

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-218/VI/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de voxelotor (Oxbryta®) para el tratamiento de la anemia hemolítica debida a enfermedad de células falciformes (en monoterapia o en combinación con hidroxycarbamida)

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Voxelotor (Oxbryta®).....	4
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Seguridad.....	8
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	10
Evaluaciones por otros organismos.....	11
Valoración del beneficio clínico.....	11
Discusión.....	12
Conclusión.....	19
Grupo de expertos.....	20
Anexo.....	21
Referencias.....	¡Error! Marcador no definido.

Introducción

El término Enfermedad de Células Falciformes (ECF), anemia drepanocítica o drepanocitosis, abarca un grupo de trastornos hereditarios autosómicos recesivos causados por mutaciones en el gen *HBB*, que codifica la subunidad β de la hemoglobina (Hb), lo que resulta en la presencia de una forma mutada de hemoglobina (HbS). La forma más común de ECF es la enfermedad HbS homocigota (HbSS), pero existen otros genotipos, enfermedad heterocigota con β -talasemia (HbS/ β 0-talasemia y HbS/ β + talasemia), o con otras variantes estructurales de β -globina como HbC (HbSC) o HbD, E, u O (HbSD, HbSE, and HbSO respectivamente). Al nacimiento existen niveles elevados de Hb fetal (HbF), que es remplazada por la adulta a partir de los 3-6 meses de edad. En consecuencia, el diagnóstico se hace al nacer por técnicas de cribado, o a partir de la aparición de los primeros síntomas a los 4-5 meses de vida.

En la ECF, la desoxigenación y consecuente polimerización de la HbS altera la reología de los eritrocitos y reduce la supervivencia de los eritrocitos circulantes a un valor cercano a los 20-25 días (en los eritrocitos normales la vida media

es de 110-120 días). Además, se produce un aumento de la concentración de los eritrocitos adheridos al endotelio vascular, una mala regulación de la inflamación, y los eritrocitos falciformes bloquean el flujo sanguíneo en los pequeños vasos sanguíneos del tórax, del abdomen y de las articulaciones, lo que contribuye a la generación de Crisis Vasooclusivas (CVO) (dolor asociado al bloqueo del flujo sanguíneo en esas localizaciones) (1), disminución del flujo de oxígeno, isquemia, y hemólisis. La repetición crónica de las CVO, por el efecto de isquemia, inflamación y lesión de reperusión, acaba produciendo daño tisular y tras éste, lesión orgánica irreversible en todos los órganos, dando lugar a una enfermedad crónica multisistémica.

El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés, *National Institutes of Health*) propuso dos fenotipos diferentes basados en el grado de hemólisis. El primer fenotipo ocurre en individuos con mayores tasas de episodios de dolor vasooclusivo y se asocia con Síndrome Torácico Agudo (STA) (complicación aguda caracterizada por la presencia de un infiltrado pulmonar junto con una combinación de fiebre, dolor torácico y síntomas respiratorios como taquipnea, tos y disnea) y osteonecrosis. El segundo, con la tasa hemolítica más alta, se asocia con complicaciones vasculares, principalmente accidente cerebrovascular isquémico de grandes arterias, hipertensión pulmonar, priapismo, ulceración de piernas, retinopatía e insuficiencia renal (2).

El agravamiento de la anemia, puede darse por un aumento de la hemólisis debido a una infección, por una reacción transfusional, por deficiencia en la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, por reducción de la eritropoyesis o por secuestro esplénico. La anemia crónica, al ser habitual presenta un cierto nivel de tolerancia, aunque con la edad y con comorbilidades la anemia es menos aceptable, siendo la fatiga uno de los síntomas más significativos. Es por ello que es necesario evaluar y monitorizar los valores basales de Hb de forma individualizada para mejorar el diagnóstico de anemia crónica (3). Los pacientes con ECF tienen un grado variable de anemia crónica según el genotipo y factores genéticos modificadores adicionales, como la co-existencia de β -talasemia. En la AF, los niveles basales de Hb suelen estar alrededor de 7-8 g/dL. La anemia más grave (niveles de Hb más bajos) se da en pacientes HbSS y HbS/ β 0, y la menos grave en pacientes HbSC y HbS/ β +. En los diferentes grupos se observan también variaciones en el recuento de marcadores biológicos de hemólisis, incluidos el recuento de reticulocitos, el nivel de bilirrubina y los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH).

Tabla 1. Gravedad de la enfermedad y características hematológicas típicas de los genotipos comunes de ECF.

Genotipo	Abreviación	Hb (g/dL)	VCM (fL)	Reticulocitos (%)	Gravedad
$\beta^s\beta^s$	HbSS	6-9	Normal	10-25	+++
$\beta^s\beta^0$	HbS/ β 0-talasemia	6-9	Disminuido	10-25	+++
$\beta^s\beta^+$	HbS/ β +talasemia	9-12	Disminuido	2-10	+
$\beta^s\beta^c$	HbSC	10-13	Normal	5-10	++

Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

En Europa, la ECF es una de las enfermedades raras más frecuentes (4). Es la enfermedad genética más prevalente en Francia y en el Reino Unido. Según cifras de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*), en 2020 aproximadamente menos de 2 de cada 10.000 personas vivía con ECF en la UE (5), datos que están en línea con los proporcionados por Orphanet (registro europeo de enfermedades raras) (6). En España, la incidencia ha aumentado exponencialmente los últimos 15 años debido al aumento de la inmigración procedente de áreas endémicas, aunque es inferior a la reportada en otros países europeos o a la media Europea (7). La incidencia es de 0,16/1.000 habitantes/año, y la prevalencia reportada más actualizada es de 1,34/100.000 personas según los últimos estudios (7,8). Sin embargo, se cree que la prevalencia mundial de la ECF y otras hemoglobinopatías está

subestimada debido a la falta de registros nacionales, y la falta de acceso a servicios de cuidado y diagnóstico en muchos países. En España, existe un registro nacional (Registro Español de Hemoglobinopatías y Anemias Raras, REHem-AR), desde el año 2014, creado por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) y que publica sus datos epidemiológicos periódicamente (7,9). En el año 2006, la Organización Mundial de la Salud reconoció las hemoglobinopatías como un problema de salud pública global e instó a todos los países a establecer programas de prevención y tratamiento de la AF (10).

En general, las opciones de tratamiento actualmente disponibles para la ECF tienen como objetivo prevenir las complicaciones agudas y crónicas y controlar los síntomas asociados y llevar a cabo medidas preventivas de educación temprana en pacientes y familiares. La Red Europea de Referencia en enfermedades hematológicas raras ERN-EuroBloodNet, la Asociación Europea de Hematología (EHA, por sus siglas en inglés, *European Haematology Association*), especialistas europeos nacionales y la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés, *American Society of Hematology*) (3,11,12,13,14,15,16,17) establecen las siguientes recomendaciones:

El único tratamiento curativo es el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés, *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*), tratamiento limitado a adolescentes y niños con hermanos HLA-idénticos, y requiere previamente la administración de un régimen de acondicionamiento mieloablativo. El HSCT de donantes HLA-no emparentados o haploidenticos es un método alternativo, pero no se usa como estándar de tratamiento.

El tratamiento preventivo consiste en profilaxis de infecciones con fenoximetil penicilina en niños, y vacunación antineumocócica; prevención del accidente cerebrovascular a través de examen Doppler transcraneal anual (5-16 años), y transfusiones de sangre regulares cuando éste detecta ciertas alteraciones, así como chequeos para verificar un desarrollo o daño temprano en órganos (10). Igualmente se requiere una vigilancia estrecha en embarazadas con ECF, por los riesgos asociados tanto para la madre como para el feto.

Para tratar las complicaciones de la enfermedad, las guías previas presentan indicaciones específicas para STA, infecciones, y accidente cerebrovascular entre otros. En la enfermedad grave, también como tratamiento preventivo, para prevenir las complicaciones asociadas a la anemia; se podrían utilizar transfusiones crónicas de sangre en pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular (principalmente), hipertensión pulmonar, fallo renal crónico, priapismo o STA (18). La hidroxiurea/hidroxycarbamida (HU) (inhibidor de la síntesis de ADN, involucrado en producir un cambio en la hematopoyesis de HbS a HbF) (19,20,21,22), se utiliza también para la prevención de las CVO y crisis de dolor, y STA (Ver Tabla 1 del Anexo sobre alternativas terapéuticas). Crizanlizumab (anticuerpo monoclonal anti-P selectina) recibió una autorización condicional en 2020 para el tratamiento de las CVO en pacientes ≥ 16 años (23), pero tras el análisis de los datos del ensayo de fase III de eficacia, esa autorización ha sido revocada (24). La L-glutamina también se aprobó por la Agencia Americana de Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) para el tratamiento de las CVO de forma concomitante con o sin HU (25,26), sin embargo esta autorización no fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) debido a la falta de datos clínicos que demuestren su eficacia (27).

Para el tratamiento de la anemia hemolítica de manera ocasional, se pueden utilizar transfusiones de sangre de manera puntual, para el tratamiento de la anemia aguda y en pacientes con crisis de dolor, que no responden a otros tratamientos, por lo que las transfusiones se suelen realizar en un grupo muy seleccionado de pacientes. La HU se ha utilizado fuera de Ficha Técnica (FT) (28,29,30) para el tratamiento de la anemia crónica en pacientes con una tolerancia funcional pobre ya que en varios estudios se han demostrado los beneficios de la HU en el aumento de Hb y reducción de los requerimientos de transfusiones (31,32,33,34,35,36). Por último, también fuera de FT, se usa el tratamiento con factores estimuladores de la eritropoyesis, cuando existe enfermedad renal crónica, aunque la eficacia clínica no está bien establecida (37,38,39,40). En consecuencia, existe una necesidad médica no cubierta en el tratamiento de la anemia hemolítica debida a ECF.

Voxelotor (Oxbryta®)

Voxelotor está indicado para el tratamiento de la anemia hemolítica debida ECF en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más, en monoterapia o en combinación con hidroxycarbamida (41).

La dosis recomendada es de 1.500 mg (tres comprimidos recubiertos con película de 500 mg) por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve-moderada. Voxelotor no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal terminal, y en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) se recomienda una dosis de 1.000 mg al día (42).

Voxelotor fue designado medicamento huérfano (43).

Farmacología

Voxelotor es un inhibidor de la polimerización de la hemoglobina S (HbS), que se une a la HbS, con una estequiometría de 1:1. Voxelotor, al aumentar la afinidad de la Hb por el oxígeno, muestra una inhibición de la polimerización de la HbS dependiente de la dosis (ya que la polimerización se da cuando hay desoxigenación). Voxelotor inhibe la formación de glóbulos rojos falciformes y mejora la deformabilidad eritrocitaria (42).

El efecto farmacodinámico del tratamiento con voxelotor demostró un aumento dependiente de la dosis en la afinidad de la Hb por el oxígeno, determinada por el cambio en p20 y p50 (presión parcial de oxígeno a la que se alcanza una saturación de oxígeno de la Hb del 20 % o del 50 %) que se correlacionó linealmente con la exposición a voxelotor, lo que llevó a la inhibición de la polimerización de la HbS. El efecto de la antipolimerización es la reducción de las medidas de hemólisis (bilirrubina indirecta) con una disminución concomitante del recuento porcentual de reticulocitos y un aumento de la Hb coherente con la mejoría de la anemia hemolítica (412).

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP ya que disminuyen la eficacia de voxelotor. Además, voxelotor actúa como inhibidor o inductor de ciertas enzimas CYP y puede modificar el efecto de sustratos sensibles a estas enzimas (42).

Cuando voxelotor se administre en combinación con HU debe consultarse la información en su FT (¡Error! Marcador no definido., 44, 45).

Eficacia

Los datos disponibles de eficacia provienen de un estudio principal de fase III GBT440-031, un estudio de fase IIA en población pediátrica GBT440-007, y un estudio abierto de extensión, GBT440-034.

Los datos del estudio en fase I GBT440-001 y su estudio de extensión, GBT440-024, se usaron para la determinación de dosis. Se estableció un umbral del 20-30 % de ocupación de Hb para seleccionar la dosis para el estudio principal. Para ello se realizó un modelado y simulación farmacocinética, y se predijo que el 25 % de los sujetos a la dosis de 900 mg y 76 % a la dosis de 1.500 mg alcanzarían el objetivo terapéutico > 20 % de ocupación de Hb.

Ensayo principal: GBT440-031

Se evaluó la eficacia y la seguridad de voxelotor en pacientes con anemia hemolítica por ECF en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (GBT440-031) (46). En este estudio, 274 pacientes fueron aleatorizados a recibir diariamente por vía oral 1.500 mg de voxelotor (N = 90), 900 mg de voxelotor (N = 92) o placebo (N = 92) con una ratio 1:1:1.

Los pacientes podían ser incluidos si presentaban una Hb basal de $\geq 5,5$ g/dl y $\leq 10,5$ g/dl, y habían tenido de 1 a 10 episodios de CVO en los 12 meses anteriores a la inclusión. Los pacientes que cumplían los requisitos y además estaban

tomando dosis estables de HU (estándar de tratamiento) en al menos los 90 días previos al comienzo del ensayo, podían continuar el tratamiento con HU durante todo el estudio. La aleatorización se estratificó en función de los pacientes que ya recibían o no HU, la región geográfica (Norteamérica, Europa, otra), y la edad (de 12 a < 18 años, de 18 a 65 años). Se excluyeron los pacientes que (1) recibían transfusiones periódicas de hematíes, (2) habían recibido transfusiones de hematíes en los 60 días anteriores, (3) habían recibido Eritropoyetina (EPO) en los 28 días anteriores a la inclusión en el estudio, (4) tenían hepatitis A, B o C activa conocida o eran seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), (5) tenían insuficiencia renal grave, (6) tenían una enfermedad hepática no controlada, (7) estaban embarazadas o (8) estaban en periodo de lactancia materna.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta de Hb, definida como el porcentaje de sujetos que experimentaron un aumento de Hb de > 1 g/dl (0,62 mmol/l) desde el inicio hasta la semana 24. Las variables secundarias de eficacia incluyeron cambio medio de Hb y en medidas de hemólisis (cambio porcentual en la bilirrubina indirecta y el recuento porcentual de reticulocitos, recuento absoluto de reticulocitos, y valores de LDH) desde el valor basal hasta la semana 24. También se incluyeron como variables secundarias la incidencia de episodios de anemia grave (Hb < 5,5 g/dL) y la tasa anualizada de CVO.

Se incluyeron también otras variables exploratorias como cambio desde el inicio en Hb y en las medidas de hemólisis en la semana 48 y la semana 72, tiempo hasta la primera CVO, tiempo hasta el primer STA o neumonía; tiempo hasta la primera transfusión de hematíes; tasa de uso de opioides; presencialidad en trabajo o colegio y, otras medidas de resultados reportados por el paciente (PRO, de sus siglas en inglés *Patient Reported Outcomes*), como cambios en el índice *Sickle Cell Disease Severity Measure* (SCDSM) (47), el cuestionario de calidad de vida EuroQol (EQ-5D-5L™) (48) y medidas de cambio global como el índice CGIC (por sus siglas en inglés *Clinical Global Impression of Change*) (49).

Los análisis de eficacia se hicieron en la población ITT (incluida y aleatorizada, por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*). Sólo tres pacientes no recibieron el tratamiento (dos de los cuales fueron asignados al grupo de voxelotor 1.500 mg y uno al grupo placebo), y fueron excluidos de la población que había recibido al menos una dosis según aleatorización (mITT, *modified ITT*). Las comparaciones realizadas fueron de superioridad.

En general, todos los subgrupos estaban balanceados (según edad, sexo, raza, genotipo, uso de HU, valores de Hb basal y valores de hemólisis), excepto en lo que respecta al número de episodios de STA, que era algo mayor en los grupos de voxelotor (41).

El 75 % de los pacientes tenía el genotipo HbSS, el 15 % tenía HbS/ β 0-talasemia, el 4 % HbS/ β +-talasemia, el 3 % HbSC, y el 3 % otras variantes falciformes. La mayoría recibía tratamiento con HU (65 %). La mediana de edad era de 24 años (rango: 12 a 64 años); 46 (17 %) pacientes tenían entre 12 y 18 años. La mediana de Hb basal era de 8,5 g/dl (5,9 a 10,8 g/dL). Ciento quince (42 %) habían tenido 1 episodio de CVO y 159 (58 %) habían tenido de 2 a 10 episodios en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio. De los 274 pacientes, 75 (27,4 %) interrumpieron el estudio antes de tiempo. Los motivos principales de interrupción fueron la retirada del consentimiento (10,2 %) y los eventos adversos (8,4 %).

Con respecto a la variable principal de aumento en la Hb > 1 g/dL desde el estado basal hasta las 24 semanas, la tasa de respuesta en el grupo tratado con 1.500 mg de voxelotor fue del 51,1 % (46/90) en comparación con el 6,5 % (6/92) en el grupo de placebo (p <0,001). Las diferencias ajustadas frente placebo fueron de 45, Intervalo de Confianza, IC 95 %: 33,4; 56,7. El cambio medio ajustado en los valores de Hb desde el inicio hasta las 24 semanas (variable secundaria) fue de 1,13 g/dL para la dosis de 1.500 mg de voxelotor y de -0,10 g/dL para el placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa. En lo que se refiere al cambio medio por mínimos cuadrados de Hb desde estado basal hasta las 24 y las 72 semanas (variables exploratorias), el tratamiento con voxelotor resultó en un aumento rápido (en 2 semanas), estadísticamente significativo y sostenido (hasta 72 semanas) en comparación con el brazo placebo (Ver Tabla 2 del Anexo).

Los resultados de los marcadores de hemólisis (bilirrubina indirecta, porcentaje de reticulocitos, recuento absoluto de reticulocitos y LDH) a las 24 semanas de tratamiento también fueron favorables para la dosis de 1.500 mg de voxelotor frente a placebo en el caso del cambio en la bilirrubina indirecta y el recuento porcentual de reticulocitos. No se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con voxelotor y el grupo placebo en cuanto al cambio en el recuento absoluto de reticulocitos y en los valores de LDH (Ver Tabla 2 del Anexo de Resultados de Eficacia).

A pesar de no estar definida como variable en el protocolo, y de no realizarse un análisis estadístico, la tasa de incidencia anualizada de episodios anémicos agudos (definidos por un descenso de más de 2g/dl respecto a la Hb basal) fue de 0,05 por año-persona en el grupo con voxelotor 1.500 mg, y de 0,15 por año-persona en el grupo con placebo. El porcentaje de pacientes que necesitaron transfusiones de hematíes durante el periodo del ensayo (con el fin de tratar las complicaciones de la enfermedad, no la anemia crónica) fue del 33 % en el grupo con voxelotor 1.500 mg, del 32 % en el grupo con voxelotor 900 mg y del 25 % en el grupo con placebo.

En la población mITT, el número total y la tasa de incidencia anualizada de eventos de CVO durante el tratamiento fue: voxelotor 1.500 mg (219 eventos; tasa de incidencia ajustada de 2,4 eventos/año), voxelotor 900 mg (251 eventos; tasa de incidencia ajustada de 2,4 eventos/año), y placebo (293 eventos; tasa de incidencia ajustada de 2,8 eventos/año). El porcentaje de sujetos sin aparición y con CVO en el estudio fue comparable entre los grupos. Cuando se analizó los sujetos con una tasa de CVO en el año anterior (antes de ingresar en el estudio), la tasa ajustada de CVO en tratamiento fue de 2,1 eventos/año en el grupo de 1500 mg de voxelotor, 1,6 eventos/año en el grupo de 900 mg de voxelotor y 2,2 eventos/año en el grupo de placebo. Para los sujetos con ≥ 2 VOC en el año anterior, la tasa ajustada de CVO durante el tratamiento para esta subpoblación fue de 2,5 eventos/año en el grupo de 1500 mg de voxelotor, 3,0 eventos/año en el grupo de 900 mg de voxelotor y 3,1 eventos/año en el grupo de placebo. No obstante, no se especificó si este análisis fue preespecificado.

La tasa de uso de opioides (aproximadamente el 80 %) y el porcentaje de pacientes (aproximadamente el 32-33 %) que recibieron una o más transfusiones de hematíes fueron similares en cada grupo de tratamiento. Las puntuaciones basales de los PRO indican que la mayoría de los pacientes del estudio tenían relativamente pocas limitaciones. En el caso de la variable exploratoria de la escala CGIC, en la semana 72, en el 73,6 % (39/53) de los sujetos en el grupo de voxelotor 1.500 mg, en el 55,2 % (32/58) de los sujetos en el voxelotor 900 mg, y en el 47,1 % (24/51) de los sujetos en el grupo de placebo presentó una mejora en relación con el valor basal (diferencias significativas, valor de $p = 0,006$; test Chi-cuadrado para 1.500 mg de voxelotor frente a placebo).

En el grupo de voxelotor del estudio principal, 4 pacientes con úlceras maleolares al inicio del estudio mejoraron después del tratamiento, y un paciente presentó nuevas úlceras maleolares durante el tratamiento. Por el contrario, en el grupo de placebo, solo 1 de los 3 pacientes con úlceras maleolares al inicio del estudio presentó una mejoría y 5 pacientes presentaron nuevas úlceras maleolares. Estos resultados son importantes ya que en la actualidad se carece de tratamientos efectivos de las úlceras maleolares. El análisis de subgrupos (pre-especificado) realizado para la variable primaria de aumento de Hb, mostró consistencia en la eficacia de voxelotor entre los diferentes subgrupos: la edad, la raza, la región geográfica, el sexo, los niveles basales de Hb, el tratamiento inicial de HU o el historial previo de CVO no influyeron en la eficacia del voxelotor según el análisis de 24 semanas.

Población pediátrica, ≥ 12 años: GBT440-007B

La EMA ha eximido al Titular de Autorización de Comercialización (TAC) de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con voxelotor en la población pediátrica desde el nacimiento hasta < 6 meses de edad, y ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados con voxelotor en la población pediátrica de 6 meses a < 12 años de edad para el tratamiento de la anemia hemolítica debida a ECF.

El estudio GBT440-007B es un estudio de fase IIa, multicéntrico, abierto y de dosis únicas y múltiples diseñado para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la eficacia de voxelotor en pacientes pediátricos con ECF. Se

obtuvieron datos de eficacia y seguridad del estudio de dosis múltiples en pacientes de 12 a < 18 años con ECF (HbSS o HbS/ β 0-talasemia), con valores de Hb \leq 10, 5 mg, en pacientes que recibieron 900 mg o 1.500 mg de voxelotor durante 24 semanas.

En total, 25 pacientes recibieron 900 mg de voxelotor, y 15 pacientes recibieron 1.500 mg de voxelotor. La mediana de edad en el grupo de 1.500 mg de voxelotor era de 14 años (rango: 12-17 años), el 33 % eran chicos y el 73 % era de raza negra. La mayoría de los pacientes del grupo de 1.500 mg tenía el genotipo HbSS (80 %) y todos tomaban HU al inicio del estudio. El 33 % no había tenido CVO en los 12 meses anteriores a la selección y el 33 % había tenido 1 o 2 CVO en los 12 meses anteriores a la selección. La mediana del nivel basal de Hb era de 8,9 g/dl. El 88,0 % de los pacientes del grupo de 900 mg de voxelotor y el 80,0 % de los pacientes del grupo de 1.500 mg de voxelotor completaron el estudio con 24 semanas de tratamiento. Un paciente del grupo de 1.500 mg de voxelotor interrumpió el estudio debido a una reacción adversa (diarrea de grado 1).

Las evaluaciones de eficacia incluyeron medidas clínicas de anemia (Hb) y hemólisis (porcentaje de reticulocitos y bilirrubina indirecta). En consonancia con los resultados del estudio principal, se observaron mejorías en la Hb ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 24; el cambio medio en la Hb desde el valor basal hasta la semana 20/semana 24 fue de 0,7 g/dl para el grupo de 1.500 mg, la disminución del recuento porcentual de reticulocitos a las 24 semanas fue de -17,4 % (-35,6, -36,5), la disminución de la bilirrubina indirecta fue de -42,8 % (-50,5, -15,4), y la disminución en el recuento de LDH fue de -5,8 % (-12,5, 11,7).

No se observó ningún efecto del tratamiento entre los grupos sobre los criterios de valoración que reflejan la carga de la enfermedad y el bienestar del paciente: transfusiones de hematíes, uso concomitante de opioides o PRO. Los resultados de la escala CGIC mostraron mejoría con el tratamiento con voxelotor. Se observó una mejoría en los pacientes tratados con voxelotor con respecto a las úlceras maleolares.

Estudio abierto de extensión, GBT440-034

El estudio GBT440-034 (50) es un estudio de extensión abierto, en curso, de eficacia y seguridad, para sujetos que completaron 72 semanas de tratamiento en el estudio GBT440-031. La fecha límite fue el 31 diciembre de 2020, pero el EC aún no ha finalizado (fecha estimada octubre 2024). Todos los sujetos que se incluyeron en el estudio GBT440-034, independientemente del tratamiento recibido en el estudio GBT440-031 (es decir, 1.500 mg de voxelotor, 900 mg de voxelotor o placebo), recibieron 1.500 mg de voxelotor una vez al día. Se incluyeron un total de 179 sujetos y 178 sujetos fueron tratados.

El 43,8 % (78/178) de los sujetos completó 72 semanas de tratamiento, y el 11,8 % (21/178) de los sujetos completó 96 semanas de tratamiento. De los 78 sujetos con \geq 72 semanas de tratamiento en este estudio, 52 sujetos recibieron hasta 72 semanas de tratamiento con voxelotor previamente en el estudio anterior GBT440-031, con una duración acumulada del tratamiento con voxelotor de \geq 144 semanas. En la fecha de corte de datos (diciembre 2020), 100 sujetos seguían con el tratamiento.

El efecto de voxelotor sobre el aumento de Hb se mantuvo. Para los sujetos que recibieron previamente voxelotor 900 mg o 1.500 mg, el nivel medio de Hb fue de 9,0 g/dl y 9,5 g/dl, respectivamente, antes de la dosificación en el estudio GBT440-034. Después de recibir 1.500 mg de voxelotor en GBT440-034, el cambio medio con respecto al valor basal de Hb en GBT440-031 fue de 0,7 g/dl y 0,2 g/dl, respectivamente, en la semana 48. Los sujetos que habían recibido previamente placebo en el estudio GBT440-031 tuvieron una mejora en la Hb a lo largo del tiempo en el estudio abierto de extensión en comparación con el valor basal: el nivel medio de Hb fue de 8,8 g/dl al inicio del período abierto y el cambio medio desde el inicio en la Hb fue de 1,4 g/dl, 0,9 g/dl y 1,3 g/dL en las semanas 12, 24 y 48, respectivamente.

Con respecto a los marcadores de hemólisis, la disminución significativa en los niveles de bilirrubina indirecta y del porcentaje de reticulocitos observados en los grupos de voxelotor en el estudio principal GBT440-031, se mantuvo en el

estudio de extensión abierto. Para los valores de la LDH, el cambio porcentual medio desde el inicio hasta las 48 semanas fue proporcional al nivel de dosis de voxelotor. En la población mITT, el número total y la tasa de incidencia anualizada de CVO durante el tratamiento fue: con voxelotor 1.500 mg de 86 eventos (IR ajustada de 1,1 eventos/año), con voxelotor 900 mg de 71 eventos (IR ajustada de 1,0 eventos/año), y con placebo de 129 eventos (IR ajustada de 1,7 eventos/año).

Seguridad

La seguridad de voxelotor en ECF en adultos y pacientes pediátricos de 12 a <18 años se ha evaluado de acuerdo a los datos del estudio de fase III, GBT440-031, junto con los datos de soporte en pacientes de 12-18 años del estudio abierto de fase IIa, GTB440-007B. Se han tenido en cuenta los datos del análisis intermedio del estudio abierto a largo plazo, GBT440-034 (exposición total acumulativa ≥ 144 semanas) y datos de seguridad post-comercialización. La duración de exposición ha sido en 153 sujetos, ≥ 72 semanas (de los cuales 30 eran pacientes pediátricos), y en 55 sujetos (de los cuales 9 eran pacientes pediátricos), ≥ 144 semanas.

Se han clasificado los Eventos Adversos (EA) como no relacionados con ECF, o relacionados con co-morbilidades de la ECF.

Se notificó un caso de sobredosis en el estudio principal en fase III, con una dosis de 3.000 mg. No se observaron EA asociados a ese episodio. Voxelotor es un inhibidor de varias enzimas CYP, pero los estudios realizados no permiten conocer el riesgo de interacciones con otros medicamentos que puedan dar lugar a problemas de seguridad.

EA relacionados con la ECF: anemia de células falciformes con CVO, STA, neumonía, priapismo y osteonecrosis. Un número similar de sujetos en cada grupo experimentó al menos un EA relacionado con ECF en el estudio GBT440-031 (75-80 %). En general, la incidencia general de EA, la distribución de la gravedad de los EA y la incidencia de EA graves fueron similares entre los grupos de tratamiento con voxelotor y el grupo de placebo.

Sin embargo, en un número algo mayor de sujetos en el grupo de voxelotor 1.500 mg (4,5 %), el EA relacionado con ECF se atribuyó al voxelotor en comparación con el grupo de placebo o voxelotor 900 mg (1,1 % cada uno). El STA ocurrió con mayor frecuencia en los grupos de voxelotor que en el grupo de placebo: 13,6 % 1.500 mg voxelotor, frente 6,6 % en el grupo de placebo. De manera inversa a lo que ocurrió con la neumonía: 6,8 %, y 9,9 % respectivamente. El priapismo ocurrió con poca frecuencia en el estudio, con un total de 11 sujetos que experimentaron al menos 1 evento. Hubo un desequilibrio en los eventos, numéricamente mayor en los grupos de voxelotor, que no pareció estar relacionado con la dosis. La anemia de células falciformes con CVO fue el EA grave más común en cada grupo de tratamiento. Hubo más EA graves en el grupo de voxelotor 1.500 mg.

Hubo 6 EA con desenlace mortal, 2 en cada uno de los grupos de tratamiento. Tres de los 6 sujetos que presentaron un EA mortal, 1 en cada grupo de tratamiento, tuvieron un evento fatal de anemia de células falciformes con CVO. Uno de estos 3 sujetos (1.500 mg de voxelotor) también tenía crisis hepática aguda falciforme y sepsis pulmonar. Entre los 3 sujetos restantes, 1 sujeto (1.500 mg de voxelotor) tenía un absceso cerebral y encefalopatía, 1 sujeto (900 mg de voxelotor) murió por causa desconocida y otro tuvo un paro cardíaco. El investigador consideró que ninguno de los EA grave mortal estaba relacionado con el medicamento del estudio.

EA no relacionados con ECF: la mayoría de los sujetos del estudio experimentaron al menos un EA no relacionado con la ECF: el 90,1 % en el grupo de placebo, el 93,5 % en el grupo de 900 mg de voxelotor y el 96,6 % en el grupo de 1.500 mg de voxelotor. De estos, se evaluaron el 26,4 % en el grupo placebo, el 32,6 % en el grupo de voxelotor 900 mg y el 39,8 % en el grupo de voxelotor 1.500 mg.

Los EA más comunes dentro del grupo de voxelotor 1.500 mg con una incidencia mayor que en el grupo placebo fueron dolor de cabeza (31,8 % frente a 25,3 %), diarrea (22,7 % frente a 11 %), artralgia (21,6 % frente a 14,3 %) y náuseas (19,3 % frente a 9,9 %). Las EA graves incluyen cefalea, hipersensibilidad al medicamento y embolismo pulmonar (1,1% frente a 0 %).

Los EA graves no relacionados con ECF del grupo de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos fueron más comunes en el grupo de 1.500 mg de voxelotor (6,8 %) frente al grupo de 900 mg de voxelotor (0,0 %) o el grupo placebo (2,2 %). En el grupo de 1.500 mg de voxelotor, estos eventos incluyeron derrame pleural y embolia pulmonar (en 2 sujetos cada uno) e insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria (en 1 sujeto cada uno). En el grupo de trastornos gastrointestinales, los EA graves incluyeron náuseas (1,1 %) en el grupo de 1.500 mg de voxelotor, gastritis (2,2 %), diarrea (1,1%) y gastritis hemorrágica (1,1%) en el grupo de 900 mg de voxelotor, y odinofagia (1,1 % en el grupo de placebo). Se notificaron erupciones en el 14,8 % y el 11,0 % de los pacientes de los grupos de 1.500 mg de voxelotor y placebo, respectivamente. La mayoría de las erupciones presentó un aspecto de erupciones maculopapulares y una distribución similar, y no estaban asociadas a síntomas extradérmicos. No se reveló una relación dosis-respuesta o exposición-respuesta estadísticamente significativa.

Análisis de evaluaciones relacionadas con la disponibilidad de oxígeno tisular: con voxelotor, existe un riesgo teórico de que, con un porcentaje lo suficientemente alto de ocupación de Hb, se reduzca la liberación de O₂ de la Hb unida a voxelotor en los tejidos (51). Si eso ocurre, una disminución clínicamente relevante en la liberación de O₂ podría conducir a estrés e hipoxia terminal de tejidos. En estudios con animales, un porcentaje de ocupación de Hb > 50 % condujo a un grado apreciable de eritropoyesis compensatoria.

No obstante, durante el desarrollo clínico de voxelotor no se identificaron problemas de seguridad clínica relacionados con una oxigenación tisular inadecuada (se realizaron pruebas de fisiología de ejercicio máximo y se estudiaron medidas hematológicas para evaluar la eritropoyesis compensatoria -eritropoyetina y recuento de reticulocitos-). Se evaluó el perfil de seguridad de EA, de sujetos cuyo perfil de ocupación de Hb superó el límite del 30 %. El perfil de EA coincidía con el perfil de seguridad conocido de voxelotor; o los EA eran los esperados en un sujeto con ECF subyacente, y ninguno sugirió tener una etiología subyacente de hipoxia tisular.

Parámetros de laboratorio y electrocardiogramas: No se observó ningún cambio con respecto a los niveles basales que afectase a la evaluación de seguridad. Sin embargo, la reducción en el número de leucocitos fue mayor en los grupos tratados con voxelotor, efecto que deberá estudiarse, debido a los efectos inmunosupresores observados de voxelotor en los estudios de evaluación preclínica. Se observaron efectos en el ECG en varios pacientes del EC (intervalo PR, duración QRS, intervalo QT e intervalo QTc), sin embargo, ninguno de esos EA se consideró grave. El investigador evaluó todos los EA relacionados con los resultados del ECG como no relacionados con medicamento, excepto en 2 sujetos. Uno de estos sujetos interrumpió el estudio después de este evento.

Grupos específicos de seguridad:

No se observó una influencia clara de la edad, sexo, raza o genotipo en el perfil de seguridad de voxelotor. El perfil de seguridad de voxelotor en adolescentes fue generalmente comparable al de los adultos, aunque existen datos limitados en adolescentes. En los grupos de dosis de 1.500 mg de voxelotor en comparación con el placebo, los pacientes pediátricos tuvieron una mayor incidencia de artralgia, y los adultos tuvieron una mayor incidencia de cefalea, diarrea y erupción cutánea.

Se desconoce la seguridad de voxelotor en pacientes mayores de 65 años, y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que no fueron incluidos en el estudio. No se ha estudiado el efecto de voxelotor durante el embarazo, por lo que debe evitarse su uso durante el mismo. Se desconoce el efecto durante la lactancia materna, pero no se puede excluir el riesgo de efectos en niños y lactantes, por lo que se recomienda interrumpir el tratamiento durante la lactancia.

EA que condujeron a la modificación, suspensión del tratamiento y seguimiento después de la suspensión.

Los EA que condujeron a la modificación de la dosificación del medicamento fueron más frecuentes en el grupo de 1.500 mg de voxelotor (47,7 %) frente 36,3 % en grupo placebo. La tasa de EA que condujeron a la interrupción del

tratamiento fue ligeramente superior en los grupos de voxelotor en comparación con el placebo (12,5 % frente 7,7 % voxelotor 1.500 mg frente placebo, respectivamente).

Los EA que requirieron una modificación de la dosis incluyeron erupción, diarrea, cefalea, dolor abdominal e hipersensibilidad al fármaco. Un evento de diabetes mellitus tipo 2 (grupo de voxelotor 900 mg), un evento de anemia (grupo de 900 mg de voxelotor) y un evento de insuficiencia respiratoria (grupo de 1.500 mg de voxelotor) condujeron a la interrupción del tratamiento. La anemia de células falciformes con CVO fue el EA emergente más común que condujo a la modificación de la dosificación.

Hubo una incidencia numéricamente mayor de CVO en el brazo de voxelotor 1.500 mg en comparación con el placebo después de la interrupción del tratamiento: 0,365 (IC del 95 %: 0,158, 0,720), 0,184 (IC del 95 %: 0,050, 0,470) y 0,455 (IC del 95 %: 0,218, 0,836) eventos/28 días para los grupos de placebo, voxelotor 900 mg y voxelotor 1.500 mg, respectivamente. Se estudió la causalidad del aumento de CVO tras la interrupción, pero no se extrajeron datos concluyentes, y se evaluará a través de los Informes Periódicos de Seguridad y el Plan de Gestión del Riesgo (PGR).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los resultados de la eficacia y seguridad de voxelotor se han probado principalmente en el ensayo principal de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico, de 24 semanas de duración, en pacientes entre 12-65 años de edad con diagnóstico de ECF de diferentes genotipos. En este estudio, la población europea estaba bien representada (20,4 %), si bien había un porcentaje superior de pacientes procedentes de Norteamérica (38,3 %) o de otros países (41,2 %) (Egipto, Jamaica, Kenya, Líbano, y Oman).

La población del ensayo refleja la población con ECF y es adecuada para evaluar la indicación propuesta. Lo mismo ocurre con el estudio en pacientes pediátricos, que, de manera general, se considera adecuado para justificar la inclusión de pacientes ≥ 12 años en la indicación solicitada. La mayoría de la población incluida correspondía al genotipo HbSS (75,2 %), y lo mismo ocurría en el ensayo pediátrico (80 %). Esto es esperable ya que el genotipo HbSS no solo es el más frecuente en el estudio, sino también en los datos disponibles de la población española (7). Además, en ambas poblaciones, había más pacientes de raza negra, 66,8 % en adultos y 73,2 % en los pacientes pediátricos, lo cual también es totalmente esperable en esta enfermedad. En el análisis de subgrupos se mostró una eficacia comparable, si bien este análisis no es muy concluyente ya que el número de pacientes incluidos en algunos subgrupos era muy reducido.

La anemia hemolítica es un sello distintivo de la ECF. Por lo tanto, los puntos finales de Hb y variables secundarias o exploratorias de hemólisis (bilirrubina indirecta, LDH, porcentaje reticulocitos y recuento absoluto de reticulocitos) desde el estado basal hasta las 24, 48 y 72 semanas, así como las tasas de CVO a las 72 semanas, son medidas de eficacia adecuadas. Dado que la ECF es una enfermedad crónica caracterizada por dolor crónico y daño de órganos diana, la inclusión de medidas reportadas por el paciente se considera de gran importancia.

No obstante, se han encontrado varias limitaciones que generan incertidumbre sobre la eficacia de voxelotor en ECF y el tratamiento con el mismo a largo plazo:

- En lo que se refiere a las variables principales, la evaluación de los niveles de Hb se considera una variable subrogada que no siempre está relacionada con una mejora sobre eventos agudos, dolor, recaídas o disfunción de órganos, mortalidad, calidad de vida, o eventos adversos (52). En este caso, un aumento en los niveles de Hb > 1 g/dL se considera relevante, aunque dado que la Hb estabilizada por voxelotor puede liberar oxígeno con menor facilidad puesto que voxelotor actúa aumentando la afinidad a la Hb, se desconoce en qué medida, voxelotor, favorece una mejor oxigenación de los tejidos, y esta incertidumbre ha quedado reflejada en varios apartados del Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR, por sus siglas en inglés, *European Public Assessment Report*). Del mismo modo, en el estudio HOPE no se evaluó si el aumento de la cifra de Hb se traduciría en una mayor calidad de vida o en una mejoría de la capacidad funcional por parte de los pacientes.

- El enfoque utilizado para determinar las dosis para los estudios de fase III no se considera óptimo de acuerdo a la evaluación llevada a cabo (41), pero las predicciones del modelo con respecto al porcentaje de ocupación de Hb se confirmaron en el ensayo principal. No obstante, no se lograron todos los efectos previstos de la dosis de 1.500 mg de voxelotor sobre los marcadores de hemólisis (-66 % de disminución de bilirrubina indirecta y -84 % reticulocitos, respectivamente).
- La metodología llevada a cabo en los análisis estadísticos fue correcta. Se realizaron dos análisis intermedios, para seleccionar en qué población y grupos se realizaban los análisis. Una de las principales limitaciones fue una enmienda importante del protocolo que se llevó a cabo después del segundo análisis intermedio. Como resultado, se modificaron el conjunto de datos y grupos para el análisis primario, el tamaño muestral de los mismos, y el orden de los criterios de valoración secundarios. Es por ello que se considera que dichas medidas deben interpretarse con cautela por riesgo de sesgo de selección al seleccionar la población en la que se ha querido realizar el análisis primario. Por otro lado, aunque dichos análisis fueron corregidos por multiplicidad, el error de tipo I no se corrigió debido a que dichos análisis se llevaron a cabo después del análisis intermedio. Además, el criterio de valoración CGIC se agregó al protocolo después de esta enmienda, y varios criterios de valoración secundarios importantes se cambiaron a exploratorios, lo que llevó a que estos resultados fueran de apoyo en lugar de confirmatorios.
- Es verdad que el cambio de Hb desde el inicio en las semanas 48 y 72 son criterios de valoración exploratorios que se han utilizado para respaldar el criterio de valoración principal. A pesar de ello, se considera que la duración del tratamiento de 24 semanas, es un periodo breve para establecer la sostenibilidad del efecto beneficioso a largo plazo. Más allá de las 72 semanas, los datos son limitados debido al número reducido de pacientes que estuvieron expuestos. Actualmente, solo quedan 100 pacientes en el estudio de extensión abierto en curso, lo cual agrega incertidumbre sobre los efectos a largo plazo. Además, en los estudios a largo plazo, no se estudió la relevancia clínica del aumento observado en la Hb, y las disminuciones en los parámetros de hemólisis para la aparición de complicaciones (a largo plazo) debidas a la ECF.

Evaluaciones por otros organismos

En Europa, en Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) (53), la recomendación de tratamiento con voxelotor fue denegada de acuerdo a que la población del ensayo no reflejaba la población de segunda línea propuesta por la compañía, ya que los pacientes no habían recibido transfusiones periódicas e hidroxycarbamida. Además, se indicaba que el período de evaluación había sido corto, por lo que no había datos del beneficio a largo plazo. En Alemania (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG, and the Federal Joint Committee, GB-A*) (54), el informe terapéutico establece que podría haber un beneficio adicional, pero que no es cuantificable ya que los datos científicos no permiten la cuantificación. En Francia (*Haute Autorité de Santé, HAS*), el HAS ha emitido una opinión favorable para el tratamiento de la anemia hemolítica grave por drepanocitosis, en adultos y adolescentes a partir de 12 años, en monoterapia o en combinación con HU, pero no incluye la recomendación en otras formas no graves de anemia hemolítica (55).

Valoración del beneficio clínico

Los resultados del ensayo principal, del ensayo en fase IIa, y del estudio abierto de extensión indican que voxelotor es eficaz en el tratamiento de la anemia hemolítica asociada a ECF, en lo que se refiere a los parámetros relacionados con la hemólisis, a la dosis de 1.500 mg. Sin embargo, se desconoce si el incremento medio de Hb en el tiempo como medida analítica, se traduce en un beneficio clínico en otras manifestaciones de la enfermedad, aunque los aumentos en la Hb se han asociado a una reducción de la clínica asociada (56).

El ensayo principal demostró eficacia en la variable primaria, los sujetos tratados con voxelotor 1.500 mg o voxelotor 900 mg tuvieron en mayor porcentaje un aumento de Hb > 1 g/dl en comparación con el placebo: 51,1 %, 32,6 % y 6,5 % respectivamente ($p < 0,001$) en la semana 24. El tratamiento con voxelotor 1.500 mg resultó en un aumento estadísticamente significativo y sostenido (hasta 72 semanas) en la variable exploratoria de evaluación de los niveles de Hb en el tiempo, lo cual supone un aumento que se considera también clínicamente relevante para el tratamiento de los pacientes. La mejora también se observó en variables secundarias o exploratorias como el cambio medio de mínimos cuadrados de bilirrubina indirecta y el cambio medio de mínimos cuadrados en el recuento porcentual de reticulocitos desde estado basal hasta 24 o 72 semanas. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las dosis de voxelotor en comparación con placebo en otras variables secundarias o exploratorias como el cambio medio de mínimos cuadrados en el recuento absoluto de reticulocitos, o el cambio medio de mínimos cuadrados de LDH desde estado basal hasta las 24 o 72 semanas.

Se observó una tasa de incidencia de episodios anémicos agudos (descenso de Hb > 2 g/dl) y una tasa anualizada de episodios de anemia grave inferior con voxelotor 1.500 mg en comparación con placebo. No obstante, el porcentaje de pacientes con transfusión fue similar en ambos grupos, por lo que existe incertidumbre en la relevancia clínica del efecto de voxelotor en el control de la anemia.

La tasa de incidencia anualizada de CVO, y el análisis del tiempo hasta la primera CVO fueron comparables en las distintas poblaciones. Aunque es cierto que se observó una mayor mejora en los pacientes que recibieron 1.500 mg de voxelotor en sujetos con una tasa inicial más alta (≥ 2 CVO), las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los dos brazos de tratamiento para esas dos variables. No se observó ningún efecto del tratamiento entre los grupos sobre los criterios de valoración que reflejan la carga de la enfermedad y el bienestar del paciente: transfusiones de hemáties, uso concomitante de opioides o PRO. El cambio medio en la variable CGIC a la semana 72 mostró una mejora moderada significativa en relación con el valor basal para 1.500 mg frente a placebo, aunque no existen datos robustos de la mejora de la calidad de vida tras el tratamiento con voxelotor.

Los datos de eficacia del estudio de extensión abierto GBT-440-034 son consistentes con los resultados del ensayo fundamental de fase III GBT440-031. El tratamiento con voxelotor produce menos hemólisis, como lo demuestra el aumento duradero de la Hb, la disminución indirecta de la bilirrubina y la disminución del porcentaje de reticulocitos. De la misma manera, los datos de hemólisis y Hb de 24 semanas del estudio pediátrico GBT440-007 son consistentes con los resultados del ensayo principal.

Con respecto al perfil de seguridad, la mayoría de los EA son de gravedad leve-moderada. Sorprende que la frecuencia de EA relacionados con la ECF sea numéricamente superior en el grupo de tratamiento que en el de placebo (4,4 % frente a 1,1%) y se reconoce el hecho de que también son manifestaciones de ECF, y las dificultades de encontrar una causalidad. Por ello la incidencia deberá de vigilarse en estudios post-comercialización. En lo que se refiere a la aparición de STA o neumonía, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento, ni en las tasas de eventos anuales ni en el análisis de tiempo hasta el primer evento. Con respecto a los EA no relacionados con la ECF, los EA más frecuentes incluyen cefaleas, diarrea, artralgia y náuseas. Por otro lado, con la dosis de 1.500 mg hubo que modificar la dosificación por EA en el 47,7 % de los pacientes, y en el 12,5 % de ellos hubo que interrumpir el tratamiento.

Discusión

La ECF es considerada una enfermedad rara, en la que existe una afectación progresiva y multisistémica debida a hemólisis crónica y episodios agudos de vasoclusión, con un impacto negativo en la calidad y expectativa de vida de los pacientes. Las características principales de la ECF son una anemia de larga duración y episodios recurrentes de vasoclusión. La patofisiología de la ECF es secuencial. Se inicia con hemólisis y anemia, producción de Hb libre y generación de estrés oxidativo hasta producir inflamación y activación de neutrófilos y plaquetas que, posteriormente,

se adhieren al endotelio, contribuyendo así a las CVO y daño orgánico. Así, las distintas manifestaciones de la enfermedad no son mutuamente excluyentes, existen a menudo como un espectro, y podrían superponerse (2). Las diferentes intervenciones farmacológicas ejercen su función en las distintas etapas del proceso (57). Siendo una enfermedad de una fisiopatología compleja, el tratamiento combinado/concomitante con medicamentos que presentan diferentes mecanismos de acción podría mejorar el manejo de la enfermedad (58).

El único tratamiento curativo es el HSCT, por lo que el objetivo terapéutico de nuevos medicamentos es controlar los síntomas asociados, reducir la hemólisis y anemia, la inflamación, y prevenir complicaciones de la enfermedad como las CVO y de dolor. Hasta la fecha, en los pacientes con ECF que presentan anemia crónica clínicamente relevante, la HU se ha utilizado como tratamiento fuera de FT, aunque el motivo principal de la prescripción de HU lo constituye la prevención de las CVO, que es donde el medicamento dispone de indicación autorizada. En pacientes con ECF que además presentan enfermedad renal crónica, se utiliza la EPO recombinante u otros factores estimulantes de la eritropoyesis como tratamiento de la anemia. Ocasionalmente, la transfusión intermitente puede ser requerida para tratar la anemia sintomática. Por otro lado, para el tratamiento de las CVO, aparte de la HU, se han evaluado dos tratamientos, L-glutamina y crizanlizumab, pero ninguno de los tratamientos se encuentra autorizado en Europa.

En lo que se refiere al HSCT, su eficacia se ha demostrado con supervivencias globales del 93-94 %, siendo las principales complicaciones el fallo del trasplante y la enfermedad injerto contra huésped (59,60,61,62). Las recomendaciones clínicas son que los pacientes jóvenes con ECF sintomática con un hermano HLA idéntico deben ser trasplantados lo antes posible (63). También se ha recomendado que el trasplante de donante no emparentado o alternativo solo sea considerado en presencia de marcadores de gravedad de la enfermedad, como vasculopatía cerebral, STA recurrente, enfermedad vasooclusiva grave, nefropatía falciforme, osteonecrosis, priapismo, aloinmunización eritroide grave y falta de beneficio o falta de voluntad para continuar con la terapia de apoyo, incluida la HU (15,64). Debido a que existen claras dificultades en encontrar hermanos HLA idénticos compatibles, otras alternativas terapéuticas deben estar disponibles.

En relación a las transfusiones de sangre, los eritrocitos de donantes normales contienen la HbA normal, por lo que se reduce el porcentaje de eritrocitos circulantes anómalos. Las transfusiones no suelen ser el tratamiento de elección salvo en contadas y muy seleccionadas ocasiones, como en casos de anemia en situaciones agudas de anemización súbita, o asociadas a complicaciones graves como crisis de dolor, en pacientes que no responden a otros tratamientos. También se pueden utilizar de forma profiláctica, en profilaxis primaria o secundaria de accidentes cerebrovasculares, o previo a determinadas cirugías. Sin embargo, existen complicaciones importantes como hiperviscosidad, hiper-hemólisis y sobrecarga de hierro que deben ser adecuadamente monitorizadas. La repetición de transfusiones periódicas de donantes no compatibles puede conllevar a aloinmunización y se puede complicar el trasplante alogénico posterior (65). Además, debido a que el exceso de hierro puede dañar el corazón, el hígado y otros órganos, puede requerirse un tratamiento para reducir los niveles de hierro.

En los pacientes con ECF, existen estudios contradictorios sobre la capacidad de la EPO, y otros factores reguladores de la eritropoyesis para mejorar la anemia o reducir los requerimientos transfusionales, e incluso algunos estudios presentan preocupaciones sobre el posible aumento de CVO tras su uso (66). Por otro lado, a pesar de que el tratamiento con factores estimuladores de la eritropoyesis puede conllevar un aumento de la HbF, no existen ensayos que validen su uso en la modificación del curso de la enfermedad.

En cuanto a la HU, ésta aumenta la concentración de HbF, la cual interfiere en la polimerización de la HbS, lo que impide la deformación de los eritrocitos, y a su vez disminuye la vasoclusión y la hemólisis y, por consiguiente, aumenta la cantidad de eritrocitos y la Hb total, disminuyendo así la anemia en estos pacientes. Se han demostrado sus beneficios en la disminución de CVO y síndromes torácicos, lo cual conlleva una disminución de las hospitalizaciones y necesidad de transfusiones sanguíneas (¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.). Por lo general, la HU es bien tolerada, con pocos EA. La toxicidad hematológica es el efecto a corto plazo más frecuente, pero es transitorio y

reversible y no se ha demostrado que en la ECF aumente el riesgo de leucemia. Se ha asociado con oligospermia y azoospermia, que suelen ser transitorias y que también constituyen un efecto de la enfermedad. En animales, HU ha mostrado ser teratogénica. Una vez establecida la dosis en el paciente, se recomiendan controles analíticos cada 2-3 meses.

En junio de 2020 se presentó una modificación de la autorización para incluir una nueva indicación de tratamiento de anemia crónica en ECF con HU. El TAC presento datos de subpoblaciones de pacientes de un estudio multicéntrico, prospectivo, de cohortes, no intervencionista en pacientes ambulatorios mayores de 2 años de edad, con ECF sintomática que habían estado en tratamiento con HU durante más de 10 años (ESCORT-H) (32). Además se proporcionaron estudios adicionales del efecto del tratamiento en pacientes adultos y pediátricos procedentes de 7 EC controlados (29,67,68,69,70,71) y de otro EC no controlado (72). En el estudio ESCORT-HU se demostró un aumento significativo de la Hb de 0,73 g/dL desde el estado basal en solo 41 de 72 pacientes con anemia crónica (de los cuales sólo 18 estaban por debajo de valores basales de Hb ≤ 7 g/dL definido como anemia crónica con tolerancia clínica o funcional pobre) que habían sido tratados durante 12 meses. También se reportó un aumento de la fracción de HbF desde el estado basal hasta los 6 meses de 6,37 %. En lo que se refiere a la necesidad de transfusiones, de los 42,6 % de los pacientes que requirieron al menos una transfusión antes del estado basal, este número se redujo al 33,8 % durante los 12 meses de tratamiento con HU (valor de p no significativo). En la mayoría de los estudios de soporte, los datos eran consistentes con los datos del estudio principal ESCORT-HU, observando un aumento de los niveles de Hb con respecto a los valores basales (excepto en los estudios SWITCH y TWITCH). Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas del estudio ESCORT-HU, la HU no consiguió esta indicación en el tratamiento de anemia crónica debida a ECF.

No obstante, la HU está indicada para la prevención de las CVO de la ECF en pacientes mayores de 2 años de edad, uno de los síntomas principales asociados a la ECF (¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.). En las formulaciones que existen de HU (solución oral y comprimidos orales) (¡Error! Marcador no definido., 44,45), la indicación está sustentada en los resultados de múltiples estudios clínicos. En la mayoría de ellos se observó un aumento significativo de la HbF desde el inicio, después del uso de HU que se mantenía en el tiempo (73,74). La HU redujo de forma estadísticamente significativa las CVO y el STA, en niños y en adultos. Además, se observaron beneficios en la reducción del número de ingresos hospitalarios y el número de días de hospitalización. Por último, cabe mencionar que HU ha demostrado un beneficio clínico sostenido de hasta 8 años, en pacientes que permanecieron en tratamiento durante ese tiempo.

La prevención de CVO se considera un criterio clínico relevante ya que tiene el potencial de aumentar la esperanza de vida de los pacientes con ECF al reducir el daño a los órganos, reduciendo la incidencia de complicaciones agudas y visitas al hospital, y en consecuencia mejorando la calidad de vida (75).

Para el tratamiento de las CVO se han evaluado, además de la HU, la L-glutamina y el crizanlizumab. Pero en el caso de la L-glutamina, su autorización fue únicamente aprobada por la FDA. La EMA no consideró su autorización ya que su eficacia no se demostró en la reducción de las CVO y el promotor retiró la solicitud de autorización. Y crizanlizumab a día de hoy, ya no se encuentra disponible, ya que pese a su autorización inicial condicional para el tratamiento de las CVO, es un medicamento que ha sido retirado (76) en base los resultados de eficacia del estudio en fase III (STAND), y por lo tanto, el balance beneficio-riesgo ya no se cumple.

La L-glutamina es un aminoácido y precursor del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), y aunque el mecanismo de acción no es bien conocido, se ha demostrado que tiene un impacto antioxidante favorable, eliminando los posibles radicales libres de los eritrocitos en la ECF, y reduciendo la adherencia de los mismos a las paredes del endotelio (26). Los principales datos de eficacia provienen de un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, que evaluó el impacto de la L-glutamina administrada dos veces diariamente en la reducción de CVO en sujetos de ≥ 5 años de edad con ECF que experimentaron al menos 2 crisis durante el año anterior (25). En el análisis de eficacia primaria pre-especificado, el tratamiento con glutamina se asoció con una tendencia hacia menos

CVO hasta la semana 48 en comparación con el tratamiento con placebo en el tratamiento con L-glutamina, independientemente del tratamiento concomitante con HU. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, y entre las causas que llevaron a no establecer la eficacia del tratamiento, una proporción grande y desequilibrada de pacientes interrumpieron el estudio y no fueron seguidos más, impactando notablemente en la cantidad de datos faltantes, y cuando se utilizaron diferentes esquemas de imputación, las diferencias fueron pequeñas y no se alcanzó la significación estadística (27). Los EA que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de L-glutamina incluyeron náuseas leves, dolor torácico no cardíaco, fatiga y dolor musculoesquelético. Cabe señalar que más de un tercio de los pacientes en el brazo de L-glutamina de este estudio no completaron el ensayo de 48 semanas, por falta de adherencia.

Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a la P-selectina, bloqueando la interacción con sus ligandos. La adhesión multicelular mediada por la P-selectina es un factor clave en la patogénesis de las CVO. Así, la unión de crizanlizumab a la P-selectina en la superficie del endotelio activado y de las plaquetas, bloquea eficazmente las interacciones entre las células endoteliales, las plaquetas, los eritrocitos y los leucocitos, evitando así la vasooclusión (77). La eficacia de crizanlizumab, con o sin HU, se evaluó inicialmente en el estudio principal SUSTAIN (78,79), un estudio clínico de 52 semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con ECF y con un historial de CVO. Entre los criterios de inclusión, los pacientes debían de haber tenido, un historial de 2 a 10 CVO en los últimos 12 meses (62,6 % y 37,4 % de los pacientes tuvieron 2-4 o 5-10 CVO, respectivamente). En este ensayo, los resultados de los análisis primario y secundario pre-especificados mostraron efectos favorables del tratamiento con crizanlizumab, sin embargo, la magnitud del beneficio clínico fue difícil de evaluar debido a las incertidumbres con respecto a la metodología estadística, entre otros, debido al manejo de los datos faltantes, y estimaciones sesgadas (23). En el análisis original, se consiguió una reducción del número de CVO (variable primaria) en un 45,3 % (1,63 frente a 2,98), y el número previsto de días de hospitalización (variable secundaria) se redujo en un 41,8 % (4 frente a 6,87) de forma no estadísticamente significativa. Como resultado de los análisis posteriores solicitados por el Comité de Medicamentos Humanos (CHMP, por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la EMA, usando los datos del investigador, análisis de regresión binomial negativa y método de imputación más conservador, se observó que crizanlizumab (en comparación con el placebo) reducía el número de CVO que conducían a visitas médicas en un 26 % (3,62 frente a 4,95 CVO/año) y el número previsto de días de hospitalización debido a CVO en un 28 % (~17 frente a 24 días) (resultados que no fueron estadísticamente significativos pero sí a favor de crizanlizumab) (80). Crizanlizumab presentó un perfil de seguridad favorable y los riesgos identificados estaban relacionados con el mecanismo de acción del medicamento, como es el caso de las infecciones y el efecto en la homeostasis. Además, se consideraron importantes otros EA de especial interés como las reacciones relacionadas con la perfusión, la potencial inmunogenicidad, el daño hepático inducido y la prolongación del intervalo QT.

No obstante, los resultados de eficacia no fueron confirmados en el estudio de fase III, STAND, y como el beneficio-riesgo ya no se podía deducir de los resultados en la indicación solicitada, ha sido la retirada la autorización de este medicamento, y ya no se considera una opción disponible. El estudio STAND es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, donde se ha evaluado la eficacia y seguridad de dos dosis de crizanlizumab (5,0 mg/kg y 7,5 mg/kg) frente placebo en adolescentes y adultos con ECF y antecedentes de CVO que llevaron a una visita al médico. La relación de tasa de incidencias anualizadas ajustadas de CVO que condujeron a visitas médicas en el grupo de 5 mg/kg de crizanlizumab frente a placebo fue 1,08, IC del 95 % (0,76, 1,55), valor de p ajustado > 0,999 (variable principal). No se observaron diferencias entre brazos en la tasa anualizada de CVO que conducía a una visita de atención médica o la tasa media de CVO que llevaba a la visita de atención médica. Por otro lado, el índice de tasas de incidencias de CVO anualizadas ajustadas gestionadas en el hogar y que llevaron a la visita de atención médica (variables secundarias clave) del grupo de 5 mg/kg de crizanlizumab frente al grupo de placebo fue de 1,21, IC del 95 % (0,87, 1,70). Se observó una reducción de la selectina P libre soluble, y la reducción en este biomarcador se considera consistente con el modo de acción de crizanlizumab. Sin embargo, se trata de un resultado exploratorio que no fue seguido por un efecto clínico

relevante. Los resultados de seguridad fueron consistentes con el perfil de crizanlizumab en los estudios previos, aunque se observó una tasa mayor de efectos secundarios graves y severos relacionados con el tratamiento en comparación con placebo.

Voxelotor está indicado para el tratamiento de la anemia hemolítica en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más, como monoterapia o en combinación con HU. Su mecanismo de acción como inhibidor de la polimerización de la HbS inhibe la formación de eritrocitos falciformes, y reduce así, su hemólisis. Voxelotor presenta un mecanismo de acción diferencial frente a los otros tratamientos disponibles.

Se ha demostrado que la eficacia de voxelotor es superior al placebo en términos de aumento de los niveles de Hb con respecto a los valores basales, y disminución de los marcadores de hemólisis: bilirrubina indirecta y porcentaje de reticulocitos. Sin embargo, la medida en que este aumento de Hb contribuye a una mejor oxigenación tisular es difícil de estimar ya que la Hb estabilizada por voxelotor puede liberar oxígeno con menor facilidad. Ya que algunos datos sugieren que el aumento de Hb producida por voxelotor no se traduce directamente en un aumento de la cesión de oxígeno a los tejidos. Se ha descrito una incidencia anual de episodios de anemia aguda 3-veces más baja (0,05 por persona y año) con voxelotor 1.500 mg que, con placebo (0,15 por persona y año), aunque por otro lado no se han detectado diferencias en las necesidades transfusionales frente a placebo (33 % en el grupo con voxelotor y del 25 % en el grupo placebo), por lo que existe incertidumbre en la relevancia clínica del tratamiento con voxelotor para el manejo de la anemia hemolítica. Si bien es cierto, que, en cierto modo se prevé que un aumento en los niveles de Hb pudiera contribuir a reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, albuminuria, presión sanguínea, y mortalidad (56), eso no se ha demostrado.

Se observó una disminución en los valores de hemólisis inicialmente, que se atenuó algo con el tiempo, y sólo se mantuvo a las 72 semanas, para la bilirrubina indirecta y el porcentaje de reticulocitos en la dosis de 1.500 mg de voxelotor. Esto es de esperar, ya que la bilirrubina indirecta analiza de forma más directa el estado de hemólisis, mientras que se sabe que la regulación de otros parámetros, como, el recuento absoluto de reticulocitos, es compleja y se ve afectada por varios factores, incluida la hipoxia persistente.

A pesar de la posible mejora en la incidencia de CVO, el estudio principal no tuvo la suficiente potencia para detectar mejoras significativas en la incidencia anualizada de CVO, resultado clínico que se considera especialmente relevante en el tratamiento de la ECF. Además, alrededor del 40 % de los sujetos incluidos en el estudio tenían antecedentes de solo 1 CVO en los 12 meses anteriores, lo que dificulta conocer si existe un efecto beneficioso sobre la incidencia de CVO en pacientes con ≥ 2 CVO (en este subgrupo la tasa de respuesta disminuye).

Con respecto a los criterios de valoración que reflejan la carga de la enfermedad y el bienestar del paciente: transfusiones de hematíes, uso concomitante de opioides o PRO, no se observó ninguna mejora tras el tratamiento con voxelotor. En este sentido, datos en vida real (81) muestran que tanto en los pacientes sometidos a transfusiones ocasionales como crónicas se reduce la necesidad de transfusión después de iniciar el tratamiento con voxelotor. Los pacientes sometidos a más de una transfusión en los 3 meses previos al inicio del tratamiento con voxelotor tuvieron una reducción del 52 % en la tasa media anualizada de transfusión por paciente-año durante el período de seguimiento ($n = 190$, 7,0 frente a 3,3, valor de $p < 0,001$). Aunque como se comenta en los párrafos posteriores, el diseño de este estudio observacional, retrospectivo y no controlado limita en gran parte la validez de sus resultados. Por otro lado, las valoraciones basales PRO indican que la mayoría de los pacientes del estudio tenían relativamente pocas limitaciones, lo que hace que sea más difícil detectar cualquier mejora desde el inicio. Los resultados de la escala CGIC mostraron mejoría con el tratamiento con voxelotor, pero las modificaciones en el protocolo, que hicieron que solo se evaluase una parte de los pacientes para este criterio de valoración, reducen la interpretabilidad de los resultados. La mejoría en la ulceración de la pierna se observó con el tratamiento con voxelotor. Sin embargo, los números son muy bajos y los datos deben interpretarse con cautela.

Con respecto a la dosis, se ha demostrado que 1.500 mg de voxelotor es más eficaz en comparación con 900 mg teniendo en cuenta el objetivo primario de aumento de los niveles basales Hb, y el secundario de disminución de la bilirrubina indirecta. Por lo tanto, el estudio principal apoya la elección de esta dosis para su comercialización.

La anemia hemolítica se asocia a muchas de las complicaciones crónicas de la ECF, fallo renal, hipertensión pulmonar, enfermedad cerebrovascular y mortalidad asociada (82). Se ha observado que el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico aumenta casi 2 veces por cada 1 g/dL de reducción de la Hb en pacientes con ECF (83). Es por ello, que al reducir la hemólisis y mejorar la anemia, voxelotor podría tener el potencial de mejorar los resultados clínicos a largo plazo y mejorar la supervivencia global. Sin embargo, en los ensayos presentados hasta la fecha, no se han investigado suficientemente los beneficios clínicos a largo plazo, ya que los estudios son de corta duración. Se esperan más datos del estudio de extensión de abierto aún en curso. Los datos disponibles hasta el momento sobre la Hb, los marcadores de hemólisis y las tasas de CVO del estudio de extensión abierto GBT440-034 muestran que los efectos observados durante la fase de doble ciego se mantienen en el tiempo. Para los pacientes que cambiaron de placebo a voxelotor, se observaron tendencias positivas en los parámetros hematológicos, similares al estudio principal.

De la misma manera, los datos del estudio pediátrico, GBT440-007 en pacientes de 12 a 18 años, apoyan los datos observados en el estudio principal.

Con respecto al efecto concomitante del tratamiento con HU, los pacientes tratados con voxelotor aumentaban los niveles basales de Hb independientemente del tratamiento con o sin HU. Revisando el efecto del tratamiento en monoterapia del voxelotor o concomitante con HU, se observó que los pacientes con tratamiento concomitante con HU, presentaban respuestas de aumento de Hb superiores (p-interacción significativa) con respecto a los pacientes en monoterapia con voxelotor, no obstante, como los IC se solapan, no se puede concluir que el tratamiento concomitante con HU suponga un beneficio clínico superior (41). No existen datos comparativos del efecto de cada tratamiento en monoterapia, y no se puede aislar el beneficio individual de la HU frente a voxelotor.

Un estudio retrospectivo de evidencia en el mundo real sobre la efectividad de voxelotor en pacientes con ECF en la práctica clínica, del año 2019-2021 usando una base de datos de Estados Unidos (*Symphony Health Solutions Integrated Database*), financiado por el TAC describe un aumento de los valores de Hb así como una reducción de la tasa anualizada de CVO, de la necesidad de transfusiones y hospitalizaciones, lo que apoya su uso en el tratamiento de la anemia hemolítica asociada a ECF (81). No obstante, el diseño de este estudio observacional, retrospectivo y no controlado limita la validez de sus resultados.

En general, la base de datos de seguridad es limitada, con solo 78 y 52 pacientes expuestos durante ≥ 72 semanas y ≥ 144 semanas respectivamente a la dosis de registro de 1.500 mg. La mayoría de los EA son de gravedad leve a moderada, y las interrupciones debido a EA relacionados con el medicamento son bajas, aunque se notificaron más interrupciones en el grupo de voxelotor 1.500 mg frente placebo (12,5 % frente al 7,7 %). De la misma manera, los EA que condujeron a la modificación de la dosificación del medicamento fueron más frecuentes en el grupo de 1.500 mg de voxelotor (47,7 % frente 36,3 % en grupo placebo y esto resulta relevante para la práctica clínica. Los datos presentados hasta el momento muestran que la mayoría de los EA relacionados con medicamentos no relacionados con la ECF parecen ser reversibles y de naturaleza leve o moderada. Los EA que se informaron con mayor frecuencia en los grupos de voxelotor son cefalea, diarrea, náuseas, artralgia y erupción cutánea. La incidencia de EA relacionados con la ECF como el STA y el priapismo fue superior en los grupos de voxelotor en comparación con el placebo; sin embargo, debido a la baja cantidad de eventos y al hecho de que también son manifestaciones de ECF, no se pueden sacar conclusiones firmes y su incidencia se debe vigilar cuidadosamente tras la comercialización. En lo que se refiere al aumento de incidencia de vómitos, artralgia, STA, priapismo y CVO después de la interrupción del medicamento, éstos deberán ser cuidadosamente controlados de acuerdo con el PGR acordado.

Existe el riesgo teórico de que un porcentaje de ocupación de Hb por encima del límite del 20-30 % puede disminuir sustancialmente la liberación de O₂ en los tejidos periféricos, lo que puede conducir a estrés tisular hipóxico y disfunción

orgánica con el uso prolongado. Sin embargo, aunque el seguimiento en los estudios clínicos aún es corto para descartar definitivamente el riesgo de hipoxia a largo plazo, el análisis de los datos de seguridad clínica disponible, ampliado con nuevos datos disponibles del estudio de extensión abierto (hasta >144 semanas de exposición total en 52 pacientes), los datos posteriores a la comercialización en Estados Unidos, y un análisis adicional de los EA con respecto a los posibles signos/síntomas de hipoxia no ha presentado señales que indicasen un riesgo de hipoxia tisular en los pacientes a largo plazo. Además, aunque el porcentaje de ocupación de Hb excedió el umbral límite del 30 % en muchos pacientes (82 %) en algunos puntos del estudio, la ocupación media general de Hb estuvo dentro de los rangos establecidos del 20-30 %, y solo una pequeña proporción de pacientes (10 %) y durante un período corto (hasta el 15 % de la duración total del tratamiento) tuvieron un porcentaje de ocupación de Hb > 50 %.

Para finalizar, aunque los datos de seguridad en adolescentes se consideran limitados, hasta el momento, el perfil de seguridad de voxelotor no parece ser muy diferente en adolescentes en comparación con adultos. Otros datos de seguridad en subgrupos demostraron que no había una influencia clara del sexo, raza o genotipo en el perfil de seguridad de voxelotor.

No se dispone de comparaciones directas o indirectas de eficacia y seguridad del tratamiento de la anemia hemolítica en ECF que comparen el voxelotor frente a otras opciones terapéuticas en la ECF. Hasta la fecha, no hay ningún otro tratamiento que haya demostrado beneficios en la enfermedad subyacente a ECF, teniendo un efecto sobre los niveles de Hb, y hemólisis (84,85). El único tratamiento que ha intentado demostrar su eficacia en esta indicación fue la HU, sin embargo, finalmente no obtuvo la autorización de modificación de comercialización para esta indicación principalmente debido a limitaciones de eficacia, tal y como se ha comentado anteriormente (28). El perfil de seguridad de la HU es conocido (41) y la reacción adversa notificada con más frecuencia con la HU es la mielosupresión, siendo la neutropenia su manifestación más frecuente (siendo un EA dosis-dependiente y reversible que puede limitar el hecho de alcanzar la dosis máxima tolerada). Otros EA graves diferenciales de la HU serían sus efectos en la espermatogénesis, y reacciones adversas que afectan a la piel y al tejido subcutáneo. Por otro lado, existe el potencial riesgo de leucemia (aunque se desconoce si es un efecto secundario a HU o a la enfermedad subyacente) y, en las personas de edad avanzada, de cáncer de piel, aunque se desconoce su frecuencia, por lo que si se tuviese que tener en cuenta como alternativa terapéutica habría que considerar estos EA a la hora de tomar una decisión en la prescripción.

En el futuro, se esperan, nuevos tratamientos dirigidos a las distintas etapas y mecanismos de la enfermedad, tales como moduladores de la afinidad por el oxígeno; inductores de la expresión de HbF; agentes anti-inflamatorios (que ejercen su función sobre células citotóxicas naturales (NK, por sus siglas en inglés, Natural Killer), o que ejercen su función induciendo la expresión de marcadores de inflamación, o agentes que son sustratos de las ciclooxigenasas y lipoxigenasas que participan en la inflamación, como es el caso de los ácidos grasos omega-3, así como agentes reductores de las interacciones entre neutrófilos); agentes moduladores de la activación plaquetaria; o moléculas que impidan la adhesión al endotelio y vasculopatía; y por último, nuevas terapias avanzadas de terapia génica, usando vectores lentivirales o terapia dirigida a través del sistema CRISPR-Cas-9, y que están siendo probados en el tratamiento de la ECF (58).

Voxelotor se presenta como una nueva opción terapéutica para la anemia hemolítica en la ECF. Proporciona un aumento significativo y sostenido de las concentraciones de Hb con un perfil de seguridad favorable, aunque no se dispone aún de datos consistentes sobre su efecto en las CVO y variables clínicas de mortalidad asociada y calidad de vida. Se requieren más EC aleatorizados y controlados que puedan establecer la eficacia de voxelotor en variables clínicas más allá de variables subrogadas, además de los datos disponibles del estudio a largo a plazo que elucidarán la seguridad del tratamiento, así como los ensayos en pacientes pediátricos menores de 12 años que demuestren su eficacia y seguridad en este grupo etario (86).

Conclusión

Voxelotor parece ser seguro y eficaz en monoterapia o en combinación con HU para pacientes con ECF \geq de 12 años de edad según los resultados del estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (GBT440-031). La eficacia se ha demostrado en la mejora de la anemia, con una dosis de 1.500 mg de voxelotor, definiéndose la respuesta como un incremento de Hb $>$ 1g/dl hasta la semana 24 (variable principal), y observándose un incremento medio de los valores de Hb de 1,13 g/dL desde el inicio hasta la semana 24. Asimismo, se ha demostrado mejoría significativa en algunos parámetros de hemólisis analizados como variables secundarias o exploratorias, como el cambio porcentual en la bilirrubina indirecta y el recuento porcentual de reticulocitos desde el valor basal hasta la semana 24 o 72, sin observarse diferencias en otros, como el recuento absoluto de reticulocitos y valores de LDH desde estado basal a la semana 24 o 72.

Existe incertidumbre sobre otros aspectos de la enfermedad, como la disminución del número de transfusiones, la mejoría en el número de CVO (las cuales tienen un impacto en la supervivencia global de los pacientes), así como el uso concomitante de opioides y variables que evalúan la calidad de vida de los pacientes, que no han podido ser confirmadas y adecuadamente demostrados desde un punto de vista metodológico.

A pesar de las limitaciones del tamaño muestral en la base de datos de seguridad, los datos muestran que los EA asociados a voxelotor son de naturaleza leve a moderada y reversibles, que incluyen, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, cansancio, artralgia erupción cutánea y fiebre. No obstante, el porcentaje de pacientes que requirieron cambios de dosificación por EA fue del 47,7 %, y un 12,5 % requirieron interrupción del tratamiento. Otros EA observados de los que no se puede extraer que sean consecuencia directa del tratamiento con voxelotor, como el STA, el priapismo y las CVO (algunos de los cuales se ha observado con una mayor incidencia tras la interrupción del tratamiento), deberán ser cuidadosamente monitorizados en estudios de seguridad a largo plazo.

Los datos de eficacia y seguridad en adolescentes son consecuentes con lo observado en adultos.

Voxelotor ha demostrado su eficacia particularmente a la dosis de 1.500 mg diarios, en la mejora de la anemia (aumento de niveles de Hb) y reducción de hemólisis en pacientes con ECF. Sin embargo, no se dispone evidencia suficiente que haya podido demostrar mejoras en variables relacionadas con la reducción de la incidencia de las CVO, o que reflejan la carga y el bienestar del paciente como es la reducción de la necesidad de transfusiones, uso concomitante de opioides, mejora en la calidad de vida u otros PRO. HU es otro medicamento utilizado en la práctica clínica con eficacia demostrada en la reducción de las CVO, pero no en el control de la anemia. En la actualidad, voxelotor podría ser una opción de tratamiento de la anemia hemolítica debida a ECF, en combinación con HU, o en monoterapia si existe contraindicación o intolerancia a HU.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Asociación Española de Pediatría (AEPED) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Española de la Enfermedad Falciforma (ASAFE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES		
Nombre	Hidroxiurea/ Hidroxicarbamida (¡Error! Marcador no definido.,44,45)	Voxelotor (41)
Presentación	Solución oral 100 mg/ml/ Comprimidos recubiertos con película, de 100 o 1.000 mg.	Comprimidos recubiertos con película, de 500 mg.
Posología	<p>La dosis inicial es de 15 mg/kg de peso corporal, y la dosis habitual de mantenimiento es entre 20-25 mg/kg (Xromi) o de 15-30 mg/kg (Siklos) de peso corporal/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/día. En circunstancias excepcionales se puede justificar una dosis máxima de 35 mg/kg/ de peso corporal/día bajo un estrecho control hematológico. Si el paciente no responde con la dosis máxima administrada durante 3-6 meses, se considerará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento. Si las cifras de los hemogramas se encuentran dentro de los límites de toxicidad, se suspenderá temporalmente la administración hasta que se llegue a la normalidad.</p> <p>Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal pero no hay datos que respalden ajustes concretos de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.</p>	<p>La dosis recomendada es de 1.500 mg (tres comprimidos recubiertos con película de 500 mg) por vía oral una vez al día.</p> <p>No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave, o insuficiencia hepática leve o moderada. Pero no se ha evaluado su uso en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis. En pacientes con insuficiencia hepática grave es de 1.000 mg (dos comprimidos recubiertos con película de 500 mg) una vez al día.</p> <p>► Si voxelotor se administra en combinación con HU, se debe consultar la información de prescripción de HU.</p>
Indicación aprobada en FT o no	<p>No aprobada para el tratamiento de la anemia hemolítica causada por ECF.</p> <p>Indicaciones aprobadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prevención de las CVO de la ECF en pacientes mayores de 2 años de edad. -Prevención de las CVO dolorosas y recurrentes, incluyendo el STA en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen ECF. 	<p>Tratamiento de la anemia hemolítica debida a la anemia falciforme (AF) en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más, como monoterapia o en combinación con hidroxicarbamida.</p>

<p>Eventos adversos</p>	<p>Los EA más frecuentes y/o frecuentes son: la depresión de la actividad de la médula ósea (dosis dependiente), citopenias leves, transitorias y reversibles (a dosis más bajas) (neutropenia, reticulocitopenia, macrocitosis, trombocitopenia, anemia). La oligospermia y la azoospermia son muy frecuentes, pero suelen ser reversibles y se asocian también a la propia ECF. Otros EA notificados con frecuencia son náuseas, cefalea y mareo. Después de varios años de tratamiento de mantenimiento diario a largo plazo, se tienden a producir reacciones adversas que afectan a la piel y al tejido subcutáneo, como oscurecimiento de los lechos ungueales y orales, sequedad de piel, úlceras cutáneas y alopecia, y mucositis oral. Raramente se han notificado úlceras maleolares y, muy raramente, lupus eritematoso sistémico. En las personas de edad avanzada se ha notificado cáncer de piel, aunque se desconoce su frecuencia. En personas con trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia, se ha notificado leucemia secundaria (frecuencia incierta), y se desconoce si este efecto leucemógeno es secundario a la HU o se asocia a la enfermedad subyacente. No se ha observado un aumento del riesgo de cáncer en pacientes con ECF que toman HU frente a aquellos pacientes con HU que no la toman.</p> <p>Un estudio observacional post-comercialización de Siklos ® (32) con un elevado número de pacientes (n=1.906) mostró que los pacientes de edades entre 2 y 10 años tenían mayor riesgo de padecer neutropenia y menor riesgo de piel seca, alopecia, dolor de cabeza y anemia. Los pacientes con edades entre 10 y 18 años tenían menor riesgo de piel seca, úlcera cutánea, alopecia, incremento de peso y anemia en comparación con los adultos.</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes incluyen cefalea, diarrea y dolor abdominal, artralgia, náusea y erupciones cutáneas. Las reacciones adversas graves incluyen cefalea e hipersensibilidad al medicamento y embolismo pulmonar.</p> <p>El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos de 12 a <18 años tratados con voxelotor en los estudios clínicos fue similar al observado en los pacientes adultos.</p>
<p>Utilización de recursos</p>		
<p>Conveniencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> No se ha establecido su uso desde el nacimiento a 2 años de edad. Uso con precaución en pacientes con úlceras maleolares, y suspensión del tratamiento en pacientes que desarrollan úlceras vasculíticas cutáneas. Se recomienda la administración preventiva de ácido fólico para tratamiento de macrocitosis, y aparición fortuita de déficit de ácido fólico y vit B12. 	<ul style="list-style-type: none"> No se ha establecido su uso desde el nacimiento hasta los 12 años de edad. No hay datos o estos son limitados relativos al uso de voxelotor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. En ratas, se observaron efectos sobre la motilidad y la morfología del espermatozoide. Sin embargo, estos efectos no afectaron al rendimiento reproductivo y se desconoce la relevancia para los humanos. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran que voxelotor se excreta en la leche y

	<ul style="list-style-type: none"> • En mujeres y hombres en edad fértil se recomienda el uso de métodos anticonceptivos y evitar el embarazo. La fertilidad masculina puede estar afectada ya que se han observado casos de oligospermia o azoospermia, reversibles debidos al tratamiento y enfermedad subyacente. Los pacientes en tratamiento que deseen concebir un hijo, deben interrumpir el tratamiento, si es posible, entre 3 y 6 meses antes del embarazo. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción, pero no se han demostrado en humanos. La HU se excreta en la leche materna con EA graves para la descendencia, por ello, la lactancia se suspenderá durante el tratamiento. • El comprimido de Siklos® se debe tomar entero, preferiblemente por la mañana antes del desayuno y, cuando sea necesario, con un vaso de agua o una pequeña cantidad de alimento. Si no se puede tragar, se puede disolver en una pequeña cantidad de agua. Para ocultar su sabor amargo se puede añadir una gota de sirope o mezclar el contenido con comida. En adultos con dificultades para tragar se recomienda la solución oral de Xromi ®. Xromi ® puede tomarse con o después de las comidas a cualquier hora del día, pero los pacientes deben normalizar la forma de administración y la hora del día a la que se produce. Para facilitar la administración exacta y uniforme de la dosis en el estómago, se debe beber agua después de cada dosis. 	<p>posteriormente lo absorben las crías, es por ello que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños y no se recomienda el tratamiento durante la lactancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros con agua, con o sin alimentos. Los comprimidos no se deben cortar, triturar o masticar ya que tienen un sabor desagradable.
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Administración oral.</p>	<p>Administración oral.</p>

Tabla 2. Resultados del estudio principal GBT440-031 en variables relacionadas con la hemoglobina y las medidas clínicas de hemólisis en pacientes tratados con voxelotor comprimidos orales una vez al día (población ITT).

Tratamiento	Semana 24			Semana 72		
	Placebo (N = 92)	Voxelotor 900 mg (N = 92)	Voxelotor 1.500 mg (N = 90)	Placebo (N = 92)	Voxelotor 900 mg (N = 92)	Voxelotor 1.500 mg (N = 90)
Variable primaria						
Aumento en la Hb > 1 g/dL desde el estado basal hasta las 24 semanas, N respondedores (%)^a	6 (6,5)	30 (32,6)	46 (51,1)			
Diferencia ajustada (frente al placebo) (IC 95 %) ^b	–	26,4 (15,5, 37,3)	45 (33,4, 56,7)			
Valor de p (frente a placebo, test exacto CHM)	–	< 0,001	< 0,001 ^c			
Variables secundarias o exploratorias						
Cambio medio por mínimos cuadrados de Hb desde estado basal hasta n semanas (N en el MMRM)	92	92	90	91	92	88
% (± SD)	0,10 (± 0,132)	0,58 (± 0,130)	1,13 (± 0,132)	0,02 (± 0,148)	0,54 (± 0,143)	1,02 (± 0,149)
Diferencia ajustada (frente al placebo) (IC 95 %)	–	0,55	1,23	–	0,51 (0,11, 0,92)	0,99 (0,58, 1,41)
Valor de p (frente a placebo, test exacto CHM)	–	0,003 ^c	<0,001 ^c	–	0,014	<0,001 ^c
Media por mínimos cuadrados de bilirrubina indirecta desde estado basal hasta n semanas (N en el MMRM y N a esa semana)	85/65	88/70	85/68	85/52	88/57	85/53
% (± SD) ^d	-2,8 (± 3,51)	-20,1 (± 3,41)	-29,1 (± 3,46)	2,7 (± 4,89)	-15,2 (± 4,68)	-23,9 (± 4,86)
Diferencia ajustada (frente al placebo) (IC 95 %)	–	-17,3 (-26,9, -7,6)	-26,4 (-36,1, -16,6)	–	-17,9 (-31,2, -4,5)	-26,6 (-40,2, -12,9)

Valor de p (frente a placebo, test exacto CHM)	–	< 0,001	< 0,001 °	–	0,009	< 0,001 °
Media por mínimos cuadrados de recuento de reticulocitos desde estado basal hasta n semanas (N en el MMRM y N a esa semana)	91/70	92/76	88/73	91/57	92/61	88/57
% (± SD)	6,8 (± 4,73)	-1,4 (± 4,65)	-18,0 (± 4,70)	11,0 (± 5,47)	3,5 (± 5,35)	-7,6 (± 5,52)
Diferencia ajustada (frente al placebo) (IC 95 %)	–	-8,3 (-21,3, 4,8)	-24,8 (-37,9, -11,6)	–	-7,5 (-22,6, 7,6)	-18,6 (-33,9, -3,3)
Valor de p (frente a placebo, test exacto CHM)	–	0,215	< 0,001 °	–	0,327	0,017 °
Media por mínimos cuadrados de recuento absoluto de reticulocitos desde estado basal hasta n semana (N en el MMRM y N a esa semana)	91/70	92/76	88/73	91/57	92/61	88/57
Diferencia ajustada (frente al placebo) (IC 95 %)	–	0,0 (-14,3, 14,4)	-11,0 (-25,4, 3,4)	–	5,6 (-11,8, 23,0)	-5,8 (-23,4, 11,9)
Valor de p (frente a placebo, test exacto CHM)	–	0,995	0,134	–	0,526	0,521
Media de mínimos cuadrados de LDH desde estado basal hasta n semanas (N en el MMRM y N a esa semana)	87/70	90/74	88/73	87/58	90/60	88/56
% (± SD)	3,0 (± 3,75)	1,6 (± 3,68)	-4,6 (± 3,69)	3,8 (± 3,19)	-5,6 (± 3,11)	-1,1 (± 3,24)
Diferencia ajustada (frente al placebo) (IC 95 %)	–	-1,4 (-11,7, 9,0)	-7,5 (-17,9, 2,8)	–	-9,4 (-18,2, -0,6)	-4,8 (-13,8, 4,1)
Valor de p (frente a placebo, test exacto CHM)	–	0,791	0,154	–	0,036	0,289

Abreviaturas: IC, Intervalo de Confianza; CMH, Cochran-mantel-Haenszel; Hb: hemoglobina.

Nota: El estado basal es la media de todos los valores durante o antes de la aleatorización. La respuesta Hb > 1g/dL fue calculada desde el estado basal hasta la semana 20 o24.

^a Los datos presentados son recuentos y porcentajes observados (no ajustados).

^b La diferencia, el IC y el valor de p provienen de comparaciones por pares ajustadas por el uso de HU, el grupo de edad y la región geográfica. Se analizó mediante test de mínimos cuadrados.

^c Resultado estadísticamente significativo por jerarquía pre-especificada.

d El modelo MMRM, modelo de efectos fijos para medidas repetidas, incluye tratamiento, visita de estudio, interacción de tratamiento por visita, uso de HU de referencia, grupo de edad y región como términos de efectos fijos, y valor en el estado basal como co-variable, y utiliza una matriz de covarianza no estructurada para la variabilidad dentro del sujeto. El resumen omitió las evaluaciones de laboratorio después del inicio del tratamiento con HU posterior a la aleatorización (para los sujetos sin uso de HU al inicio), la retirada del consentimiento y la fecha de finalización del estudio. Las evaluaciones de laboratorio dentro de las 8 semanas posteriores a la transfusión de hematíes, se imputaron según el último valor de laboratorio antes de la transfusión

Referencias

- 1 Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20; 376(16):1561-1573.
- 2 Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018. Mar 15.
- 3 Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. Sickle Cell Society. 2018. Chapter 14: anemia, 149-151.
- 4 Colombatti R, Sainati L. Management of children with sickle cell disease in europe: current situation and future perspectives. *EMJ Hematol*. 2016. 4 [1]:129-135
- 5 Public summary of opinion on orphan designation. Decitabine, tetrahydrouridine for the treatment of sickle cell disease. EMADOC-628903358-3045.
- 6 Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. 2022. January.
- 7 Bardón-Cancho EJ, García-Morín M, Beléndez C, Velasco P, Benítez D, Ruiz-Llobet A, et al.; Update of the Spanish registry of haemoglobinopathies in children and adults. *Med Clin (Barc)*. 2020. Aug 14;155(3):95-103.
- 8 Orphan Maintenance Assessment Report, Oxbryta, voxelotor (2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde) for the treatment of sickle cell disease EU/3/16/1769. EMADOC-1700519818-760652.
- 9 Cela E. Sickle cell disease: challenging the past, looking to the future. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 Jul;97(1):1-3.
- 10 World Health Organization. Fifty-ninth world health assembly. Provisional agenda item 11.4. 24 April 2006. Sickle-cell anaemia Report by the Secretariat. Disponible en: http://apps.who.int/iris/Bitstream/handle/10665/20890/A59_9-en.pdf?Sequence=1&isallowed=y
- 11 De Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, Rees DC, Gulbis B. European Network for Rare and Congenital Anaemias, ENERCA. Clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol*. 2011. 86(1):72-5.
- 12 Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique Clinique. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. 2005. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf.
- 13 Colombatti R, Perrotta S, Samperi P, Casale M, Masera N, Palazzi G, et al. Organizing national responses for rare blood disorders: the Italian experience with sickle cell disease in childhood. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013. 8, 169.
- 14 GPOH Konsortium Sichelzellkrankheit. AWMF-S2k-Leitlinie Sichelzellkrankheit (Stand: 12/2014). 2014. Available at: <http://www.sichelzellkrankheit.info/ behandlungsleitlinie/>
- 15 Engert A, Balduini C, Brand A, Coiffier B, Cordonnier C, Döhner H, et al. EHA Roadmap for European Hematology Research. The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document. *Haematologica*. 2016. Feb;101(2):115-208.
- 16 Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J. et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017. 129(11), 1548-1556.

- 17 Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Guía de Enfermedad de Células Falciformes. 2021. Medea, Medical Education Agency S. L. ISBN: 978-84-09-34321-8 Depósito legal: M-27732-2021.
- 18 Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle Cell Disease: A Review. JAMA. 2022. 328(1):57-68.
- 19 European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public: Siklos ®. Hydroxycarbamide. EMA/762197/2010.
- 20 EPAR Scientific Discussion. Siklos ®. Hydroxycarbamide. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/siklos-epar-scientific-discussion_en.pdf
- 21 EPAR Xromi ®. International non-proprietary name: hydroxycarbamide. Procedure No. EMEA/H/C/004837/0000.
- 22 Ficha Técnica Hydrea ®: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61633/FichaTecnica_61633.html.pdf
- 23 EPAR Adakveo ®. International non-proprietary name: crizanlizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004874/0000.
- 24 Revocation of authorisation for sickle cell disease medicine. Adakveo ®. 3 August 2023. EMA/359200/2023.
- 25 Niihara, Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL et al. A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2018. 379:226-235.
- 26 Sadaf A, Quinn CT. L-glutamine for sickle cell disease: Knight or pawn? Exp Biol Med (Maywood). 2020. Jan; 245(2):146-154.
- 27 CHMP Withdrawal Assessment report Xyndari ®. International non-proprietary name: glutamine. Procedure No. EMEA/H/C/004734/0000.
- 28 Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, et al. British Society for Haematology. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2018. May;181(4):460-475.
- 29 Colombatti R, Palazzi G, Masera N, Notarangelo LD, Bonetti E, Samperi P, et al. Italian Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia Investigators. Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: Results of a National Multicenter survey. Pediatr Blood Cancer. 2018. Feb;65(2).
- 30 Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014. Sep 10; 312(10):1033-48.
- 31 Extension of indication variation assessment report. CHMP Rapporteur's assessment report Siklos. International non-proprietary name: hydroxycarbamide. Procedure No. EMEA/H/C/000689/II/0047.
- 32 Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. New England Journal of Medicine. 1995. 332(20), 1317-1322.
- 33 Keikhaei B, Yousefi H, Bahadoram M. Hydroxyurea: Clinical and hematological effects in patients with sickle cell anemia. Global Journal of Health Science. 2016. 8(3), 252-256
- 34 Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. Blood. 2014. 124, 3850-3857.
- 35 De Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. Am J Hematol. 2021, Oct 1;96(10):1223-1231.
- 36 Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4.

- 37 Goldberg MA, Brugnara C, Dover GJ, Schapira L, Lacroix L, Bunn HF. Hydroxyurea and erythropoietin therapy in sickle cell anemia. *Semin Oncol*. 1992 Jun;19(3 Suppl 9):74-81.
- 38 Ferreira FA, Benites BD, Costa FF, Gilli S and Olalla-Saad ST. Recombinant erythropoietin as alternative to red cell transfusion in sickle cell disease. *Vox Sang*. 2019, 114: 178-181.
- 39 Steinberg MH. Erythropoietin for anemia of renal failure in sickle cell disease . *N Engl J Med*. 1991;324:1369-70.
- 40 Roger SD, Macdougall IC, Thuraishingham RC, Raine AEG. Correspondence: Erythropoietin for Anemia of Renal Failure in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 1991; 325:1175-1176.
- 41 EPAR Oxbritya ®. International non-proprietary name: voxelotor Procedure No. EMEA/H/C/004869/0000.
- 42 Ficha técnica de Oxbritya ®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbritya-epar-product-information_es.pdf.
- 43 Public summary of opinion on orphan designation 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde for the treatment of sickle cell disease. EMA/686000/2016.
- 44 Ficha técnica de Xromi ®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xromi-epar-product-information_es.pdf
- 45 Ficha técnica de Siklos ®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_es.pdf
- 46 Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, HOPE Trial Investigators et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2019. Aug 8; 381(6):509-519.
- 47 Burke L, Hobart JC, Fox K, Lehrer-Graiwer J, Bridges K, Kraus M et al. The 10-Item Sickle Cell Disease Severity Measure (SCDSM-10): A Novel Measure of Daily SCD Symptom Severity Developed to Assess Benefit of GBT440, an Experimental HbS Polymerization Inhibitor, *Blood*. 2016. Volume 128, Issue 22, 4760.
- 48 Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011. Dec;20(10):1727-36.
- 49 Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976.
- 50 Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021. May;8(5):e323-e333.
- 51 Henry ER, Metaferia B, Li Q, Harper J, Best RB, Glass KE, et al. Treatment of sickle cell disease by increasing oxygen affinity of hemoglobin. *Blood*. 2021 Sep 30;138(13):1172-1181.
- 52 Rankine-Mullings AE, et Nevitt SJ. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Sep 1;9(9):CD002202.
- 53 Informe del NICE (Reino Unido). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10505/documents/674>
- 54 Informe del IQWiG-G-BA (Alemania). Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5700/2022-11-03_AM-RL-XII_Voxelotor_D-813_EN.pdf y https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8971/2022-11-03_AM-RL-XII_Voxelotor_D-813_TrG_EN.pdf
- 55 Informe del HAS (Francia). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361556/fr/oxbritya-voxelotor-anemie-hemolytique-severe

- 56 Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, Colby JA, Gittings K, et 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.
- 57 Nader E, Romana M, Connes P. The Red Blood Cell-Inflammation Vicious Circle in Sickle Cell Disease. *Front Immunol*. 2020. 11:454.
- 58 Osunkwo I, Manwani D, Kanter J. Current and novel therapies for the prevention of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2020.11.
- 59 Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: An interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood*. 2000. 95: 1918-1924.
- 60 Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007. 110: 2749-2756.
- 61 Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, Marsh J, Bredeson CN, Gale RP, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: Report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol*. 2007. 137: 479-485.
- 62 Locatelli F, Pagliara D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2012. 59: 372-376
- 63 Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014. May;99(5):811-20.
- 64 Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS. American Society of Hematology. Guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood advances*. 2021. 5(18), 3668–3689.
- 65 Van Genechten T, Vanderfaeillie A, Azerad MA, Kieffer D, Pharm D, Labarque V et al. BHS clinical guidelines on the management of acute complications in sickle cell disease. *BJH practice guidelines*. 2019. Vol 10. 4; 164-168.
- 66 Han J, Zhou J, Kondragunta V, Zhang X, Molokie RE, Gowhari M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*. 2018, 182, 579–609.
- 67 Ferster A, Vermylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al.. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood*. 1996 Sep 15;88(6):1960-4.
- 68 Opoka RO, Ndugwa CM, Latham TS, Lane A, Hume HA, Kasirye P, et al. Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia. *Blood*. 2017 Dec 14;130(24):2585-2593.
- 69 Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1663-72.
- 70 Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016. Feb 13;387(10019):661-670.
- 71 Ware RE, Helms RW; SWITCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood*. 2012. Apr 26;119(17):3925-32.
- 72 Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A, et al. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2019. 380:121-31.

- 73 Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood*. 2005. 106(7):2269-75.
- 74 Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, Ware RE. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004. 103(6):2039-45.
- 75 Miranda Bailey, Ajibola Abioye, George Morgan, Tom Burke, Tim Disher, Stephen Brown, Ashley Bonner, Eleonore Herquelot, Ludovic Lamarsalle, Fanny Raguideau; Relationship between Vaso-Occlusive Crises and Important Complications in Sickle Cell Disease Patients. *Blood*. 2019; 134 (Supplement_1): 2167.
- 76 Referral Adakveo ®. Article 20. Procedure annex Scientific Conclusions. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/adakveo-article-20-procedure-annex-scientific-conclusions_en.pdf
- 77 Ficha técnica de Adakveo ®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_es.pdf.
- 78 Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrichs J, et al. SUSTAIN: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, 12-Month Study to Assess Safety and Efficacy of SelGI with or without Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease Patients with Sickle Cell-Related Pain Crises. *Blood*. 2016. 128 (22): 1.
- 79 Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrichs J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017. 376:429-439.
- 80 Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Crizanlizumab (Adakveo ®) en la prevención de crisis vasooclusivas en la enfermedad de células falciformes.
- 81 Shah N, Lipato T, Alvarez O, Delea T, Lonshteyn A, Weycker D et al. Real-world effectiveness of voxelotor for treating sickle cell disease in the US: a large claims data analysis, *Expert Review of Hematology*. 2022. 15:2, 167-173.
- 82 Taylor JG, Nolan VG, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PLoS One*. 2008 May 7;3(5):e2095.
- 83 Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998. Jan 1;91(1):288-94.
- 84 Ali MA, Ahmad A, Chaudry H, Aiman W, Aamir S, Anwar MY, et al. Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. *Experimental hematology*. 2020. 92, 11-18.
- 85 Çanak B, Eşkazan AE. Spotlight Commentary – Voxelotor: A new kid on the block in the treatment of sickle cell disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(6): 2564- 2565.
- 86 Herity LB, Vaughan DM, Rodriguez LR, Lowe DK. Voxelotor: A Novel Treatment for Sickle Cell Disease. *Ann Pharmacother*. 2021. Feb;55(2):240-245.