

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 95-2023/V1/14022023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Crizanlizumab (Adakveo[®]) en la prevención de crisis vasooclusivas en la enfermedad de células falciformes

Fecha de publicación: 14/02/2023

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una alteración hereditaria de la hemoglobina (Hb) causada por el cambio de un nucleótido en el codon 6 (GAG>GTG; c20A>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 o está muy disminuida 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 (1), la mayoría en países en vías de desarrollo. En el registro de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), en el momento actual hay recogidos 1.142 casos de Hb S homocigótica (2), prácticamente la totalidad de ellos procedentes de África Subsahariana o de América Central. En la Unión Europea hay aproximadamente 2,1 pacientes de ECF por cada 10.000 habitantes (3).

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 y se transforman en estructuras rígidas en forma de hoz (en inglés *sickle*, drepanocitos en griego o células falciformes en latín) que pueden ocluir la circulación microvascular 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 (4).

Por otra parte, el fenómeno de *sickling* o polimerización produce anemia hemolítica intravascular con una serie de alteraciones, tales como deshidratación y exposición de fosfatidilserina en la superficie externa celular, descenso de ADP, ATP y glutatión y aumento de 2-3 bifosfoglicerato (2-3 BPG), daño oxidativo de membranas y eritropoyesis de estrés que conducen a un mayor incremento de la viscosidad celular y a un estado protrombótico (5). La Hb

libre genera consumo de óxido nítrico e induce la expresión de moléculas de adhesión, como las selectinas P y E que activan a las células endoteliales. Se produce la interacción de hematíes, leucocitos y plaquetas con el endotelio vascular y la formación de agregados de los elementos celulares de la sangre. Todos estos factores se han identificado como promotores directos de la vasooclusión e inductores del estado de inflamación crónica (5, 6, 7, 8).

La clínica de la ECF se centra fundamentalmente en las CVO y en los síntomas derivados de la anemia hemolítica (6). 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 (6), 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 (6). En la quinta década de la vida casi el 50% de los pacientes presentan complicaciones en los órganos afectados (9), siendo las más frecuentes la enfermedad pulmonar, seguida de enfermedad renal, osteonecrosis, priapismo, enfermedad vascular, cálculos en vesícula y úlceras maleolares (6).

El diagnóstico de la ECF se realiza por electroforesis o cromatografía que determinan la cantidad de Hb S. Cuando se requiere una información más precisa como en el caso de asociación con alfa o beta talasemia puede estar indicado el estudio molecular. En muchos países, incluido España, se realiza cribado neonatal lo que va a permitir prevenir o disminuir en los niños, las manifestaciones clínicas de la ECF.

La expectativa de vida de los pacientes con ECF está disminuida, siendo la supervivencia de 42 a 53 años en el varón y de 48 a 58 años en la mujer (10). 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 (11, 12).

Tratamiento

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 hematopoyéticos (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, aunque en el momento actual se ha logrado un gran avance con los donantes alternativos o con los trasplantes haploidénticos (13). 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 (9). Otro tratamiento en curso es la terapia génica (13,14,15).

Por otro lado, la transfusión de hematíes se utiliza para tratar complicaciones agudas como anemia aguda grave, ictus, secuestro 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.

Dado que todavía no se puede ofertar una terapéutica curativa para todos los pacientes, éstos deben tratarse con otras terapias alternativas que mejoren la supervivencia y la calidad de vida (5).

El único tratamiento actualmente autorizado para prevención de las CVO dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo es la hidroxiurea (Tabla 1 en el Anexo). 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 (5, 16, 17). 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.

CRIZANLIZUMAB (ADAKVEO®)

Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal con designación de medicamento huérfano que ha sido autorizado de manera condicional por la EMA para la prevención de las CVO recurrentes en pacientes de 16 años o mayores con enfermedad de células falciformes. Puede administrarse como tratamiento adicional al tratamiento de hidroxiurea/hidroxycarbamida (HU/HC) o en el caso de que la HU/HC no resultara aconsejable o adecuada, puede darse también en monoterapia (18). Se presenta en viales de 10 ml que contienen 100 mg de crizanlizumab (10 mg/ml).

Posología y forma de tratamiento

La posología recomendada es de 5 mg/Kg, administrado en perfusión intravenosa durante 30 minutos, en las semanas 0, 2 y posteriormente cada 4 semanas.

Si se olvida una dosis, el tratamiento debe administrarse tan pronto como se pueda y posteriormente continuar con el ritmo previamente establecido.

Crizanlizumab debe ser diluido antes de su administración con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o con una solución de dextrosa al 5%. No debe administrarse por inyección intravenosa directa o mediante bolos (18).

Farmacología

Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 kappa selectivo y humanizado, que se une con alta afinidad a la P-selectina y bloquea la interacción con sus ligandos, incluido el ligando de la glucoproteína P-selectina 1 (PSGL1) (18). La P-selectina es una molécula de adhesión que se expresa en células endoteliales y plaquetas y que juega un papel fundamental en la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio y es el desencadenante de la lesión vascular y la inflamación.

La adhesión multicelular mediada por la P-selectina es un factor clave en la patogénesis de la vasooclusión y de las CVO (18). Los pacientes con ECF tienen niveles elevados de P-selectina por lo que las células de la sangre circulantes y el endotelio se activan y se vuelven hiperadhesivas, desencadenando la vasooclusión.

Eficacia

La eficacia de crizanlizumab se ha evaluado en un ensayo clínico fase II (estudio pivotal A2201, NCT01895361), SUSTAIN, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con ECF con un historial de CVO (6,8,18,19).

Los objetivos principales del estudio fueron:

- evaluar la eficacia de crizanlizumab a dosis altas (5 mg/kg) y bajas (2,5 mg/kg), mediante la tasa anual de CVO, en comparación con placebo;
- evaluar la seguridad y tolerabilidad de cada dosis de crizanlizumab comparándola con placebo, determinando la frecuencia y gravedad de los eventos adversos (EAs).

Los objetivos secundarios fueron:

- determinar la eficacia de crizanlizumab a dosis altas y bajas frente a placebo, mediante la tasa de días de hospitalización;
- determinar la eficacia del tratamiento utilizando el tiempo transcurrido hasta la primera y segunda CVO, la tasa anual de CVO no complicadas, la tasa anual de episodios de síndrome torácico agudo y la calidad de vida con un cuestionario que evalúa la intensidad del dolor y el impacto del dolor en el desempeño diario (Brief Pain Inventory-BPI).

Entre los objetivos exploratorios se consideró evaluar los resultados en salud informados por los pacientes mediante

el cuestionario de calidad de vida Short Form 36 versión 2 (SF-36v2).

Los principales criterios de inclusión fueron:

- pacientes con una edad de entre 16 y 65 años y con diagnóstico de ECF en cualquiera de sus formas (HbSS, HbSC, HbS β^0 -talasemia, o HbS β^+ -talasemia);
- en el caso de que el paciente estuviera en tratamiento con hidroxiurea o eritropoyetina, se requería que llevaran más de 6 meses en tratamiento, y éste debía ser estable en los 3 meses previos a la aleatorización (la inclusión de pacientes en tratamiento con hidroxiurea se limitó a no más del 65% del total de pacientes para garantizar que se incluía un número suficiente de pacientes sin hidroxiurea para demostrar un efecto del tratamiento en ese subgrupo);
- historial de 2 a 10 CVO en los 12 meses previos.

Se excluyeron del estudio:

- pacientes en un programa de transfusión crónica, o con transfusiones crónicas planeadas o exanguinotransfusión, o de cirugía mayor;
- modificación, inicio o finalización de tratamiento con hidroxiurea;
- en tratamiento de anticoagulación crónica (con warfarina o heparina), a excepción del uso del ácido acetilsalicílico;
- Hb < 4,0 g/dL;
- enfermedad cardiovascular, neurológica, endocrina, hepática o renal activas o mal controladas; neoplasias o antecedentes de ictus en los dos años previos.

De Julio de 2013 a Enero de 2015 un total de 198 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir 5 mg/kg de crizanlizumab, 2,5 mg/kg de crizanlizumab o placebo. El estudio incluyó una fase de screening de 30 días, una fase de tratamiento de 52 semanas (en la que se administraron 14 dosis i.v.) y una fase de seguimiento de 6 semanas hasta completar un máximo de 58 semanas desde el inicio.

La aleatorización se estratificó según los pacientes estuvieran recibiendo hidroxiurea (Si/No) y según el número de CVO en el año previo (2-4 o 5-10). Se permitió a los pacientes tomar medicamentos analgésicos como paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), y opioides, y recibir ocasionalmente transfusiones de hemáties, de acuerdo a sus necesidades.

La variable principal de eficacia fue la tasa anual de CVO. Las CVO se definieron como los eventos que requirieran que el paciente acudiera a un centro médico, con episodios agudos de dolor directamente relacionados a un evento vasooclusivo y que precisaran tratamiento parenteral u oral con opioides, o tratamiento parenteral con AINEs. También se consideraron CVO el síndrome torácico agudo, el secuestro esplénico, el secuestro hepático y el priapismo, si habían sido objeto de atención médica. Las CVO identificadas por los investigadores fueron revisadas por un comité central formado por tres hematólogos independientes para comprobar que las CVO cumplieran los criterios pre-especificados. Se utilizó en el análisis principal el análisis por intención de tratar (ITT). Se consideró que una reducción relativa del 40% en el número de CVO tenía relevancia clínica basándose en asesores médicos.

Los análisis de eficacia pre-especificados se realizaron con datos adjudicados por revisiones independientes del comité de revisión de las CVO utilizando la estimación de Hodges-Lehmann (HL) basado en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Para la variable principal de eficacia, el análisis incluyó a los 198 pacientes que se sometieron a aleatorización, de acuerdo con el principio de intención de tratar (ITT). La variable principal de eficacia, la tasa anual de CVO, fue utilizado como comparador porque tiene en cuenta el tiempo de duración de los participantes en el ensayo y los abandonos tempranos o las pérdidas durante el seguimiento extrapolando la tasa de CVO de cada paciente a un año. De este modo, la tasa anual de CVO para los pacientes que no completaron el estudio (missing data), fue imputado mediante anualización simple asumiendo que la tasa de CVO sigue siendo la misma después de la interrupción del tratamiento.

En el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de crizanlizumab se presentan los análisis utilizando regresión binomial negativa, uno sin imputación y tres con diferentes métodos de imputación (M4, M5 y M6) y datos adjudicados por el comité de revisión de las CVO (6), así como los análisis utilizando regresión binomial negativa y crisis por investigador.

Pacientes incluidos: Se aleatorizaron 198 pacientes a recibir crizanlizumab a dosis altas, 5 mg/kg (n=67), dosis bajas, 2,5 mg/kg (n=66) o placebo (n=65), de los cuales 129 completaron el ensayo. Aproximadamente, un tercio de los pacientes (n= 69; 34,8%) discontinuó el estudio de forma prematura. El número de pacientes que abandonaron el ensayo fue similar en todos los grupos (24, altas dosis; 21, bajas dosis; y 24, placebo).

La edad de los pacientes osciló entre los 16 y 63 años (edad media 30,1 +/- 10,3 años); solo tres pacientes eran adolescentes de 16-17 años; los genotipos incluidos fueron HbSS (71,2%), HbSC (16,2%), HbS/ β^0 talasemia (6,1%) HbS/ β^+ talasemia (5,1%) y otros (1,5%); el 62,6% de los pacientes había presentado en los 12 meses previos al tratamiento de 2 a 4 CVO. La mayoría de los pacientes fueron de raza negra o afroamericanos (91,9%). El 62,1% de los pacientes recibió hidroxiurea de forma concomitante. En general, los grupos estuvieron bien balanceados. Solo se observaron ciertas diferencias en relación al genotipo, ya que en el grupo de crizanlizumab 2,5 mg/kg, el 22,7% de los pacientes presentó HbSC, mientras que en los grupos de 5 mg/kg y placebo, el 13,4% y 12,3% de los pacientes, respectivamente tenía HbSC.

Eficacia

Los resultados de los análisis de eficacia pre-especificados del estudio se muestran en la tabla 2 del anexo.

Con el tratamiento con 5 mg/kg de crizanlizumab la mediana de la tasa anual de CVO fue de 1,63 frente a 2,98 con placebo, es decir, se observó una reducción del 45,3% (p=0,010). La diferencia estimada de medianas de Hodges-Lehmann fue de -1,01 (IC95%: -2,00 - 0,00) (p=0,010). Con crizanlizumab a bajas dosis (2,5 mg/kg) no se

encontraron diferencias estadísticamente significativas con el placebo en cuanto a reducción de CVO anuales ($p=0,18$).

Durante la fase de tratamiento no tuvieron ninguna CVO el 22,8% de los pacientes con dosis altas (15 de 67) ni el 7,7% de los pacientes del grupo placebo (5 de 65). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre crizanlizumab 5 mg/kg y placebo en el porcentaje de pacientes sin CVO (OR: 3,57; IC 95%: 1,20 – 10,63; $p=0,018$).

En relación con las variables secundarias en el grupo con crizanlizumab 5 mg/kg, la mediana de la tasa anual de días de hospitalización fue de 4,00 frente a 6,87 en el grupo placebo. Esta diferencia no es significativa ($p=0,450$) (tabla 2 del anexo).

La segunda variable secundaria analiza el tiempo transcurrido hasta la primera CVO con crizanlizumab a altas dosis y fue tres veces superior a la del placebo (4,07 frente a 1,38 meses) (HR=0,495; IC 95%: 0,331-0,741; $p=0,001$). La mediana del tiempo transcurrido hasta la segunda CVO fue de 10,32 vs 5,09 meses para el grupo placebo (HR= 0,534, IC 95% 0,329-0,866; $p=0,022$).

Otra de las variables secundarias, analiza la mediana de la tasa anual de CVO sin complicaciones (definida como cualquier CVO excluyendo síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, secuestro hepático o priapismo), en el grupo con altas dosis de crizanlizumab fue de 1,08 frente a 2,91 en el grupo placebo, es decir, 62,9% más bajo ($p=0,020$).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en relación a la calidad de vida determinada con el cuestionario SF-36, ni en la intensidad del dolor e impacto en la vida diaria (BPI).

En el ensayo no hubo casos de síndrome torácico agudo, secuestro esplénico o hepático ni priapismo en ninguno de los grupos de tratamiento.

Los resultados de los análisis complementarios mediante regresión binomial negativa sin y con diferentes métodos de imputación (M4, M5 y M6) se mostraron sistemáticamente a favor de crizanlizumab. Con el método más conservador M6 (peor escenario) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre crizanlizumab 5 mg/Kg y placebo en la variable principal, tasa anual de CVO (RR: 0,74; IC 95% 0,52 - 1,06), ni en la principal variable secundaria, tasa anual de días de hospitalización (RR 0,77; IC 95% 0,40 - 1,51).

El análisis de las CVO en los diferentes subgrupos, según tratamiento concomitante con hidroxuurea, número de CVO en los últimos 12 meses previos al estudio (2-4 ó 5-10 crisis) y según el genotipo de la enfermedad, se muestran en la tabla 3 del anexo.

Según el número de CVO en los últimos 12 meses previos al estudio (2-4 o 5-10 crisis) los pacientes con 2-4 crisis, con dosis altas de crizanlizumab tienen una mediana de crisis por año de 1,14 frente a 2,00 del placebo indicando

un porcentaje 43% menor que el placebo y en los que tienen 5-10 crisis en los 12 meses previos, la mediana de CVO es de 1,97 con crizanlizumab y de 5,32 con placebo.

El estudio pivotal A2201 no fue potenciado para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos; no obstante, los análisis de subgrupos sugieren consistentemente un beneficio terapéutico de crizanlizumab en todas las subpoblaciones, si bien, el número de pacientes es muy pequeño para poder extraer conclusiones.

Seguridad

Los datos de seguridad de crizanlizumab se basan en los resultados de los estudios A2101 y A2102 en voluntarios sanos y en los estudios A2201 (estudio pivotal SUSTAIN) y A2202 (estudio abierto en desarrollo). A continuación, se indican los resultados de seguridad del ensayo pivotal (6). Las medianas de tiempo de exposición a crizanlizumab 5 mg/kg, 2,5 mg/kg y placebo fueron de 43,8, 46,3 y 43,7 semanas, respectivamente.

En el ensayo pivotal se produjeron cinco muertes (dos en el grupo de 5 mg/kg, una muerte en el grupo de 2,5 mg/kg y dos con placebo), ninguna se consideró relacionada con el tratamiento.

Todas las muertes fueron consistentes con las causas frecuentes de mortalidad en pacientes con ECF. No se observó correlación con el uso de hidroxuurea u otros medicamentos.

La tasa de eventos adversos (EA) de cualquier grado observada en el estudio SUSTAIN, fue elevada y similar en los tres grupos, 86,4%, con crizanlizumab a dosis altas (5 mg/kg), 87,5% con dosis bajas (2,5 mg/Kg) y 88,7%, con placebo (6). Los EAs en los grupos de tratamiento con crizanlizumab 5 mg/kg y placebo fueron los siguientes, respectivamente:

- EA de cualquier grado relacionado con el tratamiento: 40,9% y 24,2% para el placebo;
- EA de grado 3 o superior relacionado con el tratamiento: 6,1% para crizanlizumab 5 mg/Kg y 4,8% para placebo;
- EA graves: 25,8% y 27,4% para el placebo;
- EA graves que se consideraron relacionados con el tratamiento (notificados en más pacientes en los grupos de crizanlizumab) 9,1% y 3,2%;
- EA de cualquier grado que llevaron a la retirada del tratamiento: 3,0% para crizanlizumab 5 mg/Kg y 4,8% para placebo;
- EA de cualquier grado que condujeron a alguna interrupción del tratamiento: 7,6% y 6,5%; y de grado 3 o superior que llevaron a la interrupción del tratamiento: 3,0% y 1,6%.
- EA que requirió terapia adicional: 71,2% y 64,5%.

La mayoría de los EAs graves relacionados con el tratamiento fueron notificados por un paciente cada uno; los eventos notificados con crizanlizumab 5 mg/Kg (6 pacientes, 9,1%) fueron celulitis (de origen infeccioso), pirexia, infección dental, infección del tracto respiratorio

inferior, neumonía, neumonía atípica, hipotensión, bradicardia, y trombosis venosa profunda; mientras que con placebo (2 pacientes, 3,2%) se notificaron pirexia, CVO, insuficiencia ventricular derecha, disminución del recuento de neutrófilos, y aumento de la gamma-glutamilttransferasa.

Los EAs que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron CVO, bradicardia y hemorragia intracranial (esta última fue un EA grado 4 en un paciente del grupo de crizanlizumab 2,5 mg/Kg).

Los EAs más frecuentes que se han reportado en más del 10% de los pacientes incluidos en el estudio SUSTAIN (n = 66 en rama de crizanlizumab 5 mg y n = 62 en la rama placebo) fueron artralgias 12 (18,2%) crizanlizumab 5 mg/Kg vs 5 (8,1%) placebo, náuseas 12 (18,2%) vs 7 (11,3%), cefaleas 11 (16,7%) vs 10 (16,1%), dolor de espalda 10 (15,2%) vs 7 (11,3%), dolor en extremidades 11 (16,7%) vs 10 (16,1%), pirexia 7 (10,6%) vs 4 (6,5%), infección en el tracto urinario 9 (13,6%) vs 7 (11,3%), infección en el tracto respiratorio superior 7 (10,6%) vs 6 (9,7%) y diarrea 7 (10,6%) vs 2 (3,2%).

En relación a los EA de especial interés (EA EI), destacaron las infecciones 53,0% vs 53,2% con la dosis de 5 mg/kg de crizanlizumab y placebo, respectivamente; eventos relacionados con la infusión se observaron en 23 de 66 pacientes en la rama de crizanlizumab 5mg frente a 13 de 62 en la rama del grupo placebo (34,8% vs 21%), y hemorragias (16,7% vs 12,9%).

Se debe monitorizar a los pacientes por signos y síntomas en relación con la infusión (definidas como las que ocurren en 24h) y observar si presentan dolor intenso (mayormente de presentación temprana), cefalea, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, mareo, prurito, urticaria sudoración o trastorno de la respiración. En caso de reacción grave relacionada con la infusión, ésta debe suspenderse (6,18).

En lo referente a los efectos de crizanlizumab en la hemostasia, dado que la p-selectina se considera participante en el inicio del reclutamiento y agregación plaquetaria, se tuvo en cuenta los potenciales efectos sobre la hemostasia primaria, hallándose eventos con mayor frecuencia en la rama de crizanlizumab frente a la de placebo (18). Cabe destacar que la mayoría de estos eventos fueron hallazgos de laboratorio. Se ha observado interferencia en el recuento de plaquetas cuando se utilizan tubos que contienen EDTA. Por tanto, se recomienda realizar el recuento antes de que hayan transcurrido 4 horas de la extracción sanguínea o utilizar tubos con citrato como anticoagulante. Además, es conveniente observar la extensión de sangre periférica.

Por ahora no se dispone de información suficiente para asegurar que exista un riesgo mayor de sangrado en el tratamiento con crizanlizumab. Tampoco se incluyeron pacientes con medicación concomitante anticoagulante, estos datos se esperan completar con futuros estudios (18).

La información del uso del fármaco durante el embarazo es muy limitada y como medida de precaución no debe

utilizarse durante la gestación. Se desconoce si crizanlizumab se excreta en la leche materna. Tampoco hay datos del efecto de crizanlizumab en la fertilidad en humanos.

Valoración del beneficio clínico

Dado que la ECF es una enfermedad grave, con una elevada mortalidad y que las CVO son una de las principales causas de mortalidad de los pacientes, el hecho de tener un fármaco que fuera eficaz para prevenir las CVO y que fuera bien tolerado, sería de un gran beneficio clínico para el enfermo. Una menor frecuencia de CVO se traduciría en menos visitas médicas, un menor número de ingresos hospitalarios, una reducción del riesgo de daño generalizado en órganos y todo ello redundaría en una mejor calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Para el diseño del estudio, según opiniones de expertos, se consideró que una reducción relativa del 40% en el número de CVO tenía relevancia clínica. En el análisis original se consiguió este objetivo, con una reducción relativa del 45,3%, y en los análisis complementarios llevados a cabo todas las estimaciones del efecto del tratamiento para los objetivos primarios y secundarios se muestran sistemáticamente a favor de crizanlizumab, con una reducción relativa del 26% (6) en el escenario más conservador M6 (*peor escenario*).

DISCUSIÓN

Aunque el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la ECF ha aumentado en los últimos años, este conocimiento no ha ido paralelo al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad, incluyendo las CVO (8). Si bien la supervivencia ha mejorado sustancialmente, especialmente en los países más desarrollados, los adultos con ECF presentan numerosas complicaciones a lo largo de la vida adulta, con daño en múltiples órganos, disminución de la supervivencia y alteración de la calidad de vida (5).

Durante los últimos veinte años, la única medicación aprobada por la EMA para el tratamiento de la ECF ha sido la hidroxiurea, indicada para pacientes con múltiples CVO al año (19, 20). Este fármaco ha sido el único que ha modificado la historia natural de la ECF y ha logrado una disminución del 50% de las CVO (19). Sin embargo, no todos los pacientes responden, o toleran el tratamiento. Además, existen problemas de adherencia (8) y al ser un tratamiento quimioterápico, se debe considerar la toxicidad asociada a su uso a largo plazo.

El único tratamiento curativo de la ECF es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. La terapia génica, tanto con vectores lentivirales como con la edición génica, es otra opción curativa muy prometedora (13,14), que puede llegar a ser en un futuro una alternativa para los pacientes que no disponen de un donante familiar compatible e incluso superior a los trasplantes haploidenticos (14,15).

La etiopatogenia de las CVO es compleja, y en ella intervienen varios factores como la vasooclusión, la anemia hemolítica, la vasoconstricción y la adhesión celular (5). La P-selectina esta incrementada en la ECF y juega un papel fundamental en la patogénesis de las crisis vasooclusivas.

Crizanlizumab es el primer anticuerpo monoclonal frente a la P-selectina (6). El bloqueo de la P-selectina dificulta la interacción entre las células endoteliales, las plaquetas, los hematíes y los leucocitos reduciendo el riesgo de vasooclusión, inflamación y las CVO (8).

La eficacia y seguridad de crizanlizumab para prevenir las CVO en pacientes mayores de 16 años con ECF y un historial de CVO se ha evaluado en un ensayo clínico fase II (estudio pivotal A2201, SUSTAIN) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (8).

Las características basales estuvieron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. En relación a la validez externa, se puede considerar que los pacientes incluidos en el estudio pivotal representan a la población con ECF en la práctica clínica habitual.

Las CVO conllevan un descenso en la calidad de vida y un aumento del riesgo de mortalidad. Por tanto, la elección de la tasa anual de CVO como variable principal se considera relevante para 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 la dosis de 5 mg/kg de crizanlizumab se ha obtenido una reducción estadísticamente significativa del 45,3% en la tasa anual de CVO frente a placebo. No obstante, en la versión más conservadora del análisis estadístico la tasa anual de CVO es del 26%.

En relación a la principal variable secundaria, la tasa anual de días de hospitalización, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre crizanlizumab 5 mg/kg y placebo ($p=0,450$) (tabla 2 del anexo).

El análisis con el método de imputación M6 no encontró diferencias estadísticamente significativas en la reducción de los días de hospitalización por CVO del 28% (RR 0,72; IC 95% 0,36-1,45). Estos resultados no son estadísticamente significativos (6).

Otra de las variables secundarias analiza el tiempo transcurrido hasta la primera CVO, que con crizanlizumab a 5 mg/kg fue tres veces superior al tiempo con placebo (4,07 frente a 1,38 meses. HR=0,49 IC95% 0,331 - 0,741). En el tiempo transcurrido hasta la segunda CVO, también se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La mediana fue de 10,32 meses frente a 5,09 meses para el placebo (HR= 0,53; IC95% 0,33 - 0,87; $p=0,022$).

En la tercera de las variables secundarias analizadas, la mediana anual de CVO sin complicaciones, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre crizanlizumab 5 mg/kg y placebo, con una reducción del 62,9%.

El tratamiento con crizanlizumab no modifica, sin embargo, los parámetros de hemólisis (8). La corta duración del estudio, limitado a 58 semanas, no permite determinar diferencias en la mortalidad o en eventos raros que ocurren con una frecuencia anual baja, como el síndrome torácico agudo (19).

El riesgo de sesgos del estudio pivotal fue elevado (19), principalmente debido a los missing data, ya que más de un tercio de los pacientes discontinuaron el estudio de forma prematura. No había información sobre las características, frecuencia de CVO o sobre los factores pronósticos de los pacientes que discontinuaron, por lo que no fue posible compararlos con los pacientes que completaron el estudio. No obstante, se indicaron los motivos de retirada que podían estar relacionados con el estado de salud o con el tratamiento recibido. No obstante, los pacientes que abandonaron el tratamiento estuvieron muy balanceados, 24 pacientes con altas dosis de crizanlizumab frente a otros 24 pacientes con placebo. El diseño del estudio se estimó con pérdidas del 15% y al final del ensayo fueron del 34,8%.

Otro dominio que conllevó estimaciones sesgadas fue el riesgo en la determinación de la variable CVO, ya que las CVO fueron adjudicadas tanto por un comité de revisión como por los investigadores del ensayo. Esta discordancia fue debida a que un paciente no cumplió el protocolo de inclusión habiendo presentado más de 10 CVO durante los 12 meses previos a la inclusión en el ensayo pivotal y que durante el mismo presentó 37 CVO en 6 meses, eliminando los datos de este paciente el grado de concordancia entre el comité de revisión y la opinión de los investigadores fue del 77,6% con crizanlizumab 5mg/Kg vs 81,6% del placebo.

Ante la falta de robustez del análisis estadístico pre-especificado se realizaron diversos análisis complementarios de regresión binomial negativa y métodos de imputación M4, M5 y M6 (19). Con M6 no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la tasa variable principal anual de CVO (RR 0,74; IC 95% 0,52 a 1,06), aunque si se observó una reducción de CVO del 26%; la tasa anual de días de hospitalización debida a CVO tampoco fue significativa (RR 0,72; IC 95% 0,36 - 1,45). En el EPAR se señala que la falta de significado estadístico puede explicarse porque la hospitalización incluye días de hospitalización en general y no solo los debidos a CVO (6).

Por otra parte, en relación al análisis de subgrupos, se observó una reducción estadísticamente significativa en la tasa anualizada de CVO en pacientes que no recibieron hidroxiurea y pacientes que habían presentado entre 5 y 10 crisis en el año previo. Sin embargo, el ensayo diseñado no tenía potencia estadística suficiente para detectar diferencias significativas entre los subgrupos. Entre las limitaciones del estudio se destacan:

-el escaso número de pacientes incluidos (solo 67 pacientes recibieron en el ensayo pivotal la posología autorizada por la EMA);

-la estimación de las pérdidas fue del 15% y el porcentaje de pérdidas en el estudio rondó el 35% lo que conlleva una falta de potencia estadística para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento en la variable principal, atendiendo el análisis más conservador M6 (*peor escenario*);

-se recogieron solo las CVO que recibieron atención médica u hospitalaria, por lo que no se identificaron las que se manejaron en el hogar.

Los efectos adversos más frecuentes de crizanlizumab consisten en pirexia, trastornos gastrointestinales, alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo y son similares a las que se observan en el placebo. Estas reacciones adversas fueron leves y se resolvieron al final del estudio (6,8,19).

En la ECF los pacientes con CVO recidivantes, que son refractarios o no toleran o tienen una mala adherencia al tratamiento con hidroxíurea/hidroxycarbamida, tienen escasas o nulas opciones terapéuticas. Dado que la calidad de vida de los pacientes con CVO así como la expectativas de vida están muy disminuidas (supervivencia en varón 42-53 años y mujer 48 a 58 años) aquellos fármacos que puedan disminuir las CVO son muy necesarios. Crizanlizumab es el primer anticuerpo monoclonal que ha demostrado su eficacia en la prevención o retraso de las CVO en los pacientes con ECF. Otras terapias para disminuir las CVO no han sido clínicamente muy significativas (21).

El ensayo SUSTAIN ha demostrado la eficacia y seguridad para disminuir las CVO en pacientes con edad de 16 años o superior, independiente del uso concomitante o no de la HU/HC.

La principal variable de relevancia clínica consigue una reducción media anual de CVO del 45,3% comparada con el placebo, con un análisis estadístico significativo ($p=0,010$). Así mismo dentro de la variable secundaria el tiempo transcurrido hasta la primera CVO es tres veces superior al placebo (mediana 4,07 meses frente a 1,38 meses del placebo (HR= 0,495; IC 95% 0,331 - 0,741; $p=0,001$) y en el tiempo transcurrido hasta la segunda CVO, la mediana fue de 10,32 meses frente a 5,09 meses del placebo, es decir el doble (HR=0,54; IC 95% 0,329 - 0,866; $p=0,022$). Además, durante la fase del tratamiento el periodo libre de CVO fue significativamente más largo en los pacientes tratados con 5 mg/Kg de crizanlizumab que en el placebo ($p=0,018$).

Aunque los resultados del análisis de las variables preespecificadas primaria y secundarias con crizanlizumab 5mg/Kg, demuestran un efecto favorable con efectos adversos similares al placebo, la metodología estadística empleada ha sido cuestionada y se realizaron nuevos análisis complementarios mediante regresión binomial negativa y distintos métodos de imputación para los missing data observándose en el método más conservador M6 (*peor escenario*), que ha supuesto una disminución de la eficacia con tasa anual inferior bajando de 45,3%, a 26%. No obstante, los resultados de los análisis complementarios

siguen siendo favorables a crizanlizumab 5 mg/Kg en el retraso en la aparición de CVO, en el tiempo transcurrido entre la primera y segunda CVO y en el número de CVO sin complicaciones. Las limitaciones del ensayo SUSTAIN, además de las ocasionadas por los métodos estadísticos, en parte están también condicionadas por el escaso número de pacientes estudiados debido al alto número de abandonos y por la corta duración del ensayo (19).

Con el objeto de confirmar la eficacia y seguridad de crizanlizumab (6) está en marcha un estudio en fase III, estudio STAND (A2301) doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que proporcionará los datos necesarios para la autorización completa por la EMA. El estudio incluirá a 240 pacientes adultos y adolescentes (se planea incluir a 48 pacientes entre 12 y 18 años), con el objetivo de observar la eficacia y seguridad a largo plazo (5 años) de dos dosis de crizanlizumab (5,0 mg/kg y 7,5 mg/kg) y analizar las reacciones infusionales, el efecto sobre la hemostasia, la inmunogenicidad y las posibles infecciones. La fecha estimada del análisis principal del estudio es el año 2025 y la de finalización del estudio, el 2027.

Crizanlizumab no debe utilizarse durante el embarazo, ni en la lactancia (6). Tampoco se ha ensayado en niños o en adolescentes menores de 16 años. En el momento actual hay un estudio abierto de un único grupo de tratamiento (B 2201, n° identificador en Clinical Trials.gov NCT03474965), que analiza la eficacia y seguridad de crizanlizumab administrado durante dos años en pacientes de 6 meses a 18 años con un diseño secuencial en 3 grupos de edad: 12 a 18 años, 6 a 12 años y 6 meses a 6 años.

CONCLUSIÓN

Crizanlizumab está autorizado de manera condicional por la EMA para la prevención de CVO en pacientes con ECF de 16 años o edad superior, con o sin hidroxíurea. Esta autorización se basa en los resultados del ensayo pivotal SUSTAIN, ensayo clínico fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con ECF con un historial de CVO. Los resultados demuestran la disminución de la tasa anual de CVO (variable principal) del 45,3%, mediana 1,63 frente a 2,98 obteniendo un estimador de HL de -1,01 (IC 95%; -2,00 - 0,00; $p=0,010$), sin embargo no hay diferencias en la tasa anual de días de hospitalización, aunque si en los días libres de CVO y en el retraso en la aparición de primeras o segundas CVO.

Dado que los resultados con métodos estadísticos preespecificados no parecían muy robustos se sometió a un nuevo análisis estadístico que demostró disminución de la eficacia de la variable principal de 45,3% a 26%, sin diferencias estadísticamente significativas ni en las tasas anuales de CVO ni en los días de hospitalización con el método de imputación M6 (*peor escenario*).

La ECF es una enfermedad grave, con una alta mortalidad ocasionada fundamentalmente por la alta tasa de CVO

recurrentes. La prevención de CVO puede incrementar la expectativa de vida y disminuir el daño ocasionado en los distintos órganos. De ahí que, a pesar de las limitaciones e incertidumbres detectados en el ensayo pivotal, en aquellos pacientes con ECF con CVO recurrentes de 16 años o mayor edad, en los que el tratamiento con hidroxiurea/hidrocarbamida sea refractario o no tolerado, crizanlizumab puede ser una buena opción terapéutica con el objetivo de disminuir o retrasar la aparición de CVO.

Los datos de seguridad del medicamento todavía son limitados. Los eventos adversos más frecuentes asociados a crizanlizumab generalmente han sido leves, como reacciones relacionadas con la infusión, trastornos musculoesqueléticos y gastrointestinales. También se han observado alteraciones analíticas de parámetros de la hemostasia, pero sin un aumento del riesgo de hemorragia. En el plan de gestión de riesgos del medicamento se realizará un seguimiento del riesgo identificado de reacciones relacionadas con la infusión y del potencial riesgo de hemorragia y de inmunogenicidad.

Es necesario continuar con el desarrollo de ensayos clínicos con mayor número de pacientes con ECF (A2301, A2202 y B2201), para confirmar la eficacia y seguridad de crizanlizumab a largo plazo.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **ADAKVEO®** (crizanlizumab) para la prevención de las crisis vasooclusivas (CVO) recurrentes en pacientes de 16 años o mayores con enfermedad de células falciformes restringiendo su uso a pacientes que son refractarios o intolerantes al tratamiento con citoreductores (hidroxiurea/hidrocarbamida).*

REFERENCIAS

- 1.-Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle hemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013; 381(9861): 142-151.
- 2.-Registro español de enfermedad de células falciformes. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). 2021.
- 3.-European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Sirolimus for the treatment of sickle cell disease. 2018 (Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1970-public-summary-opinion-orphan-designation-sirolimus-treatment-sickle-cell-disease> en pdf).
- 4.-Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood* 2012; 120: 3647-3656.

5.-Telen MJ. Hb S curative vs targeted therapy for SCD: does it make more sense to address the root cause than target downstream events? *Blood Adv* 2020; 4 (14):3457-3465.

6.-https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf

7.-Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018-2031.

8.-Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017; 376(5): 429-439.

9.-Thein SL, Howard J. How I treat older adult with sickle cell disease. *Blood* 2018; 132: 1750-1760.

10.-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.

11.-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.

12.-Elmariam 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.

13.-Leonard A, Tisdale J, Abraham A. Curative options for sickle cell disease: haploidentical stem cell transplantation on gene therapy?. *Br J Haematol* 2020; 189(3): 408-423.

14.-Ribeil JA, Haccin-Bey-Abina S, Payen E, et al. Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (9): 848-855.

15.-Brendel C, Williams DA. Current and future gene therapies for hemoglobinopathies. *Curr Opin Hematol* 2020; 27 (3):149-154.

16.-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.

17.-Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, et al. REACH investigators. Hydroxiurea for children with sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2019; 380 (2): 121-131

18.-https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_es.pdf

19.-EUnetHTA. Crizanlizumab for the prevention of recurrent vasoocclusive crises in sickle cell disease patients aged 16 years and older. Project ID: PTJA10. Version 1.0, 25 November 2020.

20.-Charache 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.

21.-Heeney MM, Hoppe CC, Abboud MR et al. A multinational trial of prasugrel for sickle cell vaso-occlusive events. *N Engl J Med*. 2016; 374: 625-635

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dra. Ana María Villegas. Hematóloga. Presidenta del Grupo Español de Eritropatología.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de. Enfermedades Raras No Oncológicas y Terapias Avanzadas. Subnodo de Enfermedades Raras No Oncológicas.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia y la Asociación Española de la Enfermedad Falciforme han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES		
Principio activo	Crizanzumab	Hidroxiurea/ Hidroxicarbamida
Presentación	Viales de 100 mg	Cápsulas de 500 mg y comprimidos de 100 y 1.000 mg
Posología	5 mg/Kg en infusión las semanas 0, 2 y posteriormente cada 4 semanas. Vía intravenosa.	Cápsulas de 500 mg. Comprimidos de 100 y 1.000 mg: 15 mg/kg de peso corporal/día. Dosis máxima 30-35 mg/Kg peso/día. Vía oral.
Indicación aprobada en FT o no	Si. Aprobación Condicional EMA. Si FDA. >16 años, adultos.	Si EMA. Si FDA. >2 años, adolescentes, adultos.
Efectos adversos	Cefalea, dolor de espalda, náuseas, artralgias, infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio superior.	Leucopenia, trombopenia, disminuye reserva ovárica, puede reducir el número de células hematopoyéticas pluripotenciales. Afecta a la fertilidad y la lactancia.
Utilización de recursos	Si. Administración intravenosa en hospital de día. Infusión 30 minutos.	No. Administración oral.
Conveniencia	Vía intravenosa	Larga experiencia, administración oral
Otras características diferenciales		Posible utilidad en combinación con otros fármacos en investigación

Tabla 2. Resultados del estudio SUSTAIN en enfermedad de células falciformes

RESULTADOS ESTUDIO SUSTAIN EN ECF				
Variable evaluada en el estudio	Crizanzumab 5 mg/kg (n=67) (mediana estándar)	Placebo (n=65) (mediana estándar)	P Wilcoxon	Hodge-Lehman Mediana de diferencia (IC95%)
Variable principal Tasa anual de CVO	1,63	2,98	P=0,010	-1,01 (-2,00 - 0,00)
Variable secundaria de interés Tasa anual de días hospitalizados	4,00	6,87	P=0,450	0,00 (-4,36 - 0,00)
Variable secundaria de interés Tasa anual de CVO sin complicaciones	1,08	2,91	P=0,015	-1,00 (-1,98 - 0,00)
Variable secundaria de interés Mediana de tiempo desde aleatorización hasta la primera CVO (meses)	4,07	1,38	P=0,001	HR=0,495

Tabla 3. Análisis de subgrupos de la tasa anual de CVO en el estudio pivotal SUSTAIN.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE LA TASA ANUAL DE CVO EN ESTUDIO SUSTAIN			
Subgrupos	Crizanlizumab 5 mg/kg (n=67) (mediana estándar)	Placebo (n=65) (mediana estándar)	Mediana de diferencia Hodges-Lehmann (IC95%)
Empleo de Hidroxiurea			
Si	2,43 (0,0 a 24,3) (n=42)	3,58 (0,0 a 13,5) (n=40)	-1,01 (-2,44 a 0,00) (p=0,084)
No	1,00 (0,0 a 11,8) (n=25)	2,00 (0,0 a 24,3) (n=25)	-1,02 (-2,00 a 0,00) (p=0,046)
Número de CVO en los últimos 12 meses:			
2-4 CVOs	1,14 (0,00 a 3,96) (n=42)	2,00 (1,00 a 3,90) (n=41)	-0,05 (-0,56 a 0,01) (p=0,279)
5-10 CVOs	1,97 (0,00 a 3,98) (n=25)	5,32 (2,01 a 11,05) (n=24)	-2,74 (-5,00 a -0,83) (p=0,005)
Genotipo de la enfermedad de células falciformes			
Hb SS	1,97 (0,00 a 3,96) (n=47)	3,01 (1,01 a 6,00) (n=47)	-1,01 (-2,18 a 0,00) (p=0,060)
Sin Hb SS	0,99 (0,00 a 4,01) (n=20)	2,00 (1,86 a 5,00) (n=18)	-1,01 (-2,01 a 0,00) (p=0,223)