Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Informe de Posición de la SEHH

Exagamglogene autotemcel (Exa-cel) (Casgevy®) en el tratamiento de la talasemia dependiente de trasfusión (TDT) y la enfermedad de células falciformes (ECF)

1.- Introducción

Las hemoglobinopatías constituyen un grupo de trastornos hereditarios de la hemoglobina causados por alteraciones en la estructura o en la síntesis de las cadenas de globina. Se dividen en dos grandes categorías: las debidas a variantes estructurales de la secuencia proteica (variantes de hemoglobina [Hb] S, C, O, E, G, etc.) y los defectos cuantitativos de síntesis de las cadenas de globina (talasemias alfa, beta, etc.). Estas enfermedades, generalmente de herencia recesiva (*sensu stricto* codominante), son altamente prevalentes a nivel mundial, especialmente en regiones históricamente endémicas de malaria, debido a la ventaja selectiva de los portadores heterocigotos. La talasemia ha sido desde siempre, altamente prevalente en la zona mediterránea y se calcula que en España tiene una prevalencia del 0,1%-2% para las formas heterocigotas de beta-talasemia, con menos de 150 casos graves o homocigotos, unos 78 de ellos dependientes de trasfusión (1,2). Los movimientos poblacionales globales han incrementado la prevalencia de determinadas hemoglobinopatías, antes infrecuentes, de forma que la incidencia actual de enfermedad falciforme en el cribado neonatal de nuestro país asciende a 1 caso por cada casi 5.000 recién nacidos, con una tasa de portadores de HbS de 1 cada 227 (3). Hay que destacar la dificultad de calcular la prevalencia de estas dos entidades de forma completa ya que tanto el registro pediátrico (de la sociedad española de hematoncológica pediátrica- SEHOP) (4) como el de pacientes adultos (grupo de eritropatología de la sociedad española de hematología y hemoterapia- SEHH) (2) no están completos. Desde el punto de vista clínico, estas enfermedades presentan una gran heterogeneidad, que abarca desde formas asintomáticas hasta cuadros graves y potencialmente mortales, constituyendo un importante problema de salud pública global.

La **beta-talasemia dependiente de transfusión** (BTDT), anteriormente conocida como talasemia mayor, es debida a mutaciones en el gen *HBB* que condicionan una disminución o ausencia de síntesis de las cadenas β de globina (5-8). Como consecuencia, se produce un

desequilibrio entre cadenas α y no-α, lo que da lugar a eritropoyesis ineficaz con deformidades óseas y megalias, junto a hemólisis crónica por daño oxidativo de la membrana eritrocitaria, lo que condiciona anemia grave desde los primeros meses de vida, de forma que requieren transfusiones periódicas para poder sobrevivir. Estas trasfusiones asociadas a la eritropoyesis ineficaz producen sobrecarga férrica, que explica la mayoría de las comorbilidades. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta con anemia crónica grave (generalmente Hb<7g/dL) que condiciona palidez, fatiga y disnea. Es frecuente el retraso del crecimiento y del desarrollo puberal. La expansión de la médula ósea secundaria a la eritropoyesis ineficaz puede producir deformidades óseas, especialmente craneofaciales, hepatoesplenomegalia y masas de hematopoyesis extramedular. A lo largo de la evolución y debido a la necesidad de trasfusiones crónicas, los pacientes desarrollan complicaciones derivadas de la sobrecarga férrica como cardiopatía, hepatopatía y alteraciones endocrinas (hipogonadismo, diabetes, hipotiroidismo), que condicionan y limitan la supervivencia de los pacientes (5-10).

El tratamiento estándar de la BTDT se basa en establecer un programa regular de transfusiones de concentrados de hematíes (CH) que permita el crecimiento y el desarrollo de la actividad diaria. Las trasfusiones resultan en estos pacientes, imprescindibles para la vida, de forma que, en su ausencia, fallecen en la primera década de la vida (5-8). Aunque no existe un límite transfusional bien definido que separe la dependencia de la no-dependencia de trasfusión, los pacientes con BTDT precisan 2 CH cada 3–5 semanas (mínimo unos 10 CH al año), con el objetivo de mantener niveles de hemoglobina pre-trasfusional en torno a 9.5–10.5 g/dL (5-8). Este enfoque permite suprimir la eritropoyesis ineficaz y prevenir complicaciones relacionadas con la anemia. Sin embargo, conlleva inevitablemente una serie de complicaciones como el riesgo de transmisión de agentes patógenos, reacciones hemolíticas, aloinmunización, daño pulmonar agudo, etc. De todas ellas, la principal es la sobrecarga de hierro, de forma que la terapia quelante estricta es vital para asegurar la supervivencia de los pacientes (9,10). La introducción de agentes quelantes inicialmente deferoxamina parenteral (en bomba subcutánea de uso nocturno) y posteriormente orales como el deferasirox y la deferiprona, ha mejorado significativamente la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes (5-10). En los últimos años, luspatercept, proteína de fusión recombinante que actúa como trampa de ligando de la familia del TGF-B (activina B o GDF-11) ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz en pacientes con beta-talasemia dependiente, al actuar como modulador de la eritropoyesis tardía, mejorando la maduración de los eritroblastos y reduciendo la eritropoyesis ineficaz, reduciendo en más de un 33% la carga transfusional durante al menos 12 semanas, en comparación con placebo, además de observarse reducciones clínicamente relevantes en periodos más prolongados de seguimiento (11). Actualmente, luspatercept representa la única estrategia

farmacológica eficaz para disminuir la dependencia transfusional y mejorar la calidad de vida en pacientes con talasemia dependiente de transfusión. En mayo de 2026, mitapivat, un activador de la enzima piruvato quinasa, ha sido autorizado por la agencia reguladora europea para el tratamiento de estos pacientes, ya que reduce los requerimientos transfusionales a la mitad en el 30,4% de los pacientes (12).

La **enfermedad de células falciformes** (ECF) o drepanocitosis es una hemoglobinopatía hereditaria codominante causada por una mutación puntual en el gen *HBB* que da lugar a la variante proteica de hemoglobina denominada S (HbS, β^S). Esta mutación produce la sustitución de ácido glutámico por valina en la cadena β de la globina. En condiciones de desoxigenación, la HbS polimeriza, lo que provoca deformación de los eritrocitos, que adoptan una morfología en forma de hoz. Estos eritrocitos falciformes presentan menor deformabilidad, mayor adhesividad y tendencia a la hemólisis, lo que condiciona dos fenómenos fisiopatológicos clave: anemia hemolítica crónica y episodios de vaso-oclusión (13-15). Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se caracteriza por una gran variabilidad fenotípica dependiendo de la combinación genética, de forma que los pacientes homocigotos ($\beta^s\beta^s$) o heterocigotos compuestos con β0-talasemia ($\beta^s\beta^0$), representan las formas más graves y sintomáticas de la enfermedad. En estos pacientes, además de la anemia, los episodios recurrentes de vaso-oclusión constituyen la manifestación más característica y se traducen en dolor agudo, frecuentemente óseo, torácico o abdominal. Entre las complicaciones agudas destacan el síndrome torácico agudo (primera causa de muerte en adultos), el ictus (especialmente frecuente en población pediátrica), el embolismo graso y el secuestro esplénico, todas ellas de extrema gravedad y potencialmente mortales (13-15). La asplenia funcional precoz aumenta el riesgo de infecciones graves por microorganismos encapsulados, principal causa de muerte en niños. A largo plazo, pueden desarrollarse complicaciones crónicas multiorgánicas, como nefropatía, retinopatía, úlceras cutáneas, hipertensión pulmonar y disfunción cardíaca, que en última instancia producen un envejecimiento tisular precoz y provocan la muerte de los pacientes dos o tres décadas antes respecto la población de su misma franjea etaria (16). La limitación en las actividades diarias, laborares, escolares y académicas y en las relaciones personales y sociales abarca al 30-70% de los pacientes; a lo que hay que añadir que la mitad de los adultos vive con dolor crónico la mitad de los días del año (17). Se puede concluir que la ECF es una enfermedad crónica, progresiva, multisistémica que condiciona un envejecimiento precoz y afecta a la calidad y cantidad de vida de los pacientes.

El tratamiento de la ECF es multidisciplinar y combina medidas preventivas, tratamiento de las complicaciones y terapias modificadoras de la enfermedad (13-15). La profilaxis infecciosa es fundamental, especialmente en la infancia, e incluye vacunación frente a gérmenes

encapsulados y profilaxis antibiótica con penicilina en los primeros años de vida. El manejo del dolor durante las crisis vaso-oclusivas (CVO) es un pilar esencial del tratamiento, utilizando analgésicos escalonados según la intensidad, incluyendo opioides en casos graves. La hidratación y el soporte general también son fundamentales. La hidroxicarbamida (Hydrea®) constituye el principal tratamiento modificador de la enfermedad, ya que aumenta la producción de hemoglobina fetal (HbF), reduce la polimerización de la HbS y disminuye la frecuencia de CVO, episodios de síndrome torácico agudo y necesidad de hospitalización (13-15). La limitación en la eficacia se observa en los pacientes intolerantes, no adherentes o en los que el efecto clínico no es suficiente para evitar las CVO o accidentes cerebrovasculares (13-15). En determinados pacientes, especialmente aquellos con complicaciones graves o alto riesgo de ictus, se emplean programas de transfusión crónica para reducir la proporción de HbS circulante. No obstante, este enfoque conlleva el riesgo de sobrecarga férrica, que puede requerir tratamiento quelante (13-15). En los últimos años, se ha intentado incorporar nuevas terapias dirigidas, como crizanlizumab o el voxelotor, sin éxito, bien por la retirada de la autorización por la EMA o por retirada del fármaco por parte del propio laboratorio, respectivamente (13-15, 18,19). Además, la L-glutamina, autorizada en Estado Unidos, no está autorizada en Europa por retirada de la solicitud por parte del laboratorio (13-15, 18,19). Aunque muchos son los fármacos que es están ensayando en ECF, algunos con resultados que parecen prometedores (p.e: activadoras de piruvato quinasa, nuevos inductores de HbF), a efectos prácticos, solo tenemos disponible la hidroxicarbamida en la práctica clínica diaria en Europa (18,19).

Históricamente el único tratamiento curativo de los pacientes con BTDT y ECF ha sido el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) con donante emparentado HLA idéntico (compatibilidad 10/10) (20,21). Este procedimiento, realizado en pacientes jóvenes (inferiores a 16 años) y sin afectación orgánica ni sobrecarga férrica u otras comorbilidades, obtiene altas tasas de supervivencia libre de enfermedad y global. Sin embargo, las principales limitaciones vienen derivadas de la disponibilidad de donante hermano HLA-idéntico (menos del 20% de los casos) y el riesgo de presentar las complicaciones del procedimiento como enfermedad injerto-contra-receptor, fallo del injerto infecciones, así como la necesidad de utilizar terapia inmunosupresora posterior (20,21).

2.- La Terapia Génica como tratamiento de la BTDT y de la ECF

Al tratarse ambas enfermedades de patológicas monogénicas por afectación del gen *HBB*, la terapia génica (TG) sobre este gen o algún otro gen regulador, se plantea como una opción curativa no asociada a las limitaciones del alo-TPH, cuya investigación y aplicabilidad se está incrementando de forma exponencial (22-24). Muchas son las aproximaciones disponibles o en desarrollo, utilizando técnicas de manipulación *ex vivo* con adición o edición génica.

Actualmente, solo dos terapias génicas tienen la aprobación de las agencias regulatorias europea (*European Medicines Agency*- EMA) y/o americana (*Food and Drug Administration*-FDA). Ambas requieren movilización de progenitores y aféresis, quimioterapia de acondicionamiento con busulfán y reinfusión de los progenitores modificados, siendo este procedimiento similar al realizado en casos de trasplante autólogo.

Por orden de autorización, las dos formas de TG aprobadas son las siguientes:

- La primera TG en hemoglobinopatías aprobada por FDA se basaba en la adición mediante vector lentiviral, incorporando un gen HBB modificado (Thr 87 Glu) que permite su seguimiento e impide la falciformación. Según la indicación, se presentan:
  - *Betibeglogene Autotemcel* -Beti-cel- (Zynteglo®): vector LentiGlobinBB205 para BTDT, Autorizado por FDA (e inicialmente por EMA hasta su retirada por razones no-médicas) para pacientes con BTDT no-$\beta^0\beta^0$, mayores de 12 años, en los que un alo-TPH de donante familiar HLA idéntico no sea posible. En el ensayo pivotal se obtiene un 91% de independencia transfusional (IT) con Hb 11,7g/dL (25).
  - *Lovotibeglogene autotemcel* -Lovo-cel- (Lyfgenia®): vector LentiGlobinBB205, para ECF. Autorizado por FDA (no solicitado a EMA) para pacientes con ECF mayores de 12 años e historia de enfermedad vaso-oclusiva. En el ensayo pivotal se consigue desaparición de las CVO con Hb 11g/dL (26).

- La segunda forma de TG aprobada por FDA se base en la técnica de edición génica por técnica de CRISPR-Cas9 (sin vector lentiviral) ***Exagamglogene Autotemcel o Exa-cel (Casgevy®)*, indicada para pacientes con BTDT y ECF** (27). **Esta es la única TG aprobada por la EMA lo que la convierte en la UNICA OPCION CURATIVA en para pacientes europeos con BTDT y ECF en los que un alo-TPH de donante familiar HLA idéntico no sea posible** y es el objeto de este informe de posicionamiento.

3. Exagamglogene Autotemcel (Exa-cel), Casgevy®

Exagamglogene autotemcel (Exa-cel), de nombre comercial Casgevy®, es una terapia génica innovadora basada en la tecnología de edición genética CRISPR/Cas9 que consiste en modificar las propias células madre hematopoyéticas del paciente en el laboratorio para reactivar la producción de hemoglobina fetal (HbF), lo que ayuda a compensar el defecto genético responsable de ambas enfermedades (27). En la talasemia, el incremento de HbF reduce el disbalance entre cadenas α y no-α, mientras que en la ECF impide la polimerización de las cadenas β^S patológicas (27). Después, estas células modificadas se reinfunden al paciente tras acondicionar con fármacos mieloablativos, en un procedimiento similar a un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (auto-TPH). Tras el injerto de las células progenitores modificadas, se incrementa la producción de HbF y total, que revierte la anemia e impide la falciformación (27).

Casgevy® fue declarado "medicamento huérfano" por la comisión europea en 2019 para la BTDT y en 2020 para la ECF. Posteriormente, fue admitido en el programa de Medicamentos Prioritarios de la EMA (PRIME) en septiembre del 2020 para la indicación de ECF y en abril del 2021 para la de BTDT. Al tratarse de una terapia celular, fue inicialmente aprobado por el *Committee for Advanced Therapies* (CAT) el 8 de diciembre del 2023, para ser aprobado a continuación por el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) el 14 de diciembre del 2023. La Comisión Europea concede la autorización condicional de comercialización válida en toda la UE el 9 de febrero 2024 con obligación de completar todos los ensayos clínicos y de realizar un registro posterior a la comercialización.

3.1. Farmacología

Casgevy® es un producto obtenido de modificar células progenitoras autólogas CD34+ mediante la técnica de CRISPRCas9, de forma que, mediante un ARN guía especifico, se produce una rotura del gen *BCL11a* en el punto de unión al factor de transcripción GATA1 de su región potenciadora específica eritroide. Esta rotura interfiere en la función del gen *BCL11A*, que conlleva su silenciamiento y reducción de expresión, con el consiguiente incremento de expresión de cadenas gamma-globina y HbF. El aumento de cadenas γ mejora el desbalance de cadenas α/no-α de la talasemia e impide la falciformación de cadenas contiguas.

Se comercializa en viales de 1,5 a 20ml para perfusión intravenosa, conteniendo 4-13x10^6 células hematopoyéticas progenitoras CD34+ en dispersión, para USO AUTOLOGO. La dosis mínima recomendada es de 3x10^6 CD34+ por cada kilogramo de peso corporal (27). Debe ser

administrado en un centro cualificado, bajo el control y supervisión de personal sanitario con experiencia en trasplantes hematopoyéticos y en las patologías para las que esta indicado.

3.2. Indicación

Según la ficha técnica del producto, Casgevy® está indicado para pacientes con BTDT o con ECF con crisis vaso-oclusivas recurrentes, mayores de 12 años, que sean candidatos a trasplante alogénico, pero que carezcan de donante emparentado HLA histocompatible (27).

3.3. Procedimiento

El procedimiento de tratamiento con Exa-cel es similar al de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con la diferencia de que las células progenitoras CD34+ infundidas están modificadas genéticamente (27).

Si bien, las diferencias son escasas, la sistemática del procedimiento difiere levemente según la indicación en las fases de preparación previas a la aféresis:

3.3.1: En pacientes con BTDT

Los candidatos deben someterse a un periodo de hipertransfusión los 60 días previos a la aféresis para mantener una Hb ≥11g/dL y debe valorarse la preservación de ovocitos o espermatozoides previamente al procedimiento. La movilización se realiza con G-CSF a 5mcgr/kg/12h durante 5-6 días (cada 24 horas en esplenectomizados), con administración de plerixafor 0,24mcgr/Kg subcutáneo (sc) a partir del 4º día, 4-6h antes de las aféresis (27).

3.3.2: En pacientes con ECF

Los candidatos deben suspender el tratamiento con hidroxicarbamida un mínimo de 8 semanas antes de la movilización y debe valorarse la preservación de ovocitos o espermatozoides previamente al procedimiento. Así mismo, deben someterse a un proceso de trasfusión o recambio eritrocitario para conseguir que los valores de Hb pre-aféresis sean ≤11g/dL con una HbS inferior al 30%, manteniéndose un mínimo de 8 semanas previas al acondicionamiento. La movilización se realiza con plerixafor 0,24mcgr/Kg sc, 4-6h antes de las aféresis, SIN G-CSF para evitar desencadenar CVO (27).

3.3.3: En ambos (27):

La recolección de progenitores se realizará en 2 días consecutivos (máximo 3), con obtención de suficiente producto para enviarlo para modificación génica ($20x10^6$ células CD34/Kg) y para tener de reserva en el centro trasplantador ($2x10^6$ CD34/Kg). Si con un solo ciclo de movilización es insuficiente, se puede repetir a los 14 días. Las células progenitoras extraídas se envían al laboratorio para modificar genéticamente (salvo el producto de reserva). Una vez recibido e identificado el producto modificado, los viales se congelan a -135ºC.

A continuación, tras suspender el tratamiento quelante 7 días antes, se procede a la administración de la quimioterapia de acondicionamiento con busulfán intravenoso (3,2mg/kd/d x 4días ó 0,8mg/k/6h), para niveles de 74-90mg*h/L (59-89mg*h/l si c/6h), con la profilaxis anticonvulsivante habitual y del síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOSH). Es imprescindible comprobar la disponibilidad del conjunto completo de viales de la dosis de Exa-cel antes de iniciar el acondicionamiento.

A las 48h (máximo 7 días) de la administración del agente alquilante, el producto se descongela a 37ºC y, en menos de 20 minutos, se administran todos los viales por vía central (en bolo a <2,6ml/kg/h) sin filtro y con purgado posterior. La dosis mínima infundible es de 3x10e6 CD34+/Kg. Se recuerda que el producto contiene dimetil-sulfóxido (DMSO), por lo que se recomienda administrar premedicación antes de la perfusión de Exa-cel, según las guías institucionales de cada centro.

A partir de ese momento, el manejo del paciente es similar al de un trasplante autólogo, tenido en cuenta que los periodos de aplasia son mayores. El tratamiento quelante podrá reiniciarse a los 3-6 meses post-trasplante.

3.4. Eficacia clínica

3.4.1. En BTDT: Ensayo CLIMB THAL-111 (NCT03655678)

El ensayo pivotal CLIMB THAL-111 (28) es un estudio de dosis única, fase 3, abierto, multicéntrico y sin brazo control, en el que se incluyeron pacientes de 12 a 35 años diagnosticados de BTDT (definida como más de 100 mL/kg o de 10 concentrados de hematíes al año, los dos años previos) con índice de Karnosfsky o Lansky ≥80%. Se excluyeron aquellos pacientes con donante HLA emparentado histocompatible (HLA10/10), pacientes con alfa-talasemia/triplicación de genes alfa u otra hemoglobinopatía asociada, así como a aquellos con

sobrecarga férrica cardiaca (definida por RM con T2* cardiaca <10mseg) o enfermedad hepática avanzada (hipertransaminasemia, alteración de la protrombina, cirrosis hepática detectada en biopsia, realizada a todos aquellos con sobrecarga hepática de hierro medida por RNM de más de 15mg de Fe/gr) (28). También se excluyeron pacientes con alo-TPH o TG previos, infección activa, serología positiva para HBC, HBV y HIV, leucopenia (<3x10^9/L), trombopenia (<50x10^9/L), historia de sangrado significativo u otra enfermedad que interfiera/impida la medicación o interpretación de resultados, neoplasia previa o actual o inmunodeficiencia significativa, insuficiencia renal (FG<60ml/min/1.73m2), pulmonar (DLCO <50%), embarazadas o lactantes y aquellos que no pudieran cumplir los procesos del protocolo.

El objetivo primario era conseguir la independencia transfusional (IT), definida como un valor de hemoglobina (Hb) de al menos 9g/dL sin evidencia de trasfusión de hematíes en 12 meses consecutivos, a contar tras 60 días de la última trasfusión pre-trasplante o en el periodo de aplasia inmediato posterior al procedimiento. El objetivo secundario principal fue el mismo, pero en 6 meses. Para ambos objetivos, se requirió un seguimiento mínimo de 16 meses. Objetivos secundarios adicionales fueron: duración de la IT, valor de Hb total y HbF, porcentaje de hematíes con HbF, reducción en el número de trasfusiones de hematíes, porcentaje de alelos con la modificación genética en células de sangre y médula ósea, cambios en los parámetros del metabolismo del hierro y en la eritropoyesis ineficaz (EI), cambios en los PROMs (*patient reported outcome measures*), así como seguridad y efectos adversos, incluyendo los relacionados con el trasplante y mortalidad (28).

Desde septiembre de 2018 a enero del 2023, se movilizaron 59 pacientes, 53 se acondicionaron y 52 fueron infundidos, presentando en la publicación los resultados de los 52 tratados con Exa-cel (análisis completo) y de los 35 en los que se pudo evaluar la eficacia tras 16 meses de la infusión. Las características de los pacientes se presentan en la tabla 1, todos con alta carga transfusional (mediana 35 CH/año) y el 60% con un genotipo β^0/β^0 o similar. La mediana de ciclos necesarios para la obtención de suficientes células progenitoras fue de solo uno, con un máximo de 4 ciclos. Todos los pacientes recibieron acondicionamiento mieloablativo con busulfán seguido de una única infusión de células editadas (28).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con BTDT incluidos en CLIMB THAL-111

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

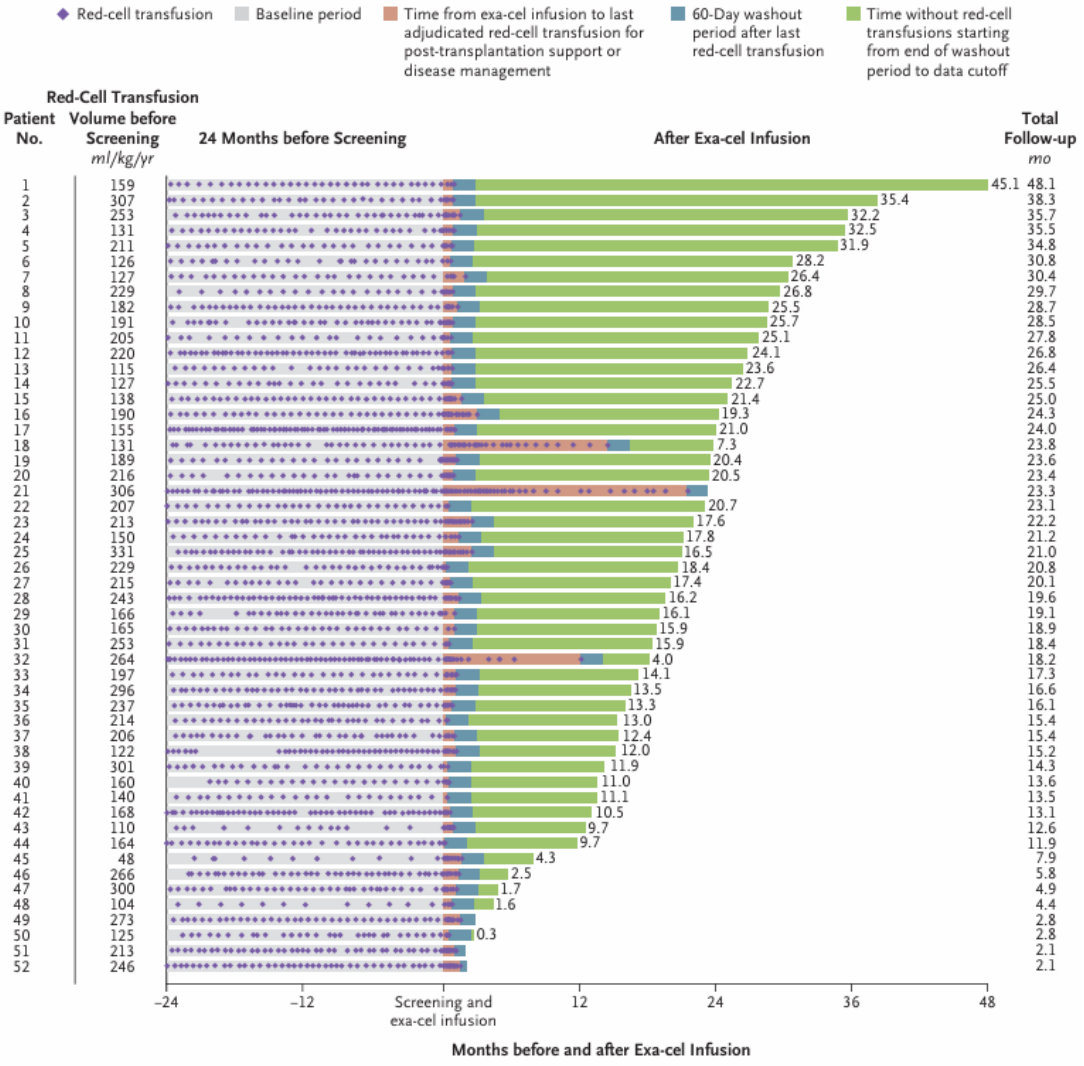
Characteristic	Full Analysis Population (N=52)	Primary Efficacy Population (N=35)
Sex — no. (%)		
Male	27 (52)	18 (51)
Female	25 (48)	17 (49)
Age at screening		
Mean — yr	21.5±6.7	21.1±6.1
Distribution — no. (%)		
12 to <18 yr	18 (35)	11 (31)
≥18 to 35 yr	34 (65)	24 (69)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	18 (35)	15 (43)
Asian	22 (42)	13 (37)
Data not collected per local regulations	7 (13)	4 (11)
Other	2 (4)	0
Multiracial	3 (6)	3 (9)
Genotype — no. (%)		
β^0/β^0-like	31 (60)	20 (57)
β^0/β^0	19 (37)	10 (29)
β^0/IVS-I-110	9 (17)	7 (20)
IVS-I-110/IVS-I-110	3 (6)	3 (9)
Non–β^0/β^0-like	21 (40)	15 (43)
β^+/β^+	4 (8)	3 (9)
β^+/β^0	12 (23)	8 (23)
β^E/β^0	5 (10)	4 (11)
Annualized volume of red-cell transfusions — ml/kg		
Mean	196.8±63.0	202.0±57.1
Median (range)	201.0 (48.3–330.9)	205.2 (115.2–330.9)
Median annualized red-cell transfusions (range) — units	35.0 (11.0–71.0)	35.0 (20.5–71.0)
Total hemoglobin concentration — g/dl	10.4±2.0	10.4±1.9
Total fetal hemoglobin concentration — g/dl	0.6±1.0	0.5±0.6
Spleen intact — no. (%)	36 (69)	26 (74)
Iron status		
Median liver iron concentration (range) — mg/g	3.5 (1.2–14.0)	4.0 (1.4–14.0)
Median cardiac iron content by T2*-weighted MRI (range) — msec	34.0 (12.4–61.1)	34.8 (19.6–61.1)
Median serum ferritin concentration (range) — pmol/liter	2891.9 (584.2–10,837.3)	2653.7 (674.1–10,740.7)
Median no. of mobilization cycles (range)	1 (1–4)	1 (1–2)
Median exa-cel dose (range) — CD34+ cells/kg	7.5×10^6 (3.0×10^6–19.7×10^6)	6.4×10^6 (3.0×10^6–19.7×10^6)

* Plus–minus values are means ±SD. The full analysis population included all patients who received the exagamglogene autotemcel (exa-cel) infusion. The primary efficacy population included all patients who received the exa-cel infusion and had at least 16 months of follow-up after the infusion. To convert values for iron to micromoles per liter, multiply by 0.1791.

Tras la infusión de Exa-cel, con una mediana de seguimiento de 20,4 meses, tanto el objetivo primario de independencia transfusional (IT) como el secundario principal, se alcanzó en el 91% de los pacientes evaluables (32/35; p<0,001) La suspensión de transfusiones ocurrió de forma

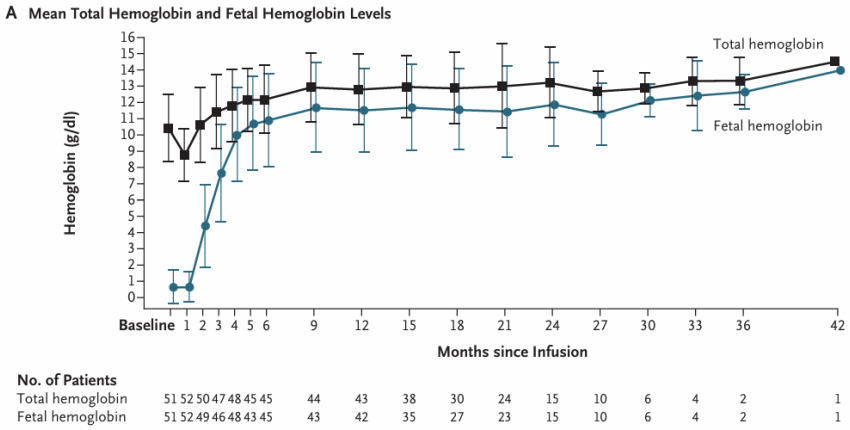
precoz, con una media de 35 días tras la infusión (35,2±18.5), y se mantuvo de forma sostenida (mediana de duración de 22,5 meses, rango 13,3-45,1). Estos resultados son independientes del sexo, edad o genotipo. Globalmente, el 92% de los pacientes tratados (48/52) dejó de requerir transfusiones en algún momento del seguimiento. Uno de los pacientes que no alcanza IT consigue una reducción de los requerimientos transfusionales del 84% y otros dos consiguen la IT a los 14,5 y 12,2 meses (figura 1) (28).

Figura 1. Requerimientos transfusionales tras infusión de Exa-cell



Desde el punto de vista hematológico, se observó un incremento rápido y sostenido de la hemoglobina total y de la HbF, de forma que, en el global de pacientes, se mantienen igual o superiores a 12gr/dL y 10g/dL respectivamente a los 6 meses post-procedimiento, independiente de sexo, edad y genotipo. En los pacientes que alcanzaron IT, la Hb media fue de 13,1g/dL y la HbF de 11,9g/dL, con una distribución pancelular (>94% de eritrocitos con expresión de HbF) desde el sexto mes posterior al procedimiento (figura 2) (28).

Figura 2. Valores de Hb total y fetal tras el procedimiento en pacientes con BTDT



La eficiencia de la edición génica del gen *BCL11A* fue elevada y sostenida, con porcentajes de alelos editados igual o superior al 64% en sangre periférica desde los 2 meses y del 78% en células CD34+ de médula ósea a los 6 meses, lo que respalda la estabilidad del injerto y la durabilidad del efecto terapéutico (28).

El incremento de la Hb y la consiguiente IT se tradujeron en una mejoría del perfil férrico con reducción de los niveles de ferritina (media -2.295,1pmol/L) y de la sobrecarga férrica medida por resonancia magnética cardiaca y hepática a los 24m post-procedimiento. Esto permitió suspender la terapia quelante en 17 de los 35 pacientes analizables. La mejoría de la eritropoyesis ineficaz se evidenció por el incremento del cociente mieloide/eritroide en médula ósea y la mejoría de los marcadores de laboratorio. Así mismo, se evidencio mejoría en la calidad de vida de los pacientes, evidenciada por los PROMs medidos a los 24meses (28).

Tras la finalización del ensayo CLIMB THAL-111, 56 pacientes pasaron al **ensayo CLIMB-131,** estudio fase 3 de seguimiento durante 13 años. Con un máximo de seguimiento de hasta 6,6

años, el 98% de los pacientes (55/56) consigue IT durante 12 meses con Hb≥9g/dL, con una mediana de tiempo sin trasfusión de 3,9 años (rango: 1,4-6,3). El único paciente que no consigue el objetivo primario por mantener Hb<9g/dL, sí que alcanza IT de 1,6 años. El valor de Hb media de los pacientes se mantuvo dentro de la normalidad o en su límite inferior, con más del 95% de hematíes conteniendo HbF. Además, el 70% de estos pacientes (39/56) discontinuaron el tratamiento quelante pasados 6 meses del procedimiento, sin evidencia de acumulación de hierro tisular tras 5 años de seguimiento. En el seguimiento se confirmó la edición estable y mantenida las células progenitoras hematopoyéticas modificadas, sin evidencia de neoplasias secundarias ni fallecimientos (29).

3.4.2. En ECF: Ensayo CLIMB SCD-121 (NCT 03745287)

El ensayo pivotal CLIMB SCD-121 (30) es un estudio de dosis única, fase 3, abierto, multicéntrico y sin brazo control, en el que se incluyeron pacientes de 12 a 35 años diagnosticados de ECF grave, definida como cualquier genotipo (β^S/β^S, β^S/β^0, β^S/β^+) que presente al menos dos episodios de CVO en cada uno de los dos últimos (visita hospitalaria o medicación intravenosa o trasfusión, síndrome torácico agudo, priapismo >2 horas y/o secuestro esplénico), con índice de Karnosfsky o Lansky ≥80%. Se excluyeron aquellos pacientes con donante HLA emparentado histocompatible (HLA10/10), historia de aloinmunización que pueda complicar la disponibilidad de unidades de hematíes, pacientes con dolor crónico, con HbF >15% basal, así como a aquellos de edad entre 12 a 18 años con historia de doppler transcraneal anormal (≥200cm/seg sin imagen, ≥185cm/seg con imagen) o con enfermedad Moyamoya no tratada o con riesgo de hemorragia cerebral (30). También se excluyeron pacientes con más de 10 visitas hospitalarias el año previo, tratamiento con trasfusiones regulares no suprimibles, alo-TPH o TG previos, infección activa, serología positiva para HBC, HBV y HIV, leucopenia (<3x10^9/L), trombopenia (<50x10^9/L), historia de sangrado significativo u otra enfermedad que interfiera/impida la medicación o interpretación de resultados, neoplasia previa o actual o inmunodeficiencia significativa, insuficiencia renal (FG<60ml/min/1.73m2), pulmonar (DLCO <50%), cardiaca (FE<45%), embarazadas o lactantes y aquellos que no pudieran cumplir los procesos del protocolo.

El objetivo primario era conseguir la ausencia de CVO graves (mismo criterio que para la inclusión) durante al menos 12 meses consecutivos. Los objetivos secundarios de eficacia fueron: el mismo que el primario, pero al menos 9 meses y la ausencia de hospitalizaciones por CVO graves en 12 meses consecutivos. Todos los objetivos se empezaron a evaluar a partir de 60 días de la última trasfusión para el control de la enfermedad o en el periodo de aplasia post-

trasplante. Para los objetivos medidos a 12 meses, se requiere un seguimiento de al menos 16 meses; para el objetivo de 9 meses, basta un seguimiento de doce. Otros objetivos adicionales fueron: tiempo libre de CVO, valor de Hb total y HbF, porcentaje de hematíes con HbF, porcentaje de alelos con la modificación genética en células de sangre y médula ósea, cambios en los marcadores hemolisis, cambios en los PROMs (*patient reported outcome measures*), así como seguridad y efectos adversos, incluyendo los relacionados con el trasplante y mortalidad (30).

Desde noviembre de 2018 a junio del 2023, se movilizaron 58 pacientes, 44 se acondicionaron y fueron infundidos, presentando en la publicación los resultados de los 44 tratados con Exa-cel (análisis completo) y de los 30 en los que se pudo evaluar la eficacia tras 16 meses de la infusión. Las características de los pacientes se presentan en la tabla 2, todos con enfermedad grave con una mediana de 4,1 CVO anuales (un 59% con ≥3CVO/año) y el 91% con un genotipo β^S/β^S o similar. La mediana de ciclos necesarios para la obtención de suficientes células progenitoras ascendió a 2, con rangos de 1 a 6. Todos los pacientes recibieron acondicionamiento mieloablativo con busulfán seguido de una única infusión de células editadas (30).

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con ECF incluidos en CLIMB SCD-121

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

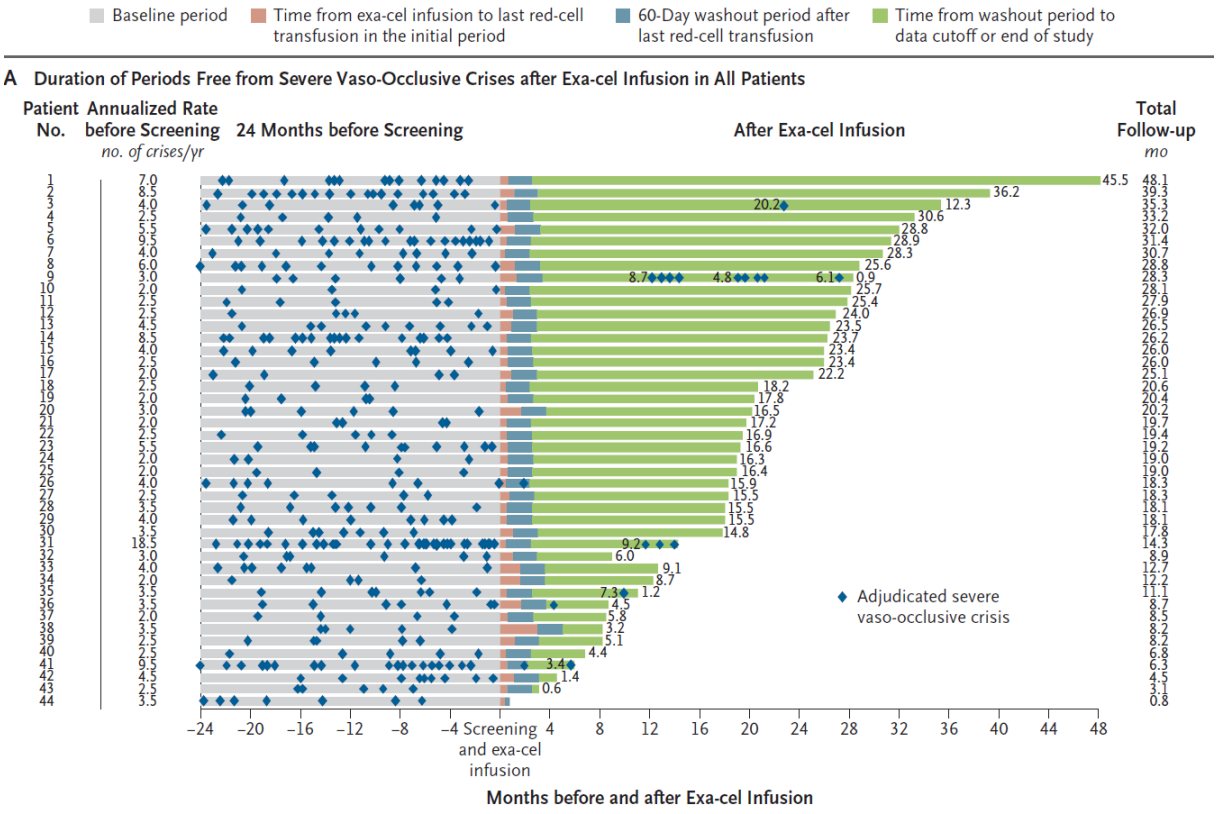
Characteristic	Full Analysis Population (N=44)	Primary Efficacy Population (N=30)
Sex — no. (%)		
Male	24 (55)	16 (53)
Female	20 (45)	14 (47)
Age at screening		
Mean — yr	21.2±6.1	22.1±6.0
Distribution — no. (%)		
12 to <18 yr	12 (27)	6 (20)
18 to 35 yr	32 (73)	24 (80)
Race — no. (%)†		
White	3 (7)	1 (3)
Black	38 (86)	26 (87)
Other	3 (7)	3 (10)
Genotype — no. (%)		
β^S/β^S	40 (91)	29 (97)
Non-β^S/β^S		
β^S/β^0	3 (7)	1 (3)
β^S/β^+	1 (2)	0
Annualized rate of severe vaso-occlusive crises‡		
No. of severe vaso-occlusive crises/yr	4.1±3.0	3.9±2.1
Distribution — no. (%)		
≥3 vaso-occlusive crises/yr	26 (59)	17 (57)
<3 vaso-occlusive crises/yr	18 (41)	13 (43)
Total hemoglobin — g/dl§	9.1±1.6	9.0±1.6
Total fetal hemoglobin — %§	5.4±3.9	5.2±3.8
Median no. of mobilization cycles (range)	2 (1–6)	2 (1–5)
Median exa-cel dose (range) — CD34+ cells/kg	4.0×10^6 (2.9×10^6–14.4×10^6)	4.0×10^6 (2.9×10^6–14.4×10^6)

* Plus–minus values are means ±SD. The full analysis population included all the patients who received an infusion of exa-cel, and the primary efficacy population included all those who received an exa-cel infusion and were followed for at least 16 months after the infusion. Baseline was defined as the visit when the most recent nonmissing measurement (scheduled or unscheduled) was obtained before the start of mobilization.

Tras la infusión de Exa-cel, 29 de los 30 pacientes evaluables para los objetivos de eficacia (97%) alcanzaron el objetivo primario de mantenerse libres de CVO durante un año (p<0.001), con una mediana de tiempo libre de crisis de 22,4 meses (rango 14,8-45,59). Además, todos los pacientes (30/30; 100%) alcanzan el objetivo secundario de mantenerse libres de hospitalización por CVO graves durante el mismo periodo de tiempo. El otro objetivo secundario (libres de CVO durante

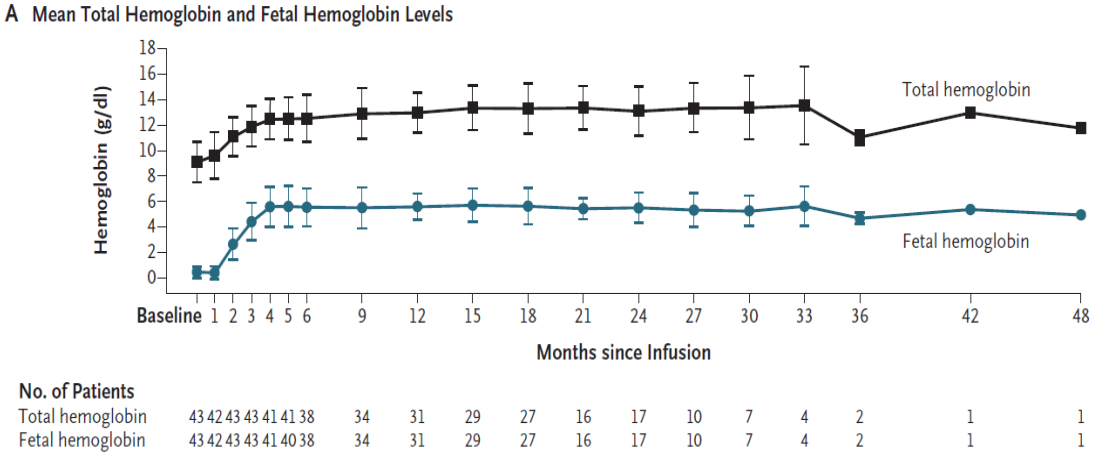
9 meses) se cumplió en 31/32 pacientes evaluables (97%). Respecto a la población global, de los 44 pacientes infundidos, 43 tuvieron un tiempo de seguimiento de 60 días, tras la ultima trasfusión. De estos, 40 se mantuvieron sin ingreso por CVO grave y 37 pacientes no experimentaron CVO de 0,6 a 45,5 meses (figura 3). Seis pacientes tuvieron CVO graves tras la infusión, aunque sus niveles de Hb total y fetal, reticulocitos y edición alélica era similar al resto de pacientes (30).

Figura 3. Tiempo libre de CVO tras infusión de Exa-cel



Desde el punto de vista hematológico, se observó un incremento de Hb total en el global de pacientes, que se mantuvo en 12,5±1,8gr/dL a los 6 meses post-procedimiento, estable durante el seguimiento de 48meses. El porcentaje de HbF ascendió al 43,9±8.6% con un 93% de células F a los 6 meses. (figura 4) (30).

Figura 4. Valores de Hb total y fetal tras el procedimiento en pacientes con ECF



La eficiencia de la edición génica del gen *BCL11A* fue elevada y sostenida, con porcentajes de alelos editados igual o superior al 70% en sangre periférica desde los 2 meses y del 86% en células CD34+ de médula ósea a los 6 meses, lo que respalda la estabilidad del injerto y la durabilidad del efecto terapéutico (30).

Los marcadores de hemolisis mostraron mejoría, alcanzándose normalización de los valores de LDH a los 9 meses de seguimiento, haptoglobina detectable en todos los pacientes evaluables los 12 meses y reducción mantenida de bilirrubina y reticulocitos. Así mismo, se evidencio mejoría en la calidad de vida de los pacientes, evidenciada por los PROMs medidos a los 24 meses (30).

Los datos finales del ensayo CLIMB SCD-121 confirman los publicados en el ensayo pivotal: 91% (41/45) de los pacientes cumplieron el objetivo primario de permanecer sin CVO un año, 98% (44/45) sin hospitalización, con una media de tiempo libre sin CVO y hospitalización de 3,4 años (1,6 a 5,9). Los resultados son similares en adultos y adolescentes (31).

Tras la finalización del ensayo CLIMB SCD-121, 46 pacientes pasaron al **ensayo CLIMB-131,** estudio fase 3 de seguimiento hasta 15 años. Combinando ambos ensayos, los últimos datos publicados en 2026, con un máximo de 5,9 años, el 100% de los participantes (45/45) se mantienen libres de CVO e ingreso durante un periodo de un año, con valores de Hb normales o cercanos a la normalidad, mas de un 95% de células F (expresión pancelular mantenida de HbF), marcadores de hemolisis estables con mejora clínica en las escalas de dolor y PROMs de actividad física, social, funcional y emocional. En el seguimiento se confirmó la edición estable y mantenida las células progenitoras hematopoyéticas modificadas, sin evidencia de neoplasias

secundarias ni fallecimientos relacionados con el tratamiento. Un paciente falleció por infección por COVID, considerado no relacionado con Exa-cel (31).

3.5. Seguridad y perfil de toxicidad

Hay que tener en cuenta que el procedimiento no está exento de complicaciones, principalmente derivadas de la administración de quimioterapia mieloablativa con un agente alquilante o derivadas de la edición génica (fuera de diana). Por ello, es imprescindible informar a los pacientes de los efectos secundarios del procedimiento, especialmente respecto a vigilancia de neoplasias secundarias, así como seguirlos anualmente a largo plazo por un periodo de 15 años.

En el ensayo CLIMB THAL-111 (28), todos los pacientes presentaron eventos adversos, siendo el 88% de grado ≥3, predominantemente relacionados con el acondicionamiento mieloablativo (neutropenia febril, mucositis, trombocitopenia). Los eventos adversos graves ocurrieron en el 33% de los pacientes, destacando el SOSH en 5 pacientes (10%) - que en seguimiento asciende a 7 casos, 12,5% (29)-, atribuida al busulfán. A destacar la aparición de un caso de linfocitosis hemofagocítica, ocurrido a los 32 días de la infusión, que se resolvió. Se observó injerto hematopoyético en todos los casos, con una mediana de 29 días para los neutrófilos (rango 11 a 56) y de 44 días para las plaquetas (rango de 20 a 200). Un paciente presento un episodio de sangrado grave en forma de hemorragia cerebelosa y subaracnoidea, en el contexto de la trombopenia post-procedimiento. No se registraron muertes ni neoplasias durante el periodo de seguimiento del estudio, ni se precisó administración de las células de reserva (28,29).

En el ensayo CLIMB SCD-121 (30) todos los pacientes presentaron eventos adversos, siendo el 95% de grado ≥3, predominantemente relacionados con el acondicionamiento mieloablativo (neutropenia febril, mucositis, trombocitopenia y anorexia). Los eventos adversos graves ocurrieron en el 45% de los pacientes. Solo un paciente presento SOSH (2%). Se observó injerto hematopoyético en todos los casos, con una mediana de 27 días para los neutrófilos (rango 15 a 40) y de 35 días para las plaquetas (rango de 23 a 126). Durante el procedimiento se produjo el fallecimiento de un paciente debido a infección grave por SARS-CoV2 a los 268 días post-infusión. No se registraron neoplasias durante el periodo de seguimiento del estudio, ni se precisó administración de las células de reserva, (30-31).

No se han detectado señales de edición fuera de diana en los ensayos clínicos descritos (28-31). A pesar de eso, es obligado el seguimiento de los pacientes trasplantados durante un periodo mínimo de 15 años (27)

3.6. Datos en vida real

Solo una comunicación se ha reportado sobre los resultados de Exa-cel fuera del ensayo clínico, correspondiente a la experiencia en Arabia Saudi, comunicada al 52º congreso de la organización *European Bone Marrow Trasnplantation* (EBMT), sito en Madrid en 2026 (32). En este trabajo se recogen 9 pacientes sometidos al procedimiento (3 por BTDT y 6 por ECF), con una mediana de seguimiento de 75 días (máximo 512). Todos los pacientes injertan y están vivos en el momento del análisis, todos los pacientes con BTD alcanzan independencia transfusional con valores de Hb superiores a 13-14g/dL y ninguno de los 6 pacientes con ECF experimento crisis dolorosas o requirió hospitalización posterior, con valores de HbF del 50-60%. Los efectos secundarios son los esperables por el trasplante, con un 88% de mucositis, 44% con neutropenia febril, 55% necesitan administración de G-SCF post-trasplante para conseguir incremento de neutrófilos y solo un paciente (11%) presenta SOSH. Las mayores complicaciones parecen estar en la realización de múltiples intentos de movilización de los pacientes con ECF y en un retraso de injerto plaquetario hasta 50 días en un paciente con BTDT que desarrollo refractariedad plaquetaria, por lo que tuvo que recibir plaquetas HLA-dirigidas y análogos de trombopoyetina (32).

3.7. Análisis económico

Recientes publicaciones sobre el impacto económico de esta terapia en Estados Unidos han demostrado que, si se compara el tratamiento con Exa-cel frente al tratamiento estándar (SoC, del inglés *standar of care*) en BTDT y ECF utilizando un modelo de Markov, la terapia génica se proyecta como la opción más rentable desde el punto de vista económico (33,34):

3.7.1 En el caso de BTDT (Figura 5): Exa-cel se calcula que incrementa la supervivencia media de los pacientes en 17,6 años (de 47,3 años del SoC a 64,9 años con Exa-cel), y reduce la proporción de complicaciones asociadas a la enfermedad (desde 18,9-62,6% al 5-12%). Además, reduce el consumo de concentrados de hematíes en 425 unidades (de 451 a 26), lo que impacta positivamente en los centros de trasfusión. Exa-cel se calcula que reduce los costes nominales de tratamiento en 2,2 millones de dólares (excluyendo el coste de Casgevy®) frente al SoC por reducción de coste en trasfusiones, quelantes y tratamiento de complicaciones. La razón incremental de coste efectividad (ICER, del inglés *Incremental Cost-Effectiveness Ratio)* por año de vida ajustado por calidad descontado (QALY, del inglés *Quality-Adjusted Life Year)* ganado es de 114.100$ desde la perspectiva del pagador y de 55.400$ desde el punto de vista social. En conclusión, se prevé que Exacel reduzca el número de trasfusiones, las

complicaciones asociadas a la enfermedad, mejore la supervivencia y reduzca los costes asociados a la enfermedad, siendo una opción coste-efectiva (33).

Figura 5. Análisis de coste-efectividad de Exa-cel en pacientes con BTDT

	Undiscounted				Discounted			
	Payer perspective		Societal perspective		Payer perspective		Societal perspective	
	Exa-cel	SOC	Exa-cel	SOC	Exa-cel	SOC	Exa-cel	SOC
Clinical outcomes								
Total Lys	43.77	26.20	43.77	26.20	23.09	17.24	23.09	17.24
Total QALYs	35.11	14.08	33.31	11.30	18.78	9.90	18.35	9.08
Mean number of RBCTs	25.94	450.58	25.94	450.58	25.94	450.58	25.94	450.58
Costs								
Total costs (direct and indirect)	$3,053,025	$2,855,916	$3,164,145	$3,695,773	$2,856,907	$1,843,683	$2,946,200	$2,432,526
Total direct costs	$3,053,025	$2,855,916	$3,053,025	$2,855,916	$2,856,907	$1,843,683	$2,856,907	$1,843,683
Exa-cel acquisition and transplant-related[a]	$2,424,557	–	$2,424,557	–	$2,403,614	–	$2,403,614	–
SOC (RBCTs and ICT)	$508,411	$2,525,417	$508,411	$2,525,417	$393,033	$1,656,395	$393,033	$1,656,395
Complications	$100,196	$225,382	$100,196	$225,382	$47,291	$117,796	$47,291	$117,796
Disease monitoring	$17,377	$103,271	$17,377	$103,271	$10,947	$67,982	$10,947	$67,982
Other[b]	$2,485	$1,847	$2,485	$1,847	$2,022	$1,510	$2,022	$1,510
Total indirect costs[c]	–	–	$111,119	$839,856	–	–	$89,293	$588,843
Incremental results (Exa-cel vs. SOC)								
Incremental LYs	–	17.58	–	17.58	–	5.85	–	5.85
Incremental QALYs	–	21.02	–	22.01	–	8.88	–	9.27
Incremental costs	–	$197,109	–	–$531,628	–	$1,013,224	–	$513,674
ICER per LY	–	$11,214	–	Dominant	–	$173,238	–	$87,827
ICER per QALY	–	$9,375	–	Dominant	–	$114,078	–	$55,391

Notes. [a]Transplant-related costs include pre-transplant costs (mobilization, apheresis, and conditioning costs), other pre-transplant costs, hospitalization costs for the procedure, and post-transplant monitoring costs. [b]Other costs include infertility and adverse event costs. [c]Indirect costs include patient productivity (absenteeism, presenteeism, and unemployment), caregiver burden, and patient out-of-pocket costs.
Abbreviations. exa-cel, exagamglogene autotemcel; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; ICT, iron chelation therapy; LY, life year; RBCT, red blood cell transfusion; SOC, standard of care; QALY, quality-adjusted life year.

3.7.2. En el caso de ECF (Figura 6): Exa-cel se calcula que incrementa la supervivencia media de los pacientes en 30,8 años (de 43,6 años del SoC a 74,5 años con Exa-cel) y reduce el número de CVO en 77 (de 84 a 7). Exa-cel se calcula que reduce los costes nominales de tratamiento en 3,3 millones de dólares (excluyendo el coste de Casgevy®) frente al SoC. La razón incremental de coste efectividad (ICER*)* por año de vida ajustado por calidad descontado (QALY*)* ganado es de 16.800$ desde la perspectiva del pagador y es dominante desde el punto de vista social. En conclusión, se prevé que Exacel reduzca el número CVO, mejore la supervivencia y reduzca los costes asociados a la enfermedad, siendo una opción coste-efectiva (34).

Figura 6. Análisis de coste-efectividad de Exa-cel en pacientes con ECF

	Undiscounted				Discounted			
	Payer perspective		Societal perspective		Payer perspective		Societal perspective	
	Exa-cel	SOC	Exa-cel	SOC	Exa-cel	SOC	Exa-cel	SOC
Clinical outcomes								
Total LYs	52.4	21.5	52.4	21.5	25.7	14.8	25.7	14.8
Total QALYs	42.0	9.8	40.7	6.9	20.8	7.3	20.6	6.5
Mean number of VOCs over lifetime per person	7	84	7	84	–	–	–	–
Mean number of acute complication events over lifetime per person								
Acute chest syndrome	0.66	8.45	0.66	8.45	–	–	–	–
Stroke	0.04	0.52	0.04	0.52	–	–	–	–
Acute infection	1.96	25.26	1.96	25.26	–	–	–	–
Acute kidney injury/ failure	0.33	4.31	0.33	4.31	–	–	–	–
Gallstones	0.69	8.83	0.69	8.83	–	–	–	–
Pulmonary embolism	0.13	1.72	0.13	1.72	–	–	–	–
Leg ulcers	0.65	8.40	0.65	8.40	–	–	–	–
Costs								
Total costs (direct and indirect)	$2,977,724	$3,887,170	$3,064,430	$4,845,987	$2,763,270	$2,537,163	$2,836,775	$3,201,648
Total direct costs	$2,977,724	$3,887,170	$2,977,724	$3,887,170	$2,763,270	$2,537,163	$2,763,270	$2,537,163
Drug or transplant costs[a]	$2,431,823	$4,562	$2,431,823	$4,562	$2,410,460	$3,112	$2,410,460	$3,112
VOC costs	$98,805	$1,271,597	$98,805	$1,271,597	$85,587	$875,035	$85,587	$875,035
Acute complication costs	$93,982	$1,209,522	$93,982	$1,209,522	$81,409	$832,319	$81,409	$832,319
Chronic complication costs	$327,743	$1,238,266	$327,743	$1,238,266	$162,578	$714,250	$162,578	$714,250
Other costs[b]	$25,371	$163,224	$25,371	$163,224	$23,236	$112,447	$23,236	$112,447
Total indirect costs[c]	–	–	$86,705	$958,817	–	–	$73,505	$664,485
Incremental results (Exa-cel vs. SOC)								
Incremental LYs	–	30.8	–	30.8	–	10.9	–	10.9
Incremental QALYs	–	32.2	–	33.8	–	13.5	–	14.1
Incremental costs	–	−$909,445	–	−$1,781,557	–	$226,107	–	−$364,873
ICER per LY	–	Dominant	–	Dominant	–	$20,720	–	Dominant
ICER per QALY	–	Dominant	–	Dominant	–	$16,764	–	Dominant

Abbreviations. exa-cel, exagamglogene autotemcel; ICER, incremental cost effectiveness ratio; LY, life year; QALY, quality-adjusted life years; RBC, red blood cell; SOC, standard of care; VOC, vaso-occlusive crises.
[a]Includes transplant-related costs including pre-transplant costs (mobilization, apheresis, and conditioning costs), other pre-transplant costs, hospitalization costs for the procedure, and post-transplant monitoring costs.
[b]Other costs include RBC transfusion and iron chelation therapy, disease monitoring, lab, adverse event, and fertility preservation costs for both exa-cel and SOC.
[c]Indirect costs include patient productivity (absenteeism, presenteeism, and unemployment), caregiver burden, and patient out-of-pocket costs.

4. Discusión

La BTDT y la ECF son el claro ejemplo de enfermedades hematológicas “benignas” -en oposición a la patología neoplásica-, pero que en absoluto lo son, por la alta carga de morbilidad y la mortalidad precoz que presentan.

La anemia crónica y la sobrecarga férrica producen un acortamiento en la supervivencia de los pacientes con BTDT (9), siendo la principal causa de mortalidad la afectación cardiaca (10, 35,36). Para estos pacientes, el tratamiento se sigue basando en trasfusiones de hematíes cada 3 o 4 semanas de por vida, obligatoriamente asociadas a una correcta quelación. Esto implica un alto y mantenido consumo de recursos hospitalarios y de hemoderivados, una alta carga asistencial para los centros y profesionales (principalmente hematólogos) que deben tratar y monitorizar a los pacientes, pero también una dependencia física y psicológica de los centros hospitalarios y una obligatoria adherencia al tratamiento quelante por parte de los pacientes.

En los últimos años, nuevos fármacos se están desarrollando para intentar reducir esta dependencia transfusional. Luspatercept fue autorizado por la EMA en junio de 2020 para pacientes adultos con BTDT, en base a los resultados de estudio BELIVE (11), y en marzo de 2023, se amplió la autorización para pacientes no dependientes de trasfusión, en base al estudio BEYOND (37). En España, este fármaco esta financiado para la indicación de BTDT (8). Es un

fármaco de administración subcutánea cada 3 semanas, que ha demostrado reducir al menos un 33% los requerimientos transfusionales en el 21,4% de los pacientes entre las semanas 13 a 24, llegando al 70,5% en cualquier intervalo consecutivo de 12 semanas, incluso alcanzando independencia transfusional durante 8 semanas en un 10,7% de los casos. Este efecto lleva asociada una mejora significativa en los parámetros de sobrecarga férrica. Es un fármaco bien tolerado, cuyo único potencial riesgo es el incremento de eventos trombocitos y crecimiento de masas de hematopoyesis extramedular, que obliga a la vigilancia estrecha de estas potenciales complicaciones (11). A fecha de realización de este informe, luspatercerpt es el único fármaco disponible en España para tratar a los pacientes con BTDT, con el objeto de reducir los requerimientos transfusionales. Recientemente, en mayo de 2026, la EMA ha autorizado la comercialización de mitapivat, un fármaco oral, activador de la enzima piruvato quinasa, para el tratamiento de pacientes con talasemia (alfa o beta), con o sin dependencia transfusional basándose en los resultados de los ensayos ENERGIZE (38) y ENERGIZE-T (12). Su autorización en España para esta indicación, no se prevé a corto plazo.

Los episodios repetidos de obstrucción vascular, isquemia y revascularización sobre fondo inflamatorio que caracterizan a las CVO de los pacientes con ECF producen una lesión crónica, progresiva y multisistémica. Esto lleva a una reducción en la esperanza de vida de estos pacientes, aun en países desarrollados (16, 39), siendo las complicaciones obstructivas agudas, las infecciones, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal, las principales causas de mortalidad. Para estos pacientes con ECF el tratamiento se sigue basando desde hace casi tres décadas, en la administración oral de hidroxicarbamida de por vida, reservándose los recambios eritrocitarios para la prevención de complicaciones bien definidas, dado el riesgo elevado de la inmunización y reacciones transfusionales retardadas (13-15). Esta enfermedad implica un mayor y mantenido consumo de recursos hospitalarios dadas las frecuentes hospitalizaciones por CVO, una alta carga asistencia para los hematólogos que deben revisar sistemáticamente la afectación multiorgánica de estos pacientes y para para otros múltiples especialistas (neurólogos, oftalmólogos, neumólogos, cardiólogos, digestivos, anestesistas, ginecólogos, urólogos, traumatólogos, ect..), pediatras y médicos de atención primaria, ya que el manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar. Pero la ECF también supone una enorme carga psicológica para los pacientes y sus familiares, ya que les impacta de forma negativa en su vida familiar, social, académica y laboral (17).

En los últimos años, nuevos fármacos se están estudiando para intentar evitar la afectación orgánica progresiva secundaria a las CVO que aparecen en aquellos pacientes intolerantes o refractarios a la hidroxicarbamida (14, 18,19). A pesar de los múltiples ensayos clínicos, en Europa no hay NINGUN medicamento autorizado para estos casos. Crinzalizumab, un

anticuerpo monoclonal inhibidor de la P-selectina, fue inicialmente autorizado en 2020 por EMA en base al ensayo fase 2 SUSTAIN para el tratamiento de pacientes con CVO de repetición, por demostrar reducir dichas crisis en un 42%, pero dicha autorización fue revocada en 2023 por no confirmarse el efecto en el ensayo fase 3 STAND, aunque sigue estando disponible en Estados Unidos (14,15, 18,19). La L-glutamina oral, por un mecanismo de acción no claramente identificado, demostró reducir la CVO un 33% y su uso está autorizado en Estados Unidos, pero no en Europa por decisión de la propia compañía farmacéutica (14,15, 18,19). El último intento corrió a cargo de voxelotor, un inhibidor de la polimerización de la HbS, que fue inicialmente autorizado en 2019 en Estados Unidos en base a demostrar incrementar al menos 1gr/dL la Hb en el 51% de los pacientes, hecho que está demostrado conlleva mejoría sistémica (40), pero fue retirado posteriormente por propia compañía farmacéutica (14,15, 18,19). Recientemente, varios fármacos se están estudiando para estos pacientes, incluyendo los activadores de piruvato quinasa, aunque ninguno se prevé que esté disponible a corto o medio plazo (14, 18, 19)

Para ambas enfermedades, BTDT y ECF, el único tratamiento curativo disponible en nuestro país es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (20,21). Realizado en pacientes jóvenes (menores de 14-16 años) utilizando como fuente de progenitores a un donante HLA-idéntico (hermano o bien donante idéntico 10/10, respetando loci HLA de clase I y II) se obtienen altas tasa de supervivencia global (>90% en BTDT (41) y 92-94% en ECF (42) y libre de enfermedad (85% y 82-86% respectivamente). La mayor limitación del procedimiento es la disponibilidad del donante hermano idéntico, cosa que solamente ocurre en torno al 10-25% de los pacientes. Además, los pacientes deben estar correctamente quelados y/o tener la condición física adecuada para someterse al procedimiento, ya que implica la administración de quimioterapia mieloablativa, inmunosupresión mantenida y un periodo de aplasia de duración variable. Aun en los mejores casos, el trasplante conlleva una inevitable tasa de mortalidad (≈10%) y el riesgo de desarrollo enfermedad injerto contra receptor aguda o crónica. Además, deben monitorizarse el injerto hematopoyético y las posibles toxicidades a largo plazo de la quimioterapia, que incluye el riesgo de segundas neoplasias hematopoyéticas, especialmente en los pacientes con ECF (43). Para aquellos pacientes mayores o sin donante HLA-idéntico, el alo-TPH utilizando donantes no emparentados con discrepancias en HLA, de cordón umbilical o haploidéntico, implican una mayor mortalidad, que puede llegar al más del 20% (44) y deben contemplarse en el contexto de ensayos clínicos y/o en centros altamente especializados. Dados los avances que se están produciendo en los trasplantes haploidénticos con el uso de ciclofosfamida post-TPH y regímenes no mieloablativos, es posible que a medio-largo plazo, ésta pudiera ser una opción aceptable para adultos con comorbilidades (44,45).

Al tratarse ambas enfermedades de patológicas monogénicas por afectación del gen *HBB*, la terapia génica es una solución de curación fisiopatogénicamente atractiva. La primera terapia génica para estas enfermedades fue aprobada en Estados Unidos en 2023 y se basa utilización de un vector lentiviral para introducir un gen HBB modificado (Thr 87 Glu) que permite su seguimiento e impide la falciformación. Según la indicación, la misma empresa productora presenta: *Beti-cel* para BTDT para pacientes con TDT no-$\beta^0\beta^0$, mayores de 12 años, (inicialmente autorizada por EMA hasta su retirada por a petición de propia empresa por motivos no-médicos) y *Lovo-cel* para ECF para pacientes con ECF mayores de 12 años e historia de CVO (no solicitada la autorización a EMA), en los que un alo-TPH de donante familiar HLA idéntico no sea posible. Los ensayos pivotales demostraron que esta TG con vector lentiviral consigue un 91% de independencia transfusional llegando a Hb 11,7g/dL en pacientes con BTDT (25) y desaparición de las CVO llegando a Hb 11g/dL en ECF (26). De los efectos secundarios del procedimiento, hay que resaltar el riesgo de displasia eritroide si coexiste alfa-talasemia (descrito con Lovo-cel) y de neoplasias secundarias. El hecho de que se hayan descrito dos casos de leucemia aguda en paciente tratados con las primeras versiones del vector lentiviral (46,47), con los primeros protocolos de movilización y únicamente en pacientes con ECF (con conocida predisposición a hematopoyesis clonal), apunta a la idea de que, aparte de la integración viral, otras causas pueden contribuir a la transformación neoplásica y obligan a un seguimiento a largo plazo.

La metodología innovadora utilizada para desarrollar Exa-cel, basada en la edición genética CRISPR/Cas9 permite modificar las propias células madre hematopoyéticas SIN utilizar ningún vector lentiviral, por lo que se evitan los posibles efectos secundarios a una posible mutagénesis insercional. De hecho, hasta la fecha no se han descrito neoplasias secundarias asociadas a Casgevy®. Por otro lado, la modificación del gen *BCL11a* permite reactivar la producción de HbF, lo que ayuda a compensar el defecto genético tanto de la beta-talasemia como la enfermedad falciforme. Los ensayos pivotales demostraron que esta Exa-cell consigue que un 92% de los pacientes con BTDT alcancen independencia transfusional, manteniendo Hb ≥12g/dL (28) y que el 97% de los pacientes con ECF se mantuvieran libres de CVO durante un año con una mediana de tiempo libre de crisis de 22,4 meses, sin ningún caso de hospitalización por CVO graves, manteniendo Hb 12,5g/dL (30). Los únicos datos comunicados en vida-real, fuera de los ensayos clínicos, corroboran la eficacia de estos mismos (32).

Una vez comprobada la eficacia de la TG con Casgevy®, los siguientes aspectos a resaltar son:

A) La seguridad del procedimiento: los efectos adversos más comunes son los esperables por el uso de busulfán. Hay que tener en cuenta que el procedimiento produce un periodo de aplasia discretamente mayor que el esperable para un autotrasplante convencional, sin que esto sea una limitación para las unidades de trasplante de los servicios de hematología, acostumbrados a periodos prolongados de aplasia. Además, la TG con exa-cel parece segura, ya que, a fecha de la redacción de este informe, no se han comunicado neoplasias secundarias, displasia o ediciones fuera de diana. Para registrar potenciales efectos a largo plazo, los pacientes deberán ser seguidos por lo menos 15 años, hecho que deben autorizar y comprender.

B) La viabilidad de realizar el procedimiento: metodológicamente este tipo de terapia génica sigue los pasos de un trasplante de progenitores hematopoyéticos de células propias del donante, es decir, un trasplante autólogo, con la única peculiaridad de necesitar obtener mayor número de células progenitoras CD34+ tras la movilización (parte se congela localmente como reserva), lo que hace que esta terapia pueda ser aplicada, por lo menos teóricamente, en aquellos centros que tengan capacidad para realizar auto-TPH

C) La selección de los pacientes: resulta difícil hacer el cálculo de cuantos pacientes pueden ser candidatos a esta terapia al carecer de registros completos de adultos y población pediátrica en los que se especifique simultáneamente la edad, la alteración genética y si han recibido un alo-TPH previo (2,4). Independientemente del número de candidatos, es importante seleccionarlos cuidadosamente de forma que, aparte de cumplir con la indicación clínica, presenten el suficiente buen estado general para recibir un trasplante autólogo y que se comprometan tener un seguimiento durante un mínimo de 15 años. Igualmente es imprescindible que entiendan el procedimiento en su totalidad, que incluye el preparamiento previo a la aféresis (con la posible reserva de gametos), la posibilidad de varias movilizaciones, el riesgo de infección/sangrado en el periodo de aplasia y la toxicidad a corto (SOSH, etc..) o a largo plazo por busulfán (esterilidad, neoplasias hematológicas). **Sería recomendable que la selección y/o priorización de los candidatos sea llevada a cabo en comités integrados por médicos hematólogos expertos tanto en eritropatología como en trasplante**.

En vista de los resultados se puede afirmar que la terapia génica con Exa-cel supone un tratamiento curativo para pacientes con BTDT y ECF. Si bien hay otras opciones curativas para estos pacientes, todas pasan por ser sometidos a trasplantes alogénicos de donantes alternativos, cuya la mortalidad y riesgo de enfermedad injerto contra receptor o fallo de injerto

no son desdeñables, incluso en centros con experiencia. La terapia génica con Exa-cel evita este tipo de complicaciones, lo que la posiciona como **la UNICA opción curativa para aquellos que carecen de un donante hermano idéntico.**

No se puede obviar el aspecto económico en el tratamiento con Exa-cel. Si bien es un procedimiento costoso, es importante recalcar que **es CURATIVO, lo que resulta coste-efectivo**, ya que incrementa la supervivencia de estos pacientes y reduce los costes directos del tratamiento actual y de los posibles ingresos por complicaciones. Hoy en día, la terapia génica con Exa-cel es una realidad en países de nuestro entorno como Italia, Austria, Dinamarca, Reino Unido, Alemania (acuerdos confirmados de reembolso/acceso financiado) y Francia (acceso temprano). No se debería ocurrir que el acceso a un tratamiento curativo dependa del país donde viven los pacientes. Como ya ha ocurrido con otras terapias de alto impacto en hematología (terapia celular CART-T) resulta primordial llegar a acuerdos de financiación bien basados en resultados, riesgos compartidos, techo de gasto, paso por comisiones, etc, para asegurar el acceso a este tratamiento curativo en España.

5. Conclusiones y posicionamiento de la SEHH

La terapia génica con **Exa-cel ha demostrado ser efectiva en pacientes con BTDT y ECF**, alcanzando independencia transfusional en los primeros y ausencia de CVO en los segundos con valores de Hb normales a expensas de expresar HbF, lo que supone **una cura funcional de ambas enfermedades**. El perfil de seguridad es globalmente manejable, ya que es las complicaciones detectadas son las esperables en pacientes sometidos a un trasplante hematopoyético autólogo acondicionado con busulfán. No obstante, es importante que los pacientes sean **informados de forma completa y seguidos de forma estricta y prolongada**.

En ausencia de tratamientos médicos altamente efectivos, la terapia génica con Exa-cel se posiciona como **la UNICA opción curativa para aquellos pacientes que carecen de un donante HLA-idéntico.**

Así pues, en base a la evidencia disponible, **la SEHH considera que Exa-cel debería ser una opción terapéutica accesible y disponible para pacientes con BTDT o con ECF con crisis vaso-oclusivas recurrentes.**

6. Referencias

1.- Villegas AM, Ropero P, González FA, Anguita E, Espinós D. The thalassemia syndromes: molecular characterization in the spanish population. Hemoglobin. 2001 Aug;25(3):273-83. doi: 10.1081/hem-100105220

2.- Villegas A, Ropero P, González FA, Morado M, Menor M, de la Iglesia S, López-Rubio M, Salido EJ, Abío M, Senent ML, Recasens V, Vagace JM, Fonte C, Hernández-Rivas JM, Raya JM, Ríos P, Peri VL, Herrera KA, Tenorio MC, Riso LL, Tena J, Molina MA, Vara M, Rodríguez I, Ricard P, Gómez M, Dusacovschi OP, Vidán JM, Groiss J, Ferre Ó, Orbe I, López RM, Ugalde N, Hidalgo MI, Hinojosa C, Rodríguez AI, Herrera E, Murúzabal MJ, Del Carmen Hernández M, Marco JE, Benavente C, de Eritropatología GE. Beta-thalassemia in Spain: results from the National Thalassemia Registry and molecular analysis of patients with transfusion-dependent thalassemia. J Clin Lab Anal. 2026 Jun 2:e70272.doi: 10.1002/jcla.70272. Online ahead of print.

3.- Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2019. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.

4.- Marco Sánchez JM, Bardón Cancho EJ, Benéitez D, Payán-Pernía S, Collado Gimbert A, Ruiz-Llobet A, Salinas JA, Sebastián E, Argilés B, Bermúdez M, Vázquez MÁ, Ortega MJ, López Rubio M, Gondra A, Uriz JJ, Morado M, Coll MT, López Duarte M, Baro M, Cervera Á, Recasens V, García Blanes C, Del Carcavilla MP, Tallon M, González Espín A, Olteanu Olteanu FC, González P, Del Mañú Pereira MM, Cela E. Haemoglobinopathies and other rare anemias in Spain: ten years of a nationwide registry (REHem-AR). Ann Hematol. 2024 Aug;103(8):2743-2755.
doi: 10.1007/s00277-024-05788-8. Epub 2024 May 20.

5.- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):727-743. doi: 10.1056/NEJMra2021838.

6.- Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD.Thalassaemia Lancet. 2018 Jan 13;391(10116):155-167. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6. Epub 2017 Jul 31.

7.- Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM (eds.). Guideline for the management of transfusion-dependent β-thalassaemia (TDT). 5th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2025. PMDI: 40367250

8.- De la Iglesia S, González Fernández FA, Morado Arias M, Villegas Martínez (coords). Manual de recomendaciones para el manejo de las talasemias. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); 2026. ISBN: 978-84-09-86992-3.

9.- Musallam KM, Vitrano A, Meloni A, Pollina SA, Karimi M, El-Beshlawy A, Hajipour M, Di Marco V, Ansari SH, Filosa A, Ricchi P, Ceci A, Daar S, Vlachaki E, Singer ST, Naserullah ZA, Pepe A, Scondotto S, Dardanoni G, Bonifazi F, Sankaran VG, Vichinsky E, Taher AT, Maggio A; International Working Group on Thalassemia (IWG-THAL). Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent β-thalassemia. Am J Hematol. 2022 Feb 1;97(2):E78-E80. doi: 10.1002/ajh.26428. Epub 2021 Dec 10.

10.- Forni GL, Gianesin B, Musallam KM, Longo F, Rosso R, Lisi R, Gamberini MR, Pinto VM, Graziadei G, Vitucci A, Bonetti F, Musto P, Piga A, Cappellini MD, Borgna-Pignatti C; Webthal® project. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with β-thalassemia

major followed over 50 years. Am J Hematol. 2023 Mar;98(3):381-387. doi: 10.1002/ajh.26798. Epub 2023 Jan 1.

11.-Cappellini MD, Viprakasit V, Georgiev P, Coates TD, Origa R, Khelif A, Liew HK, Tantiworawit A, Chew LP, Khalil A, Ho PJ, Kuo KHM, Holot N, Perin M, Giuseppi AC, Kuo WL, Lai Y, Medlin LF, Bueno LM, Kattamis A, Taher AT. Long-term efficacy and safety of luspatercept for the treatment of anaemia in patients with transfusion-dependent β-thalassaemia (BELIEVE): final results from a phase 3 randomised trial. Lancet Haematol. 2025 Mar;12(3):e180-e189. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00376-4. Epub 2025 Feb 10.

12.- Cappellini MD, Sheth S, Taher AT, Al-Samkari H, Antmen AB, Beneitez D, Cannas G, Coates TD, Czapla L, Dahlin JL, Estepp JH, Feenstra E, Gerogiev P, Gheuens S, Gilroy KS, Glenthoj A, Musallam K, Osman K, Porter JB, Shao H, Uhlig K, Van Beers EJ, Viprakasit V, Kuo KHM, Kattamis A. ENERGIZE-T: A Global, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Mitapivat in Adults with Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassemia. Blood (2024) 144 (Supplement 1): 409. doi.org/10.1182/blood-2024-200867

13.- Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a review. JAMA. 2022 Jul 5;328(1):57-68. doi: 10.1001/jama.2022.10233.

14.- Colombatti R, Jastaniah W, Makani J, Andemariam B. Sickle cell disease. Lancet. 2026 Mar 14;407(10533):1095-1111. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02278-0.

15.- López Rubio M, Morado Arias M, Ricard Andrés MP, Villegas Martínez (coords). Guía de enfermedad de células falciformes. Madrid: MEDEA Medical Education Agency S.L.; 2021. ISBN: 978-84-09-34321-8

16.- Njoku F, Pugh N, Brambilla D, Kroner B, Shah N, Treadwell M, Gibson R, Hsu LL, Gordeuk VR, Glassberg J, Hankins JS, Kutlar A, King AA, Kanter J.Mortality in adults with sickle cell disease: Results from the sickle cell disease implementation consortium (SCDIC) registry. Am J Hematol. 2024 May;99(5):900-909. doi: 10.1002/ajh.27279. Epub 2024 Mar 7.

17.- Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, Inusa BPD, El Rassi F, Francis-Gibson B, Nero A, Trimnell C, Abboud MR, Arlet JB, Colombatti R, de Montalembert M, Jain S, Jastaniah W, Nur E, Pita M, DeBonnett L, Ramscar N, Bailey T, Rajkovic-Hooley O, James J. Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). Am J Hematol. 2021 Apr 1;96(4):404-417. doi: 10.1002/ajh.26063. Epub 2021 Feb 25.

18.- Patel ZV, Prajjwal P, Bethineedi LD, Patel DJ, Khullar K, Patel H, Khatri K, Marsool MDM, Gadam S, Aleti S, Amir O. Newer Modalities and Updates in the Management of Sickle Cell Disease: A Systematic Review. J Blood Med. 2024 Sep 12:15:435-447.doi: 10.2147/JBM.S477507. eCollection 2024.

19.- Quinn CT. More disease-modifying therapies for sickle cell disease: Are small molecules and drug repurposing the way forward?. Semin Hematol. 2026 Apr 15:S0037-1963(26)00026-0. doi: 10.1053/j.seminhematol.2026.04.001. Online ahead of print.

20.- Nair R, Li N, Imren S, Kohli P, Lach P, Zhu L, Dudzic M. Clinical Outcomes Among Patients With Sickle Cell Disease and Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia Treated With Allogeneic

Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Literature Review. J Blood Med. 2025 Mar 28:16:135-150. doi: 10.2147/JBM.S508896. eCollection 2025.

21.- Testa U, Castelli G, Pelosi E**.** Curative Approach to the Treatment of Beta-Thalassemia and Sickle Cell Disease with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Clin Med. 2026 Feb 10;15(4):1379. doi: 10.3390/jcm15041379.

22.- Gaspar AB, Gaspar HB. Advances in Gene Therapy for Inherited Haemoglobinopathies. Hematol Rep. 2025 Dec 27;18(1):4.doi: 10.3390/hematolrep18010004.

23.- Testa U, Castelli G, Pelosi E. Gene Therapy of Beta Hemoglobinopathies. Biomedicines. 2025 Dec 15;13(12):3093. doi: 10.3390/biomedicines13123093.Locatelli F, Cavazzana M, Frangoul H, de la Fuente J, Algeri M, Meisel R. Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: From bench to patient's bedside. Mol Ther. 2024 May 1;32(5):1202-1218.doi: 10.1016/j.ymthe.2024.03.005. Epub 2024 Mar 7.

24.- Jones-Wonni B, Kelkar AH, Achebe MO. A Review of Gene Therapies for Hemoglobinopathies. Hemoglobin. 2024 May;48(3):141-152. doi: 10.1080/03630269.2024.2369534. Epub 2024 Aug 15.

25.- Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, Porter JB, Thrasher AJ, Hongeng S, Sauer MG, Thuret I, Lal A, Algeri M, Schneiderman J, Olson TS, Carpenter B, Amrolia PJ, Anurathapan U, Schambach A, Chabannon C, Schmidt M, Labik I, Elliot H, Guo R, Asmal M, Colvin RA, Walters MC. Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non-β0/β0 Genotype β-Thalassemia N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):415-427. doi: 10.1056/NEJMoa2113206. Epub 2021 Dec 11.

26.- Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, Mapara MY, Kwiatkowski JL, Rifkin-Zenenberg S, Aygun B, Kasow KA, Pierciey FJ Jr, Bonner M, Miller A, Zhang X, Lynch J, Kim D, Ribeil JA, Asmal M, Goyal S, Thompson AA, Tisdale JF. Biologic and Clinical Efficacy of LentiGlobin for Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa2117175. Epub 2021 Dec 12.

27.- EPAR de exagamglogene autotemcel disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_en.pdf

28.- Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, de la Fuente J, Shah AJ, Carpenter B, Kwiatkowski JL, Mapara M, Liem RI, Cappellini MD, Algeri M, Kattamis A, Sheth S, Grupp S, Handgretinger R, Kohli P, Shi D, Ross L, Bobruff Y, Simard C, Zhang L, Morrow PK, Hobbs WE, Frangoul H; CLIMB THAL-111 Study Group. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β-Thalassemia. N Engl J Med. 2024 May 9;390(18):1663-1676. doi: 10.1056/NEJMoa2309673. Epub 2024 Apr 24

29.- Locatelli F, Meisel R, Corbacioglu S, de la Fuente J, Algeri M, Rupprecht J, Kuo K, Shah A, Lang P, Merkeley H, Carpenter B, Mapara M, Liem R, Grupp S, Chopra Y, Li A, Kwiatkowski J, Kirby-Allen M, Cappellini MD, Kattamis A, Sheth S, Boerner K, Zairis S, Liu T, Hobbs W, Frangoul H. Correction of Ineffective Erythropoiesis and Durable Clinical Benefit with Exagamglogene Autotemcelfor Transfusion-Dependent β-Thalassemia. *Blood* (2025) 146 (Supplement 1): 6089. doi.org/10.1182/blood-2025-6089

30.- Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, Wall D, Liem RI, Telfer P, Shah AJ, Cavazzana M, Corbacioglu S, Rondelli D, Meisel R, Dedeken L, Lobitz S, de Montalembert M, Steinberg MH, Walters MC, Eckrich MJ, Imren S, Bower L, Simard C, Zhou W, Xuan F, Morrow PK, Hobbs WE, Grupp SA; CLIMB SCD-121 Study Group. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2024 May 9;390(18):1649-1662. doi: 10.1056/NEJMoa2309676. Epub 2024 Apr 24.

31.- Grupp S, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Liem R, Dedeken L, Molinari L, Eckrich -M, Kuo K, Telfer P, Shah A, Cavazzana M, Corbacioglu S, de Montalembert M, Lobitz S, Rondelli D, Steinberg M, Walters M, Boerner K, Liu T, Imren S, Hobbs W, Frangoul H. Long-term Follow-up Demonstrates Durable Clinical Benefits of Exagamglogene Autotemcel for Sickle Cell Disease With Recurrent Vaso-occlusive Crises: Final Results of CLIMB SCD-121. *Blood* (2025) 146 (Supplement 1): 2537. doi.org/10.1182/blood-2025-2537

32.- Essa M, Alahmari B, Memon S, Alshaikh N, Alsadi H, Almozaini A et al. Exagamglogene autotemcel for sickle cell disease and transfusion dependent beta thalassemia: real world data single center experience. 52nd annual meeting EBMT, 2026; p.744. Disponible en: https://ebmt2026.abstractserver.com/programme/#/programme/1/hori zontal (último acceso 3 jun 2026).

33.- Udeze C, Gargano M, Yang H, Ogunsile FJ, Li N, Fang H, Jeyakumar S, Lopez A. Cost-effectiveness of exagamglogene autotemcel gene-edited therapy in patients with transfusion-dependent β-thalassemia in the United States. J Med Econ. 2026 Dec;29(1):1134-1148. doi: 10.1080/13696998.2026.2649528. Epub 2026 Apr 9.

34.- Lopez A, Gargano M, Yang H, Ogunsile FJ, Li N, Xie Y, Jeyakumar S, Udeze C. Cost-effectiveness of exagamglogene autotemcel gene-edited therapy in patients with sickle cell disease with recurrent vaso-occlusive crises in the United States. J Med Econ. 2026 Dec;29(1):547-562.doi: 10.1080/13696998.2026.2624971. Epub 2026 Feb 23.

35.- Musallam KM, Barella S, Origa R, Ferrero GB, Lisi R, Pasanisi A, Longo F, Gianesin B, Forni GL. Pretransfusion hemoglobin level and mortality in adults with transfusion-dependent β-thalassemia. Blood. 2024 Mar 7;143(10):930-932. doi: 10.1182/blood.2023022460.

36.- Coates TD. Higher hemoglobin is better in thalassemia. Blood. 2024 Mar 7;143(10):842-844. doi: 10.1182/blood.2023023294.

37.- Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A, Voskaridou E, Perrotta S, Piga AG, Filosa A, Porter JB, Coates TD, Forni GL, Thompson AA, Tartaglione I, Musallam KM, Backstrom JT, Esposito O, Giuseppi AC, Kuo WL, Miteva D, Lord-Bessen J, Yucel A, Zinger T, Shetty JK, Viprakasit V; BEYOND Investigators. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β-thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2022 Oct;9(10):e733-e744. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00208-3. Epub 2022 Aug 22.

38.- Taher AT, Al-Samkari H, Aydinok Y, Besser M, Boscoe AN, Dahlin JL, De Luna G, Estepp JH, Gheuens S, Gilroy KS, Glenthøj A, Sim Goh A, Iyer V, Kattamis A, Loggetto SR, Morris S, Musallam KM, Osman K, Ricchi P, Salido-Fiérrez E, Sheth S, Tai F, Tevich H, Uhlig K, Urbstonaitis R, Viprakasit V, Cappellini MD, Kuo KHM; ENERGIZE investigators. Mitapivat in adults with non-

transfusion-dependent α-thalassaemia or β-thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2025 Jul 5;406(10498):33-42. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00635-X. Epub 2025 Jun 19.

39.- DeBaun MR, Ghafuri DL, Rodeghier M, Maitra P, Chaturvedi S, Kassim A, Ataga KI. Decreased median survival of adults with sickle cell disease after adjusting for left truncation bias: a pooled analysis. Blood. 2019 Feb 7;133(6):615-617. doi: 10.1182/blood-2018-10-880575. Epub 2018 Dec 10.

40- Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, Colby JA, Gittings K, Allen IE. Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and mortality in sickle cell disease: A systematic literature review and meta-analysis. PLoS One. 2020 Apr 3;15(4):e0229959. doi: 10.1371/journal.pone.0229959. eCollection 2020.

41.- Li C, Mathews V, Kim S, George B, Hebert K, Jiang H, Li C, Zhu Y, Keesler DA, Boelens JJ, Dvorak CC, Agarwal R, Auletta JJ, Goyal RK, Hanna R, Kasow K, Shenoy S, Smith AR, Walters MC, Eapen M. Related and unrelated donor transplantation for β-thalassemia major: results of an international survey. Blood Adv. 2019 Sep 10;3(17):2562-2570. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000291.

42.- Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, Pinto Simões B, Ferster A, Dupont S, de la Fuente J, Dalle JH, Zecca M, Walters MC, Krishnamurti L, Bhatia M, Leung K, Yanik G, Kurtzberg J, Dhedin N, Kuentz M, Michel G, Apperley J, Lutz P, Neven B, Bertrand Y, Vannier JP, Ayas M, Cavazzana M, Matthes-Martin S, Rocha V, Elayoubi H, Kenzey C, Bader P, Locatelli F, Ruggeri A, Eapen M; Eurocord, the Pediatric Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1548-1556. doi: 10.1182/blood-2016-10-745711. Epub 2016 Dec 13.PMID: 27965196

43.- Pincez T, Lee SSK, Ilboudo Y, Preuss M, Pham Hung d'Alexandry d'Orengiani AL, Bartolucci P, Galactéros F, Joly P, Bauer DE, Loos RJF, Lindsley RC, Lettre G. Clonal hematopoiesis in sickle cell disease. Blood. 2021 Nov 25;138(21):2148-2152. doi: 10.1182/blood.2021011121.

44.- Brazauskas R, Scigliuolo GM, Wang HL, Cappelli B, Ruggeri A, Fitzhugh CD, Hankins JS, Kanter J, Meerpohl JJ, Panepinto JA, Rondelli D, Shenoy S, Walters MC, Wagner JE, Tisdale JF, Gluckman E, Eapen M. Risk score to predict event-free survival after hematopoietic cell transplant for sickle cell disease. Blood. 2020 Jul 30;136(5):623-626. doi: 10.1182/blood.2020005687.

45.- Dhedin N, Bruno B, Paillard C, Gounfle E, Buchbinder N, Chardin MO, Gaba M, Arlet JB, Arnaud C, Jung C, Pondarre C. HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with sickle cell disease: results from the phase II DREP-HAPLO trial. Haematologica. 2025 Dec 11.doi: 10.3324/haematol.2025.300013. Online ahead of print.

46.- Hsieh MM, Bonner M, Pierciey FJ, Uchida N, Rottman J, Demopoulos L, Schmidt M, Kanter J, Walters MC, Thompson AA, Asmal M, Tisdale JF. Myelodysplastic syndrome unrelated to lentiviral vector in a patient treated with gene therapy for sickle cell disease. Blood Adv. 2020 May 12;4(9):2058-2063.doi: 10.1182/bloodadvances.2019001330.

47.- Goyal S, Tisdale J, Schmidt M, Kanter J, Jaroscak J, Whitney D, Bitter H, Gregory PD, Parsons G, Foos M, Yeri A, Gioia M, Voytek SB, Miller A, Lynch J, Colvin RA, Bonner M. Acute Myeloid Leukemia Case after Gene Therapy for Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):138-147. doi: 10.1056/NEJMoa2109167. Epub 2021 Dec 12.