacientes con una dosis mediana de 8,0 x10⁶ células /kg en perfusión intravenosa. La dosis mínima de exa-cel fue al menos de 3,0 x10⁶CD34⁺/kg (dosis mín; máx: 3.0;19,7x10⁶/kg). Previamente se había realizado el procedimiento estándar del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: movilización, aféresis y acondicionamiento mieloablativo (4).

Se administró un antihistamínico y un antipirético a todos los pacientes antes de la perfusión de exa-cel.

La dosis de exa-cel se debe realizar al menos 48 horas tras la última dosis de busulfán y dentro del periodo posterior de 7 días (4).

No se recomendaba la administración de GCSF durante los 21 días tras la perfusión. No se requieren inmunosupresores tras el acondicionamiento mieloablativo inicial.

Debido a que el tratamiento con busulfán se ha asociado con infertilidad, se recomienda ofrecer a los participantes, crioconservación de óvulos o espermatozoides antes del inicio del acondicionamiento.

Resultados de eficacia TDT

La variable principal de eficacia fue demostrar de acuerdo al ensayo IT11, la proporción de pacientes que lograron la independencia transfusional durante 12 meses consecutivos (IT12), definida como Hb media ponderada ≥ 9 g/dl sin transfusiones de hematíes durante al menos 12 meses consecutivos en cualquier momento de los primeros 24 meses tras la perfusión de exa-cel, evaluada a partir de los 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte del trasplante o el tratamiento de la TDT (11).

La variable secundaria de eficacia fue demostrar la proporción de pacientes que lograron la independencia transfusional durante 6 meses consecutivos (IT6), definida como Hb media ponderada ≥ 9 g/dl durante al menos 6 meses consecutivos tras la infusión de exa-cel, evaluada a partir de los 60 días después de la última transfusión de hematíes para el soporte del trasplante o el tratamiento de la TDT (4). Posteriormente esta variable no se evalúa por no dar información relevante (4). Se valoraron las siguientes variables secundarias(11):

- Duración del periodo de independencia transfusional en los pacientes que logran la IT12 (meses).
- Hemoglobina total (g/dl) en el mes 6 y en el mes 24.
- Hb F (g/dl) en el mes 6 y en el mes 24.

59 pacientes firmaron el consentimiento informado y 54 fueron tratados con exa-cel, en abril de 2023; 2 pacientes estaban a la espera de recibir exa-cel.

Se realizó un análisis provisional con 42 pacientes tratados con exa-cel y aptos para el análisis de la eficacia principal. El conjunto de eficacia principal se definió en todos los sujetos que tenían un seguimiento al menos de 16 meses tras la perfusión de exa-cel. La mediana (min;max) de duración total del seguimiento fue de 22,8 meses (2,1;51,1).

La tabla 2 muestra la variable principal para todos los pacientes perfundidos incluidos en el estudio 111, mientras que la tabla 3 muestra las variables secundarias de los pacientes perfundidos en el mismo estudio.

Todos los pacientes que alcanzaron la IT12 mantuvieron la independencia transfusional, con una mediana (mín.; máx.) de duración de la independencia transfusional de 22,3 (13,5; 48,1) meses y niveles de Hb total medios ponderados normales (media [DE] 13,2 [1,4] g/dl). La mediana (mín.;máx.) de tiempo hasta la última transfusión de glóbulos rojos en los pacientes que alcanzaron la IT12 fue de 28 días (11; 91) tras la perfusión de exa-cel. Tres pacientes no alcanzaron la IT12. Estos pacientes presentaron reducciones en la frecuencia de transfusiones de glóbulos rojos con el tiempo y posteriormente dejaron de recibir transfusiones entre 12,2 y 21,6 meses después de la perfusión de exa-cel(11).

Se observaron aumentos en los niveles medios (DE) de Hb total y HbF ya en el mes 3 después de la perfusión de exa-cel (11,4 y 7,8, respectivamente) y continuaron aumentando hasta 12,2 (2,0) g/dl y 10,9 (2,7) g/dl, respectivamente, en el mes 6. A partir del mes 6, los niveles de Hb total y HbF se mantuvieron, con HbF comprendiendo $\geq 88\%$ de la Hb total (11).

Todos los pacientes que alcanzaron la IT12 en el estudio 111 (n = 39) tenían niveles de Hb total medios ponderados normales (28/39 pacientes, 71,8 %) o casi normales (11/39 pacientes, 28,2 %). Los pacientes con niveles de Hb total medios ponderados casi normales incluyeron 6 hombres y 5 mujeres, con niveles de Hb total medios ponderados entre $<0,1$ y $0,7$ g/dl y entre $<0,4$ y $1,4$ g/dl, respectivamente, del umbral de referencia de la OMS según edad y sexo (11).

Los análisis de subgrupos que evaluaron los efectos en subgrupos de edad, sexo, raza o genotipo sobre las variables relacionadas con la transfusión y los parámetros hematológicos no señalaron diferencias en estos factores.

La población pediátrica se evaluó en 13 pacientes adolescentes de 12 años a <18 años. La mediana (min.;máx.) de edad de los pacientes adolescentes fue de 14 (12;17) años. 12 de estos pacientes obtienen la independencia transfusional a los 12 meses (IT12). El único paciente que no obtiene IT12 finaliza el periodo de transfusiones aproximadamente a los 21,6 meses y por lo tanto ha estado libre de transfusiones 2,8 meses (comenzando 60 días después de la última trasfusión de CH (4).

Enfermedad de células falciformes

La eficacia y seguridad de exa-cel se evaluó en un estudio abierto, estudio 121, multicéntrico y de un solo brazo, en pacientes adultos y adolescentes con enfermedad de células falciformes, en edades comprendidas entre 12 y 35 años (4,11). Se excluyó del estudio a los pacientes si disponían de un donante emparentado histocompatible. Tras completar 24 meses de seguimiento, se invitó a los pacientes a inscribirse en el estudio 131, un estudio de seguridad y eficacia a largo plazo, en curso.

De los 58 pacientes que comenzaron la movilización en el estudio 121, 11 pacientes (19%) abandonaron el estudio después de empezar la movilización y aféresis y antes de recibir la quimioterapia de acondicionamiento y la administración de exa-cel. 6 pacientes no alcanzaron la dosis mínima y 5 pacientes abandonan, 2 por retirada del consentimiento, o por otros motivos varios.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Consentimiento informado, firmado y fechado por el paciente o su representante legal y si es posible con un documento de aceptación.
2. Pacientes de 12 a 35 años de edad, ambos incluidos, en la fecha del consentimiento informado.
3. Genotipos realizados $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta^0$ o $\beta S/\beta^+$. Sirven los datos históricos, pero se requiere confirmación del genotipo antes del acondicionamiento con busulfan. El genotipo β^0 se define mediante la base de datos de HbVar.
4. Pacientes con forma severa de ECF. Se define como severa si presentaron al menos 2 de los siguientes eventos/año durante un periodo de 2 años, antes de la selección, habiendo recibido cuidados de soporte:

- Dolores agudos que requieren visita médica y medicación analgésica (opioides o antiinflamatorios no esteroideos intravenosos, AINEs) (CVO) o transfusión de concentrado de hematíes.
- Síndrome torácico agudo, indicado por la presencia de infiltrados pulmonares asociados a síntomas similares a los de la neumonía, dolor o fiebre.
- Priapismo con una duración superior a 2 horas y con necesidad de visita médica.
- Secuestro esplénico, definido por aumento del tamaño del bazo, dolor en el cuadrante superior izquierdo abdominal y una disminución del valor de la Hb ≥ 2 g/dl.

La definición de CVO severa se realizó mediante el Comité (Endpoint Adjudication Committee) (EAC).

5. En pacientes de 12 a 16 años de edad: velocidad normal del Doppler transcraneal (tiempo medio de velocidad máxima <170 cm/sec, DTC sin imagen y <155 cm/sec DTC imagen) en la arteria cerebral media y en la arteria carótida interna.
6. Los pacientes también debían tener una puntuación ≥ 80 en la escala funcional de Lansky (edad inferior a 16 años) o de Karnofsky (edad superior a 16 años).
7. Candidatos para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.
8. Mujeres en edad fértil, aceptar el uso de métodos anticonceptivos al menos 6 meses tras la infusión de exa-cel.
9. En los varones con capacidad reproductiva aceptar métodos efectivos de contracepción desde la movilización hasta 6 meses después de la infusión de exa-cel.
10. Cumplir todo el programa diseñado con visitas programadas, plan de tratamiento, test de laboratorio, contracepción y otros estudios.
11. Consentir participar en el estudio de seguimiento a largo plazo (Estudio VX18-CTX001-131).

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaban los siguientes criterios:

1. Si disponían de un donante para TPH emparentado con HLA 10/10.
2. Trasplante previo de progenitores hematopoyéticos.
3. Actividad clínicamente significativa y activa de infección bacteriana, vírica, fúngica o parasitaria.
4. Recuento de leucocitos $<3 \times 10^9/L$ o de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ no relacionados con hiperesplenismo.
5. Tratamiento con transfusiones regulares de CH, que en opinión del investigador, no pudieran suprimirse tras el injerto.
6. Pacientes con historia de aloinmunización frente a antígenos eritocitarios y que según el investigador puede no tener unidades disponibles para transfundir durante la duración del estudio.
7. Más de 10 visitas no planificadas al hospital o a urgencias en relación con ECF en el año anterior al "screening" que indican dolor crónico en vez de crisis agudas.
8. Hb F $> 15\%$, con independencia del tratamiento con inductores de la Hb F, como hidroxiurea.
9. En pacientes de 12 a 18 años historia de Doppler transcraneal anormal (≥ 200 cm/sec no imagen o ≥ 185 cm/sec imagen).

10. Antecedentes de enfermedad Moyamoya no tratada o presencia de enfermedad Moyamoya que en opinión del investigador, pusiera al paciente en riesgo de hemorragia.
11. Historia de desorden hemorrágico significativo.
12. Historia de enfermedad que pueda confundir el resultado o producir riesgo adicional al paciente, como historia relevante de alergia a drogas, enfermedad cardiovascular o del sistema nervioso central, etc.
13. Enfermedad maligna previa o actual, síndrome mieloproliferativo, o inmunodeficiencia significativa.
14. Enfermedad hepática avanzada, trasaminasas elevadas, alteración de la protrombina, historia de cirrosis, o hepatitis activa.
15. Afectación cardíaca con fracción de eyección ventricular (LVEF) < 45% en el ECG.
16. Filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m².
17. Capacidad de difusión pulmonar monóxido de carbono <50%.
18. Tratamiento previo con terapia génica/edición genética.
19. Intolerancia, contraindicación o conocida sensibilidad a plerixafor, o busulfán. Anafilaxis previa a los excipientes de exa-cel como DMSO o dextrano.
20. Marcadores positivos virales (HIV-1, HIV-2, hepatitis B y C, etc).
21. Participación en otro ensayo clínico 30 días antes de la inscripción para el presente estudio.
22. No cumplimiento todos los procesos del protocolo.
23. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

El análisis estadístico del estudio (4) se ha realizado:

- En todos los pacientes que han firmado el consentimiento informado y fueron elegidos para el estudio ("Enrolled Set").
- En todos los pacientes que comenzaron el régimen de movilización ("Safety Analysis Set").
- En todos los pacientes que recibieron la infusión de exa-cel ("FAS").
- Todos los pacientes de "FAS" en los cuales se ha evaluado la eficacia primaria:
 - >16 meses de seguimiento tras la infusión de exa-cel y >14 meses tras la última transfusión CH en relación con TPH del manejo de la ECF. Los pacientes que completaron 24 meses de seguimiento tras la infusión de exa-cel también se incluyeron en este grupo a excepción de los que recibieron transfusión de CH entre 10 y 12 meses (4) ("Primary Efficacy Set", "PES").

Análisis estadístico empleado

El provisional de la variable principal de eficacia se basó en PES: La proporción de sujetos que consiguen LV12, se basó en la hipótesis unilateral de una tasa de respuesta del 50% y en el análisis bilateral mediante el intervalo de confianza de Clopper-Pearson. El análisis final de la variable de eficacia se calculó según FAS.

Movilización y aféresis

Los pacientes recibieron intercambio de hematíes o transfusiones de CH durante un mínimo de 8 semanas antes del inicio previsto de la movilización y continuaron recibiendo transfusiones o intercambio de hematíes hasta el inicio del acondicionamiento mieloablativo. Los niveles de Hb S se mantuvieron <30% de la Hb total mientras se mantenía un valor de Hb total ≤ 11g/dl.

Para movilizar a las células CD34⁺ para la aféresis, se administró plerixafor a una dosis planificada de 0,24 mg/kg mediante inyección subcutánea aproximadamente de 2 a 3 horas antes de cada aféresis programada para estos pacientes con ECF. Los pacientes se sometieron a aféresis durante un máximo de 3 días consecutivos para conseguir las células para el tratamiento con Casgevy y para las células de rescate no modificadas. La mediana (min.;máx.) y la media (DE) del número de ciclos de movilización y aféresis necesarios para la elaboración de exa-cel y para la recogida de células CD34⁺ fueron de 2 (1;6) y 2,21 (1,30), respectivamente.

Acondicionamiento pretratamiento

Todos los pacientes recibieron un acondicionamiento mieloablativo completo con busulfán antes del tratamiento con exa-cel. Se administró busulfán durante 4 días consecutivos por vía intravenosa mediante un catéter venoso central a una dosis inicial planificada de 3,2 mg/kg/día una vez al día o 0,8 mg/kg cada 6 horas. Para la administración una vez al día, la exposición acumulativa de busulfán en cuatro días fue de 82 mg*h/l (intervalo: 74 a 90 mg*h/l), para la administración cada 6, fue de 74 mg*h/l (intervalo: 59 a 89 mg*h/l).

Todos los pacientes recibieron profilaxis anticonvulsiva con agentes distintos de la fenitoína antes de iniciar el acondicionamiento con busulfán y profilaxis para la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH)/ síndrome de obstrucción sinusoidal hepática.

Se administró exa-cel a los pacientes con una dosis mediana de 4.0×10^6 células/Kg(2,9 a 14,4) en perfusión intravenosa. Se administró un antihistamínico y un antipirético a todos los pacientes antes de la perfusión de exa-cel.

La dosis de exa-cel se debe de realizar al menos 48 h tras la última dosis de busulfán y dentro del periodo posterior de 7 días (4). No se recomendaba la administración de GCSF durante los 21 días tras la perfusión.

Dado que exa-cel es una terapia autóloga no se requirieron inmunosupresores tras el acondicionamiento mieloablativo inicial.

Debido a que el tratamiento con busulfán se ha asociado con infertilidad, se recomienda ofrecer a los participantes, crioconservación de óvulos o espermatozoides antes del inicio del acondicionamiento.

Resultados de eficacia ECF

La variable principal de eficacia fue demostrar de acuerdo al estudio 121, la proporción de pacientes que no presentaron ninguna CVO grave al menos 12 meses consecutivos en cualquier momento dentro de los primeros 24 meses tras la perfusión de exa-cel (LV12). La variable principal (LV12) se evaluó a partir de los 60 días después de la última transfusión de hematíes para el soporte del trasplante o el tratamiento de la ECF (11).

La CVO grave se definió por el comité (EAC): 1) como un episodio de dolor agudo que pudiera requerir una visita a un centro médico y la administración de analgésicos (opioides o AINEs intravenosos) o transfusión de hematíes, 2) síndrome torácico agudo 3) priapismo de más de 2 horas de duración y que requiera visita médica, 4) secuestro esplénico.

La variable secundaria de eficacia clave fue evaluar la proporción de pacientes que no requirieron hospitalización debido a CVO graves, al menos 12 meses consecutivos (LH12). La evaluación de LH12 comenzó 60 días tras la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte del trasplante o el tratamiento de la ECF (11).

Otras variables secundarias evaluadas fueron: duración del periodo libre (meses) de CVO graves en pacientes que han alcanzado LV12, Proporción de pacientes con Hb F $\geq 20\%$ en el momento del análisis mantenida al menos 3,6 y 12 meses (%), Hb total en los meses 6 y 24, y proporción de Hb F(%) dentro de la Hb total.

63 pacientes se incluyeron en el análisis provisional con firma del consentimiento informado y 43 fueron tratados con exa-cel.

Se realizó un análisis provisional con 29 pacientes tratados con exa-cel y aptos para el análisis de eficacia principal. El conjunto de eficacia principal se definió en todos los pacientes que tenían un seguimiento al menos de 16 meses tras la perfusión de exa-cel. La mediana (min.;máx.) de duración total de seguimiento fue de 17,5 (1,2;46,2) meses desde el momento de perfusión de exa-cel.

En la tabla 4 se muestra la variable principal del estudio 121, para todos los pacientes perfundidos e incluidos en la evaluación provisional del estudio (abril 2023), mientras que en la tabla 5 se muestran las variables secundarias de los mismos pacientes.

28 (96,6%) de los 29 pacientes consiguieron LV12 (IC del 95%; 82,2%;99,9%; $p < 0,0001$).

Todos los pacientes que alcanzaron LV12, cumplieron la variable secundaria más importante, estuvieron libres de hospitalización por CVO grave durante al menos 12 meses (IC del 95%, 88,1-100.0%) y en 28 de ellos la mediana de duración del periodo libre de CVO fue de 20,5 meses (13,5; 43,6). 1 paciente que alcanzó VF12 y estuvo libre de CVO durante 22,7 meses, presentó un episodio único de CVO según el comité EAC (4).

Dentro de las otras variables secundarias, ya en el mes 3 después de la perfusión de exa-cel, se observaron aumentos en los niveles medios de Hb total y de HbF, y en relación con la Hb total, continuaron aumentando hasta 12,5 g/dl (DE 1,8) en el mes 6 y se mantuvieron posteriormente en el mes 24 con una media de Hb de 13,1 g/dl (DE 1,9).

29 de los pacientes tuvieron por encima del 20% de Hb F mantenida durante al menos 3, 6 y 12 meses (IC del 95% del 100%). La proporción media de Hb compuesta por HbF fue del 43,2 % (DE 7,6 %) en el mes 6 y se mantuvo posteriormente (11).

En consonancia con el aumento de los niveles de HbF en todos los pacientes tratados, la proporción media (DE) de eritrocitos circulantes que expresaban HbF en el mes 3 fue del 70,4 % (14,0 %) y siguió aumentando con el tiempo hasta alcanzar el 93,9 % (12,6 %) en el mes 6, permaneciendo estables los niveles a partir de entonces, lo que indica una expresión pancelular sostenida de HbF.

Los análisis de subgrupos que evaluaron los efectos en subgrupos de edad, sexo o raza sobre las variables relacionadas con CVO y los parámetros hematológicos no señalaron diferencias por estos factores.

En el momento del examen provisional, 16 de abril de 2023, 6 de los pacientes (n total 12) eran adolescentes y todos cumplieron las variables principal (VF12) y secundarias (HF12), Hb total, HbF y la proporción de Hb F dentro del total de la Hb.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados realizados con los estudios de exa-cel en la población pediátrica.

Seguridad

La seguridad de exa-cel se ha evaluado en 97 pacientes de dos estudios abiertos de un solo grupo (estudios 111 y 121) y del estudio 161 de seguimiento a largo plazo (11). Se valoran juntas las reacciones adversas de talasemia TDT y de enfermedad de células falciformes (ECF).

El tratamiento con exa-cel fue precedido por la movilización de sangre periférica con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y plerixafor en los pacientes con TDT y plerixafor solo en los pacientes con ECF, seguido de aféresis y acondicionamiento mieloablativo con busulfán.

El perfil de seguridad fue, en general, coherente con el esperado para el acondicionamiento mieloablativo con busulfán y el trasplante TPH tras la movilización y la aféresis.

La mediana (mín.; máx.) de duración del seguimiento tras la administración de exa-cel fue de 22,8 (2,1; 51,1) meses para los pacientes con TDT (n 54) y de 17,5 (1,2; 46,2) meses para los pacientes con ECF (n 43).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Muy frecuentes son $\geq 1/10$ y frecuentes $\geq 1/100$ a $1 < 10$. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad (11).

Los eventos adversos atribuidos a exa-cel en los 97 pacientes con TDT y ECF valorados como frecuentes fueron: trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, linfocitosis hemofagocítica, hipocalcemia, cefaleas, parestesias, taquicardia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de neumonía idiopática, epistaxis, erupción, petequias, escalofríos, pirexia, prendimiento retrasado de injerto, y reacciones relacionadas con la perfusión y como muy frecuentes se observó solamente linfopenia (11).

En las tablas 6, 7 y 8 se describen los eventos adversos atribuidos a la movilización y aféresis en paciente con ECF y plerixafor (TDT), sólo con plerixafor (ECF) y los eventos adversos atribuidos a exa-cel (TDT y ECF) respectivamente (11).

Todos los pacientes con TDT (n 48) presentaron 1 Evento Adverso (EA) tras la infusión de exa-cel, la mayoría en relación o posible relación con busulfán y solamente 13 (27,1%) se podrían relacionar o posiblemente relacionar con exa-cel. EAs de grado 3 ocurren en el 83,3% de los pacientes en posible relación con busulfán y en 8 (16,7%) que podrían atribuirse a exa-cel (4). La mayoría de las EAs grado 3 o superiores se producen dentro de los primeros 6 meses tras la infusión de exa-cel o el acondicionamiento mieloablatoivo(4).

Dentro de los eventos adversos graves (EAGs) ocurrieron en 17 (35,4%) de los pacientes con TDT y solamente 2 fueron atribuidos a exa-cel (4). 1 paciente fue diagnosticado de linfocitosis hemofagocítica, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de neumonía atípica y cefalea. El segundo (1,9%) con retraso del injerto y trombocitopenia (11). Ningún paciente con ACF presentó eventos adversos graves atribuidos a exa-cel. Se produjo un evento adverso grave potencialmente mortal de hemorragia cerebelosa en 1 (1,9 %) paciente con TDT y se atribuyó al acondicionamiento mieloablatoivo con busulfán.

Un paciente (2,3 %) con ECF falleció debido a una infección por COVID-19 y posterior insuficiencia respiratoria. El episodio no estaba relacionado con exa-cel.

En el 100% de los pacientes con ECF (n 35) se observó 1 EA que fue atribuido a busulfán y en 12 pacientes, 1 EA que se podría atribuir a exa-cel. EAs de grado 3 se observaron en 34 (97,1%) pacientes en posible relación con busulfán y en 7 (20,0%) con exa-cel. EAGs ocurrieron en 14 pacientes, de los cuales en ninguno se atribuyó a exa-cel.

El injerto de plaquetas se obtuvo en todos los pacientes. En el estudio 111 la mediana hasta el injerto fue de 44 días (20; 200), con un paciente que logró el injerto después del análisis provisional. En los pacientes adolescentes la mediana del injerto fue de 45 días y en los adultos de 40 días. Los pacientes esplenectomizados tuvieron una mediana hasta el injerto de 34,5 días, mientras que en los pacientes con bazo fue de 46 días.

En el estudio 121 la mediana del tiempo hasta el injerto de plaquetas fue de 35 días (23;126).

En cuanto al injerto de neutrófilos todos los pacientes consiguieron el injerto de neutrófilos y ninguno necesito el tratamiento de rescate con células CD34⁺. En el estudio 111 la mediana del injerto fue de 29 días (12; 56) mientras que en el estudio 121 la mediana de tiempo hasta el injerto de neutrófilos fue de 27 días (15; 40).

Las células no modificadas pueden ser necesarias para el tratamiento de rescate en cualquiera de las siguientes situaciones: deterioro de exa-cel tras el inicio del acondicionamiento mieloablatoivo y antes de la perfusión de exa-cel; fracaso del injerto de neutrófilos; o pérdida del injerto tras la perfusión de exa-cel.

La seguridad de exa-cel se evaluó en 31 pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 años con TDT y ECF. La mediana de duración del seguimiento fue de 19,6 (2,1; 26,6) meses para los pacientes adolescentes con TDT y de 14,7 (2,5; 18,7) para los pacientes adolescentes con ECF.

El perfil de seguridad fue por lo general, similar entre los pacientes adolescentes y adultos. Los tiempos hasta el injerto también fueron similares. 3 pacientes con TDT abandonaron el estudio después de la movilización y antes del acondicionamiento. Los tres retiraron el consentimiento.

16 pacientes con ECF no se infundieron con exa-cel, 5 ellos previos a la movilización y en 11 la retirada es posterior a la movilización, pero antes del acondicionamiento. De estos 11, 6 no consiguen la dosis mínima de células CD34⁺ necesarias, 1 se retiró por presentar deterioro renal, otro por incumplimiento, 2 retiran el consentimiento informado, y el último por causas que figuran en su historia clínica.

Ninguno abandonó el estudio por eventos adversos.

Poblaciones especiales: No hay experiencia en pacientes con edad inferior a 12 años o superior a 35. Tampoco se han establecido datos de seguridad y eficacia en mujeres embarazadas o lactantes. No se ha estudiado en pacientes con enfermedad hepática avanzada. No hay datos acerca de la posible fertilidad de los pacientes tratados con exa-cel, aunque sí se ha observado infertilidad con el tratamiento mieloablativo.

Discusión

Talasemia TDT

La eficacia y seguridad de exagamglogén autotemcel se evaluó en un estudio pivotal de un solo brazo, abierto y multicéntrico, estudio 111, para el tratamiento de la β -talasemia TDT en pacientes adultos y adolescentes comprendidos entre 12 años y 35 años. Todos los pacientes eran candidatos a un trasplante TPH y no disponían de un donante emparentado histocompatible.

La variable principal de eficacia consistió en demostrar de acuerdo al ensayo 111, la proporción de pacientes que lograron la independencia transfusional durante 12 meses consecutivos (IT12), definida como Hb media ponderada ≥ 9 g/dl sin transfusiones de hematíes durante al menos 12 meses consecutivos en cualquier momento de los primeros 24 meses tras la perfusión de exa-cel, evaluada a partir de los 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte del trasplante o el tratamiento de la TDT (11). 59 pacientes firmaron el consentimiento informado y 54 fueron tratados con exa-cel; 2 pacientes estaban a la espera de recibir exa-cel. 3 pacientes abandonaron el estudio tras la movilización por voluntad propia y retiraron el consentimiento informado. Uno de ellos por negativa a una segunda aféresis. Ninguno en relación con eventos adversos.

El 16 de abril 2023 se realizó un análisis provisional con 42 pacientes tratados con exa-cel y aptos para el análisis de la eficacia principal. El conjunto de eficacia principal se definió en todos los sujetos que tenían un seguimiento al menos de 16 meses (2,1;51,1).

La variable principal de eficacia, de relevancia clínica, se demostró en 39 de los 42 pacientes (92,9%) evaluados, IC del 95% (80,5%; 98,5%) con una independencia transfusional mantenida de más de 12 meses consecutivos (IT12). La elección de la tasa global de respuesta (aumento de Hb >9 g/dl e independencia transfusional) como variable primaria, se considera adecuada para el estudio.

En relación a las variables secundarias, en la primera de ellas, que trata de la duración del periodo de independencia transfusional en pacientes que logran IT12 (niveles mantenidos de Hb de ≥ 9 g/dl), todos los pacientes que alcanzaron la IT12, mantuvieron la independencia transfusional con mediana de duración de la independencia transfusional de 22,3 (13,5; 48,1) meses. Tres pacientes no alcanzaron la IT12. Estos pacientes con una respuesta más lenta, presentaron reducciones en la frecuencia de transfusiones de glóbulos rojos con el tiempo y posteriormente dejaron de recibir transfusiones entre 12,2 y 21,6 meses después de la perfusión de exa-cel (11).

Otra de las variables secundarias analiza la tasa total de Hb al mes 6 y al mes 24, obteniendo niveles medios de Hb de 12,1 g/dl (DE 2,0) y 12,9 g/dl (DE 2,4) respectivamente. Ya a los 3 meses se observó incremento de la Hb total de 11,1 g/dl,

que continuó aumentado posteriormente. Todos los pacientes que alcanzaron la IT12 en el estudio (n 39) tenían niveles de Hb total medios ponderados normales (28/39 pacientes, 71,8 %) o casi normales (11/39 pacientes, 28,2 %).

Además, para excluir la interferencia de los datos de Hb en relación con el sexo se realizó un análisis estadístico separadamente en hombres y mujeres y a los 6 meses la media de Hb en mujeres fue de 12,3 g/dl (7,9-14,0) y en los varones de 12,7 g/dl (6,5-16,4%). El rango normal de valores comparativos que presentaron eran 12,6-15,9 g/dl en mujeres y 14,8-17,8 g/dl en varones.

La tercera de las variables secundarias analizadas, el valor de la HbF, también tuvo un incremento a los 6 meses, con un valor medio de 10,8 g/dl (DE 2,8) que aumentó a los 24 meses a 11,5 (DE 2,7) es decir un 88% del total de la Hb. Al igual que sucedió con la Hb total, ya a los 3 meses la Hb F tenía un valor de 7,8 g/dl, es decir la respuesta inicial, fue precoz.

Los análisis de subgrupos que evaluaron los efectos en subgrupos de edad, o genotipo (β^0/β^0 o β^0/β^+) sobre las variables relacionadas con la transfusión y los parámetros hematológicos no señalaron diferencias en estos factores.

La población pediátrica se evaluó en 13 pacientes adolescentes de 12 a < 18 años. 12 de estos pacientes obtuvieron la independencia transfusional a los 12 meses (IT12). El único paciente que no obtuvo IT12 finalizó el periodo de transfusiones aproximadamente a los 21,6 meses y por lo tanto ha estado libre de transfusiones 2,8 meses, por lo que logró reducir las transfusiones un 84% durante este periodo (comenzando 60 días después de la última transfusión de CH) (4).

En cuanto al perfil de seguridad se evaluó conjuntamente en los pacientes con TDT y ECF y también conjuntamente contemplando todo el procedimiento completo del TPH autólogo, movilización, aféresis y tratamiento mieloablatoivo.

Durante la fase de movilización y aféresis 15,3 % de los enfermos con TDT tienen efectos adversos en relación con plerixafor y 47,56% en relación con GCSF.

Los EAs más frecuentes fueron debidos a busulfán y afectaron a la mielosupresión, procesos veno-oclusivos, estomatitis e inflamación de mucosas, cefaleas, neutropenia febril, anemia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, etc (11).

Se produjo un evento adverso grave potencialmente mortal de hemorragia cerebelosa en un paciente con TDT y se atribuyó al acondicionamiento mieloablatoivo con busulfán.

Se considera que la incidencia de EAs y EAGs estuvo ligada en la mayoría de los casos al propio tratamiento del TPH y el acondicionamiento mieloablatoivo con busulfán, siendo similar a lo esperado.

Aunque no se investigó el potencial inmunológico del exa-cel no parece que existan alteraciones de este tipo.

En ningún caso se interrumpió el tratamiento por eventos adversos. No se produjo ningún fallecimiento en los pacientes tratados con exa-cel.

La talasemia TDT es una enfermedad grave y limitante que si no se trata adecuadamente desde la infancia los enfermos fallecen prematuramente. Las transfusiones regulares de CH y la quelación han aumentado las expectativas de vida de los pacientes, pero ambas no están exentas de riesgos e impactan muy negativamente en la calidad de vida de los pacientes (17). A pesar de este tratamiento los enfermos siguen falleciendo generalmente por arritmias y fallo cardiaco, entre otras muchas complicaciones (1,2,7), no superando un porcentaje elevado de los mismos la edad de 30 años (4). Luspatercept ha conseguido en 19,6% de los pacientes disminuir en 6-8 el número de CH transfundidas tras 6 meses de tratamiento (16). En el ensayo pivotal BELIEVE (31) que permitió comprobar su eficacia y seguridad, 21,4% de los pacientes consiguieron una reducción de al menos 2 unidades de concentrado de hematíes trasfundidos durante 13-24 semanas mantenidas, versus 4,5% de reducción en el placebo. Así mismo se cumplieron las variables secundarias. El perfil de seguridad fue bueno con bajo grado de toxicidad. 3,6% de los enfermos esplenectomizados presentaron fenómenos tromboembólicos.

En la talasemia la única opción terapéutica curativa en el momento actual es el TPH alogénico.

La aprobación condicional de la Comisión Europea del primer medicamento de edición génica para los pacientes con TDT ha supuesto un nuevo avance para el manejo de la enfermedad, valorado positivamente por los pacientes con TDT (4).

Exa-cel elimina las transfusiones y como consecuencia de ello disminuye la sobrecarga férrica y la terapia quelante. Mejora la eritropoyesis ineficaz y no influye sobre el rechazo del injerto, puesto que son células manipuladas del propio paciente. Es un tratamiento con potencial acción terapéutica curativo y con una sola infusión (32).

Las variables principal y secundarias en la evaluación provisional del estudio (39 de 42 pacientes) tienen relevancia clínica con 92,9% de pacientes que alcanzan la independencia transfusional mantenida (22,3 meses), con Hb media de 12,9 g/dl y Hb F con 88% del valor de la Hb total. Estos resultados sólo pueden atribuirse a la eficacia del exa-cel y no al curso natural de la enfermedad.

Por otra parte se ha identificado en un paciente mediante secuenciación masiva (NGS) en la médula ósea, una mutación genética de significado incierto que se ha descrito en pacientes con leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos asociada a pobre supervivencia. No se ha podido probar si ya se detectaba previamente antes de la edición, los datos presentados indican que lo más probable es que la mutación estuviera presente en las células de paciente antes de la edición génica.

Se ha debatido si debería realizarse NGS a todos los pacientes candidatos al tratamiento con exa-cel, si bien en el momento actual no se ha considerado de utilidad.

Todas estas limitaciones e incertidumbres hacen que exa-cel se haya aprobado condicionalmente por la EMA y se compromete a completar los estudios 111(TDT) y 121 (ECF) en agosto de 2026, 151(ECF) en diciembre de 2027, 161 (TDT y ECF) en diciembre de 2027, 131 (TDT y ECF a largo plazo durante 15 años) con informes provisionales en agosto de 2026 y agosto de 2029 y realizar un registro post comercialización provisional en diciembre 2027.

Enfermedad de células falciformes grave

La eficacia y seguridad de exagamlogén autotemcel se evaluó en un estudio pivotal de un solo brazo, abierto y multicéntrico, estudio 121, para el tratamiento de la enfermedad de células falciformes grave, en pacientes adultos y adolescentes comprendidos entre 12 años y 35 años. Todos los pacientes eran candidatos a un trasplante TPH y no disponían de un donante emparentado histocompatible. Tras completar 24 meses de seguimiento en el estudio 121, se invitó a los pacientes a inscribirse en el estudio 131, un estudio de seguridad y eficacia a largo plazo en curso.

La variable principal de eficacia fue demostrar de acuerdo al ensayo 121, la proporción de pacientes que no presentaron ninguna crisis vasooclusiva (CVO) durante al menos 12 meses consecutivos en cualquier momento dentro de los primeros 24 meses de la perfusión de exa-cel (variable principal LV12), así mismo se evaluó la proporción de pacientes que no requirió hospitalización debido a CVO graves durante al menos 12 meses consecutivos LH12, variable secundaria clave. La evaluación de LV12 y LH12 se realizó a partir de los 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte del trasplante o el tratamiento de la ECF (11).

63 pacientes firmaron el consentimiento informado, 43 fueron incluidos en el estudio y 29 fueron tratados con exa-cel; 4 no habían recibido aún la perfusión de exa-cel en el momento del análisis provisional. 5 pacientes abandonaron el estudio previo a la movilización y 11 pacientes tras la movilización. Ninguno en relación con eventos adversos.

El 16 de abril 2023 se realizó un análisis provisional con 29 pacientes tratados con exa-cel y aptos para el análisis de la variable principal como medida de eficacia. El conjunto de eficacia principal se definió en todos los sujetos que tenían un seguimiento al menos de 16 meses tras la perfusión de exa-cel. La mediana de duración total del seguimiento fue de 17,5 meses (1,2;46,2).

La variable principal como medida de eficacia, se demostró en 28 de los 29 pacientes (96,6%) evaluados, que no presentaron ninguna CVO, IC del 95% (82,2%; 99,9 %). La variable secundaria clave se cumplió en la totalidad de los

pacientes, que se mantuvieron libres de hospitalización por CVO grave durante al menos 12 meses (LH12) (IC del 95%, 88,1%; 100,0%).

Dentro de las otras variables secundarias, ya en el mes 3, después de la perfusión de exa-cel se observaron aumentos en los niveles medios de Hb total y HbF, y en relación con la Hb total, continuaron aumentando hasta 12,5 g/dl (DE 1,8) en el mes 6 y se mantuvieron posteriormente en el mes 24 con una media de Hb total de 13,1 g/dl (DE 1,9).

29 de los pacientes tuvieron por encima del 20% de Hb F mantenida durante al menos 3, 6 y 12 meses (IC del 95% del 100%). La proporción media (DE) de Hb compuesta por HbF fue del 43,2 % (7,6 %) en el mes 6 que se mantuvo posteriormente (11).

En consonancia con el aumento de los niveles de HbF en todos los pacientes tratados, la proporción media (DE) de eritrocitos circulantes que expresaban HbF en el mes 3 fue del 70,4 % (14,0 %) y siguió aumentando con el tiempo hasta alcanzar el 93,9 % (12,6 %) en el mes 6, permaneciendo estables los niveles a partir de entonces, lo que indica una expresión pancelular sostenida de HbF.

En el análisis provisional, solamente han podido ser evaluados 6 adolescentes que cumplieron tanto la variable principal como las variables secundarias y estuvieron libres de CVO al menos durante 12 meses. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con exa-cel en uno o más grupos de la población pediátrica en β -talasemia y ECF.

En el análisis de subgrupos no ha sido posible comparar los genotipos, dado que prácticamente la totalidad de pacientes presentaban genotipo $\beta S/\beta S$, solamente 3 eran $\beta S/\beta^0$ y 1 $\beta S/\beta^+$ (4).

Se considera que la incidencia de EAs y EAGs estuvo ligada en la mayoría de los casos al propio tratamiento del TPH y el acondicionamiento mieloablativo con busulfán, siendo en todo tiempo similar a lo esperado.

En el 100% de los pacientes con ECF (n 35) se observó 1 EA que fue atribuido a busulfán y en 12 pacientes, 1 EA que se podría atribuir a exa-cel. EAs de grado 3 se observaron en 34 (97,1%) pacientes en posible relación con busulfán y en 7 (20,0%) con exa-cel. SEAs ocurrieron en 14 pacientes, de los cuales en ninguno se atribuyó a exa-cel.

En ningún caso se discontinuó el tratamiento por eventos adversos. Un paciente falleció pero no en relación con el tratamiento con exa-cel, si no por insuficiencia respiratoria secundaria a infección por Covid 19.

La ECF es una enfermedad grave en la que, si bien la supervivencia ha mejorado notablemente, especialmente en Norteamérica, Canadá y países de Europa, los adultos con ECF presentan numerosas complicaciones a lo largo de la vida con disminución de la supervivencia y alteración de la calidad de vida (20,22). Las CVO recurrentes producen inflamación y vasculopatía generalizada que condicionan daño multiorgánico generalizado con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, hipertensión pulmonar, alteración hepática, retinopatía, accidentes cerebrovasculares y disfunción cognitiva, osteonecrosis, priapismo y otros síntomas debidos a la anemia hemolítica como cálculos en vesícula o úlceras maleolares (20,22).

La expectativa de vida de los pacientes con ECF comparada con la población general está acortada en 2-3 décadas (33), siendo la supervivencia global de 42 a 53 años en el varón y de 48 a 58 años en la mujer, con una mediana global en ambos sexos de 48 años (22,24)). Las causas más frecuentes de mortalidad son el síndrome torácico agudo, los accidentes cerebrovasculares, la nefropatía, hipertensión pulmonar y la frecuencia de CVOs (23,24).

Para el tratamiento de las CVO dolorosas y recurrentes la Comisión Europea (CE) hace más de 20 años aprobó la hidroxiurea o hidroxycarbamida, que reduce las complicaciones, pero los pacientes siguen teniendo complicaciones y no es curativa (28,29). La única opción terapéutica curativa en el momento actual es el TPH alogénico (34).

La aprobación condicional de la CE del primer medicamento de edición génica para los pacientes con TDT y ECF ha supuesto un nuevo avance para el manejo de estas enfermedades (32,35).

Exa-cel está indicado para el tratamiento de la ECF en pacientes a partir de los 12 años, para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas es apropiado y no se dispone de un donante emparentado compatible (4,11,35).

Las CVO conllevan un descenso en la calidad de vida y un aumento del riesgo mortalidad. Por lo tanto la elección de CVO como variable principal se considera relevante en la práctica clínica. Los pacientes con ECF que experimentan entre una y tres CVO y ≥ 3 CVO al año tienen un riesgo de mortalidad de 2,7 y 5,7 veces mayor que los pacientes con menos de una CVO al año. Con el tratamiento con exa-cel 28/29 pacientes no presentan ninguna CVO (LV12).

Las variables de eficacia secundarias pre-especificadas también se cumplieron en la evaluación provisional (29 /29 pacientes) con cifras mantenidas de Hb total y de Hb F pancelular.

A pesar de la evidencia de la eficacia demostrada, la calidad de la evidencia no es robusta, tiene limitaciones debidas a un número escaso de pacientes estudiados y con un corto periodo de seguimiento.

El número de pacientes que abandonan el tratamiento es notable con 5 previos a la movilización y 11 tras la movilización, 5 de ellos no consiguieron en la aféresis el número necesario de células CD 34⁺ para el procedimiento. Se ha correlacionado este dato con el tratamiento crónico que han recibido estos pacientes con hidroxiurea y la posible mielosupresión secundaria. Por lo tanto, se debe ser especialmente crítico en la elección de estos pacientes.

Aunque el perfil de seguridad de exa-cel es similar a los debidos al TPH y a la mieloablación, no se conoce a medio y largo plazo cuál puede ser el riesgo de enfermedades malignas debidas a la edición génica.

El riesgo tumorigeno de las técnicas de edición génica se relacionan con el poder oncogénico de la guía de ARN y la posibilidad de producir aberraciones y cromoptisis y también del empleo de Cas9, que produce la rotura de las dos cadenas de ADN, con la necesidad posterior de reparación de las mismas. La reparación puede producir inserciones, deleciones y mutaciones que pueden ocasionar apoptosis, reordenamientos genómicos e inducir cambios neoplásicos. De ahí que en la actualidad se esté trabajando con la edición de bases como adenina o citosina y la nucleasa Cas9 inactivada, que no producen rotura de las dos cadenas de ADN y por lo tanto no inducen los cambios genéticos señalados (36,37,38,39).

Conclusión

Exa-cel está indicado para el tratamiento de la β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) en pacientes a partir de 12 años para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH) es apropiado y no se dispone de un donante de (CMH) emparentado histocompatible.

La autorización se basa en los resultados de un estudio pivotal, abierto y multicéntrico, estudio 111, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de exa-cel para el tratamiento de la β -talasemia TDT cuando los pacientes eran candidatos a un trasplante TPH y no disponían de un donante emparentado histocompatible. Los resultados de los 42 pacientes evaluados, demostraron la independencia transfusional mantenida (IT12) en 39 pacientes (92,9%), con un incremento medio de Hb, también mantenido, de 12,9 g/dl y un valor de Hb F del 88% del total de la Hb. La mediana total de seguimiento fue de 22,8 meses.

Exa-cel también está indicado para el tratamiento de la enfermedad de células falciformes (ECF) grave en pacientes a partir de 12 años con crisis vasooclusivas recurrentes para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH) es apropiado y no se dispone de un donante de CMH emparentado histocompatible.

Esta autorización se basa en los resultados de un estudio pivotal, abierto y multicéntrico, estudio 121, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de exa-cel para el tratamiento de la ECF cuando los pacientes eran candidatos a un trasplante TPH y no disponían de un donante emparentado histocompatible. Los resultados de la variable principal de los pacientes evaluados demostraron que 28/29 (96,6%) consiguieron estar libres de CVO (LV12) y todos los pacientes que alcanzaron LV12, cumplieron la variable secundaria más importante, estuvieron libres de hospitalización por CVO grave

mantenida durante al menos 12 meses y en 28 de ellos la mediana de duración del periodo libre de CVO fue de 20,5 meses, con una Hb media a los 24 meses de 13,1g/dl y una Hb F mantenida >20%.

En cuanto a seguridad los efectos adversos a corto plazo fueron muy similares a los relacionados con el TPH. Con posible relación con exa-cel, se observaron EAs en la TDT, en 27,1% de los pacientes y en la ECF en 34,2%, EAs de grado 3 o superiores se observaron en 8 pacientes con TDT (16,7%) y en 7 pacientes (20,0%) con ECF y finalmente EAGs también posiblemente achacables a exa-cel en 2 pacientes con TDT y en cero pacientes con ECF. Ningún paciente interrumpió el ensayo a causa de la perfusión con exa-cel.

A pesar de la evidencia de la eficacia demostrada, la calidad de la evidencia no es robusta, presentó limitaciones debidas al escaso número de pacientes estudiados, el diseño de un solo brazo y al corto periodo de seguimiento. Por lo tanto en vista de las limitaciones e incertidumbres de los estudios 111 y 121, sería necesario aportar los resultados finales de los estudios 111, 131, 151 y 161 y establecer un registro post comercialización para confirmar la eficacia y seguridad del fármaco a largo plazo.

Por lo tanto, exagamglogén autotemcel se postula como una nueva opción terapéutica en los pacientes con TDT y ECF, a partir de los 12 años. No hay datos de eficacia y seguridad en niños por < de 12 años y en adultos > de 35 años. Se ha diseñado el estudio 151, en fase 3, en niños de edades comprendidas entre 2 y 11 años.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Asociación española de pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación española de lucha contra las hemoglobinopatías y talasemias (ALHETA) y la Asociación Española de la Enfermedad Falciforme (ASAFE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

a) Talasemia TDT

Nombre	Exagamglogén Autotemcel	Luspatercept
Presentación	4 - 13 x10 ⁶ células/ml dispersión para perfusión	25 mg polvo para solución inyectable 75 mg polvo para solución inyectable
Posología	La dosis mínima recomendada es de 3 × 10 ⁶ células CD34 ⁺ /kg de peso corporal.	Dosis inicial 1,0 mg/kg Dosis máxima 1,25 mg/kg
Indicación aprobada en FT o no	Exa-cel está indicado para el tratamiento de la β-talasemia dependiente de transfusiones (TDT) en pacientes a partir de 12 años para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no se dispone de un donante de CMH emparentado histocompatible.	Luspatercept está indicado en adultos para el tratamiento de la anemia asociada a betatalasemia (β-talasemia) dependiente de transfusiones y no dependiente de transfusiones.
Efectos adversos	Muy frecuentes: Linfopenia. Frecuentes: trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, linfocitosis hemofagocítica, hipocalcemia, cefalea, parestesia, taquicardia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de neumonía idiopática, epistaxis, erupción, petequias, escalofríos, pirexia, prendimiento retrasado del injerto, reacciones relacionadas con la perfusión.	Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, gripe, insomnio, mareos, cefalea, prehipertensión, hipertensión, tos, disnea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, dolor de espalda, artralgia, dolor óseo, fatiga, astenia, Frecuentes: Bronquitis, infección del tracto urinario, hematopoyesis extramedular, hipersensibilidad, hiperuricemia, ansiedad, irritabilidad, migraña, compresión de la médula espinal, síncope/presíncope, vértigo/vértigo postural, acontecimientos tromboembólicos, epistaxis, disnea, alanina aminotransferasa elevada, proteinuria, albuminuria, reacciones en el lugar de la inyección, fractura traumática.
Conveniencia	Vía intravenosa. Una sola dosis	Vía subcutánea

b) Enfermedad de células falciformes grave

Nombre	Exagamglogén Autotemcel	Hidroxiurea/hidroxycarbamida
Presentación	4 - 13 x10 ⁶ células/ml dispersión para perfusión	100 mg comprimido recubierto con película. 1000 mg comprimido recubierto con película.
Posología	La dosis mínima recomendada es de 3 × 10 ⁶ células CD34 ⁺ /kg de peso corporal.	La dosis inicial de hidroxycarbamida es de 15 mg/kg de peso corporal, y la dosis habitual es entre 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día. Si no hay respuesta (reaparición de las crisis o ausencia de reducción de la frecuencia de éstas) se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día utilizando la concentración más apropiada. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico
Indicación aprobada en FT o no	Exa-cel está indicado para el tratamiento de la enfermedad de células falciformes (ECF) grave en pacientes a partir de 12 años con crisis vasooclusivas recurrentes para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no se dispone de un donante de CMH emparentado histocompatible.	Hidroxiurea/hidroxycarbamida está indicada en la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen enfermedad drepanocítica sintomática
Efectos adversos	Muy frecuentes: Linfopenia. Frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, linfocitopenia hemofagocítica, hipocalcemia, cefalea, parestesias, taquicardia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de neumonía idiopática, epistaxis, erupción, petequias, escalofríos, pirexia, prendimiento retrasado del injerto, reacciones relacionadas con la perfusión.	Muy frecuentes: Depresión medular ¹ , incluida depresión de la médula ósea, incluida neutropenia (< 1.5 x 10 ⁹ /l), reticulocitopenia (< 80 x 10 ⁹ /l), macrocitosis ² , oligospermia, azoospermia ⁴ , Frecuentes: Trombocitopenia (< 80 x 10 ⁹ /l), anemia (hemoglobina < 4,5 g/dl) ³ , dolor de cabeza, reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea) y mucositis oral.
Conveniencia	Vía intravenosa.	Vía oral

1 La recuperación hematológica suele producirse en las dos semanas siguientes a la retirada de la hidroxycarbamida.

2 La macrocitosis causada por la hidroxycarbamida no tiene relación con el déficit de vitamina B12 o de ácido fólico.

3 Debido principalmente a infección por Parvovirus, secuestro esplénico o hepático, insuficiencia renal.

4 La oligospermia y la azoospermia suelen ser reversibles, pero hay que tenerlas en cuenta si se desea tener hijos. Estos trastornos también se asocian a la enfermedad subyacente.

Tabla 2. Resultado de la variable principal de eficacia en los pacientes con TDT

Variable principal	Exa-cel Pacientes incluidos* (N = 45) [†]	Pacientes perfundidos con exa-cel* (N = 42) [‡]
Proporción de pacientes que alcanzaron la TI12 [§] n (%) (IC del 95 %)	39 (86,7 %) (73,2%; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5%; 98,5 %)

* Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023.

[†] N representa el número total de pacientes incluidos que firmaron el consentimiento informado y excluye a los pacientes que estaban a la espera de recibir exa-cel en el momento del análisis o a los pacientes que aún no eran evaluables para la variable principal de eficacia.

[‡] N representa el número total de pacientes en el conjunto de eficacia principal, un subconjunto del conjunto de análisis completo. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los sujetos que habían sido perfundidos con exa-cel y habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de exa-cel. Los sujetos con menos de 16 meses de seguimiento debido a la muerte o a la interrupción por acontecimientos adversos relacionados con exa-cel, o que recibieron continuamente transfusiones de glóbulos rojos durante más de 12 meses después de la perfusión de exa-cel también fueron incluidos en este conjunto.

[§] La IT12 se define como el mantenimiento de una Hb media ponderada ≥ 9 g/dl sin transfusiones de glóbulos rojos durante al menos 12 meses consecutivos en cualquier momento después de la perfusión de exa-cel. La evaluación de la IT12 comienza 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte postrasplante o el tratamiento de la enfermedad de TDT.

Tabla 3. Resultados de las variables secundarias de eficacia en los pacientes con TDT

VARIABLES SECUNDARIAS	PACIENTES PERFUNDIDOS CON EXA-CEL [†] (N = 42) [†]
Duración del periodo de independencia transfusional en pacientes que logran la IT12 (meses)	
n	39
Mediana (mín.; máx.)	22,3 (13,5; 48,1)
Hb total (g/dl)	
en el mes 6	
n	42
Media (DE)	12,1 (2,0)
en el mes 24	
n	23
Media (DE)	12,9 (2,4)
HbF (g/dl)	
en el mes 6	
n	42
Media (DE)	10,8 (2,8)
en el mes 24	
n	23
Media (DE)	11,5 (2,7)

* Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023.

[†] N representa el número total de pacientes en el conjunto de eficacia principal, un subconjunto del conjunto de análisis completo. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los pacientes que habían sido perfundidos con exa-cel y habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de exa-cel. Los sujetos con menos de 16 meses de seguimiento debido a la muerte o a la interrupción por acontecimientos adversos relacionados con exa-cel, o que recibieron continuamente transfusiones de glóbulos rojos durante más de 12 meses después de la perfusión de exa-cel también fueron incluidos en este conjunto.

DE: desviación estándar.

Tabla 4. Resultado de la variable principal de eficacia en pacientes con ECF

Variable principal	Exa-cel Pacientes incluidos* (N = 46) [†]	Pacientes perfundidos con Exa-cel* (N = 29) [‡]
Proporción de pacientes que alcanzaron la LV12 (%) [§]		
n (%)	28 (60,9 %)	28 (96,6 %)
(IC del 95 %)	(45,4%; 74,9 %)	(82,2 %; 99,9 %)

* Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023.

[†] N representa el número total de pacientes incluidos que firmaron el consentimiento informado y excluye a los pacientes que estaban a la espera de recibir exa-cel en el momento del análisis provisional o a los pacientes que habían sido tratados pero que aún no eran evaluables para la variable principal de eficacia.

[‡] N representa el número total de pacientes en el conjunto de eficacia principal, un subconjunto del conjunto de análisis completo. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los pacientes que habían sido perfundidos con exa-cel y habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de exa-cel. Los sujetos con menos de 16 meses de seguimiento debido a la muerte o a la interrupción por acontecimientos adversos relacionados con exa-cel, o que recibieron continuamente transfusiones de glóbulos rojos durante más de 12 meses después de la perfusión de exa-cel también fueron incluidos en este conjunto.

[§] La LV12 se define como ausencia de CVO graves durante al menos 12 meses consecutivos después de la perfusión de exa-cel. La evaluación de la LV12 comienza 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte postrasplante o el tratamiento de la ECF.

Tabla 5. Resultados de las variables secundarias de eficacia en los pacientes con ECF

Variables secundarias	Pacientes perfundidos con exa-cel [*] (N = 29) [†]
Proporción de pacientes libres de hospitalización por CVO grave durante al menos 12 meses (LH12) (%) [‡]	
n (%) (IC del 95 %)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Duración del período libre de CVO grave en pacientes que han alcanzado la LV12 (meses)	
n Mediana (mín.; máx.)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Proporción de pacientes con HbF \geq 20 % en el momento del análisis mantenida durante al menos 3, 6 y 12 meses (%)	
n % (IC del 95 %)	29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Hb total (g/dl)	
en el mes 6	
n Media (DE) en el mes 24	27 12,7 (1,7)
n Media (DE)	15 13,1 (1,9)
Proporción de Hb total compuesta por HbF (%) en el mes 6	
n Media (DE) en el mes 24	27 43,1 (6,0)
n Media (DE)	15 42,2 (5,5)

* Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023.

[†] N representa el número total de pacientes del conjunto de eficacia principal, un subconjunto del conjunto de análisis completo. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los pacientes que habían sido perfundidos con exa-cel y habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de exa-cel. Los sujetos con menos de 16 meses de seguimiento debido a la muerte o a la interrupción por acontecimientos adversos relacionados con exa-cel, o que recibieron continuamente transfusiones de glóbulos rojos durante más de 12 meses después de la perfusión de exa-cel también fueron incluidos en este conjunto.

[‡] La LH12 se define como ninguna hospitalización grave relacionada con CVO que se mantiene durante al menos 12 meses después de la perfusión de exa-cel. La evaluación de la LH12 comienza 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte postrasplante o el tratamiento de la ECF.

Tabla 6. Eventos adversos atribuidos a la movilización/aféresis en pacientes con TDT que recibieron G-CSF y plerixafor (N = 59)

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitosis, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, hipoestesia oral
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético *	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, pirexia

* El dolor musculoesquelético incluyó dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en una extremidad.

Tabla 7. Eventos adversos atribuidos a la movilización/aféresis en pacientes con ECF que recibieron plerixafor (N = 58)

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Enfermedad de células falciformes con crisis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperfosfatemia, hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Síndrome agudo de pecho
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal [*] , náuseas, vómitos	Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético [†]	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, fatiga

^{*} El dolor abdominal incluyó dolor en la zona superior del abdomen.

[†] El dolor musculoesquelético incluyó dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en una extremidad.

Tabla 8. Eventos adversos atribuidos a exa-cel en pacientes con TDT y ECF (N = 97)*

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia ^{†,‡}	Trombocitopenia [†] , neutropenia [†] , anemia [†] , leucopenia [†]
Trastornos del sistema inmunológico		Linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipocalcemia [†]
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea [†] , parestesia
Trastornos cardíacos		Taquicardia [†]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de neumonía idiopática [†] , epistaxis [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^{†,§} , petequias [†]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Escalofríos [†] , pirexia [†]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Prendimiento retrasado del injerto [†] , reacciones relacionadas con la perfusión [#]

* La frecuencia se basa en la incidencia más alta del estudio 111 en los pacientes con TDT o del estudio 121 en los pacientes con ECF.

[†] Al menos un episodio también se atribuyó al acondicionamiento mieloablativo con busulfán.

[‡] La linfopenia incluyó linfocitos CD4 disminuidos y recuento de linfocitos disminuido.

[§] La erupción incluyó dermatitis.

[#] Las reacciones relacionadas con la perfusión incluyeron escalofríos, taquicardia sinusal y taquicardia.

Referencias

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia. *Lancet* 2012; 379(9813): 373-383.
2. Taher AT, Musallan KM, Capellini MD. β -thalassemias. *N Eng J Med* 2021; 384(8): 727-743.
3. Thein SL, Molecular Basis of β -thalassemia. *Cold Harb Perspect Med* 2013; 1: 3(5): 1-24.
4. EPAR de exagamglogene autotendel disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exagamglogene-autotemcel-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Villegas A, Ropero P, González FA, Anguita E, Espinós D. The thalassemia syndromes: Molecular characterization in the spanish population. *Hemoglobin* 2001; 25(3): 273-283.
6. Menor Gómez M, Ropero Gradilla P, Fonte Leal C et al. Registry of transfusión dependent beta-thalassemia (TDT) cases in Spain molecularly characterized over the past 20 months. *Blood* 2024;144(suppl 1):77.
7. Taher AT, Weatherall DJ, Capellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018; 13: 391(10116): 155-167. Doi: 10.1016/so 140-6736(17) 31822-6.
8. Gardengh M, Marungiu MF, Ramos P et al. Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia characterized of increase in iron absorption mediated by down-regulation of hepcidine and upregulation of ferroportin. *Blood* 2007; 109(1): 5027-5035.
9. Li C, Mathews V, Kim S et al. Related and unrelated donor transplantation for β -thalassemia major: results an international Survey *Blood Adv* 2019; 3(17): 2562-2670. Doi 101182/bloodadvances.2019000291.
10. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recomendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014; 99(5): 811-820. Doi: 10.3324/haematol.2013.0099747.
11. Ficha técnica exaganglogén autotencel (casgevy). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_es.pdf
12. Shah F, Sayin F, Trompeter S, Drasar E, Pig A. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. *Blood Rev* 2019; 37 (100588): 1-13. Doi.org/10.1016.
13. Lal A, Wong TE, Andrews J et al. Transfusions practices and complications in thalassemia. *Transfusion* 2018; 9999: 1-10.
14. Taher AT, Capellini MD. How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood* 2018; 132: 1781-1791.
15. Borna-Pignatti C, Capellini MD, De Sefano P et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine-or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107: 3733-3737.
16. Informe de posicionamiento terapéutico de Luspatercept (Reblozyl/A) en anemia dependiente de transfusiones asociada a síndromes mielodisplásicos o beta talasemia. IPT 103/2023.V1. 14 de febrero 2023.
17. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle hemoglobin in neonats: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013; 381(9861): 142-151.
18. Marco Sánchez JM, Bardón Cancho EJ, Benítez D et al. Haemoglobinopathies and other rare anemias in Spain: ten years of nationwide registry (REHem-AR) *Ann Hematol* 2024;103(8) 2743-2755.
19. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood* 2012; 120: 3647-3656.
20. Telen MJ. Hb S curative vs targeted therapy for SCD: does it make more sense to address the root cause tan target downstream events? *Blood Adv* 2020; 4 (14):3457-3465.
21. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018-2031.
22. Thein SL, Howard J. How I treat older adult with sickle cell disease. *Blood* 2018;132: 1750-1760.
23. Lanzkron S, Carral CP, Haywood C. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: US 1979-2005. *Public Health Rep* 2013;128(2): 110-116.
24. DeBaun MR, Chafuri DL, Rodeghier M et al. Decreased mediam survival of adults with sickle cell disease after adjusting for left truncation bias:a pooled analysis. *Blood* 2019;133(6): 615-617.
25. Fitzhugh CD, Lauder N,Jonassaint JC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010; 85(1):36-40.

26. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, et al: Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol* 2014; 85 (9):530-535.
27. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014; 312 (10): 1033-1048.
28. Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, et al. REACH investigators. Hydroxyurea for children with sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2019; 380 (2):121-131.
29. Charade S, Terrin ML, Moore RD et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332(20): 1317-1322.
30. Guía de enfermedad de células falciformes. Grupo de eritropatología de la SEHH. Medea Medical Education Agency. S.L. Madrid 2021. ISB 978-84-09-34321-8.
31. Capellini MD, Viprasit V, Taher AT et al. A phase 3 trial of Luspatercept in patients with transfusion dependent β thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382 (13):1219:1231.
32. Locatelli F, Lang P, Wall D et al. Exagamglogene Autemcel for tranfusion-dependent β thalassemia. *N Engl J Med* 2024;390 (18): 1663-1676
33. Gardner K, Douiri A, Drasar E et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood* 2016; 128(10): 1436-1438
34. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzugh CD, Hankins JS. Guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Adv* 2021; 5(8):3668-3689.
35. Fragoul L, Locatelli F, Sharma A et al. Exagamglogene Autemcel for severe sickle cell Disease. *N Engl J Med* 2024. Doi: 10.1056/NEJMoa2309676.
36. Leibowitz ML, Papathanasiou S, Doerfler PA et al. Chromothripsis as an on-target consequence of CRISPR-Cas9 genome editing. *Nat Genet* 2021;53(6):895-905.
37. Hardouin G, Antoniou P, Matinucci P et al. Adenine base editor-mediated correction of the common and severe IVS1-110(G>A) beta thalassemia mutation. *Blood* 2023;141(10):1169-1179
38. Germino-Watnick P, Hind M, Le A, Chu R, Liu X, Uchidas N. Hematopoietic stem cell gene-adding therapy in sickle Cell Disease. *Cell* 2022;11:1843-1874. Doi.org/10.3390/cells 11111843.
39. Linonnici MR, Scaramuzza S, Ferrari G. Gene therapy for hemoglobinopathies. *Hum Gene Therapy* 2023;34(17,18) 793807. Doi 10.1089hum.2023.138

