

# Modalités d'utilisation du voxelotor dans une étude multicentrique en vie réelle chez des patients drépanocytaires

Biree Andemariam, MD<sup>1</sup> ; Modupe Idowu, MD<sup>2</sup> ; Nirmish Shah, MD<sup>3</sup> ; Richard Drachtman, MD<sup>4</sup> ; Archana Sharma, DO<sup>4</sup> ; Alexander Glaros, MD<sup>5</sup> ; Maureen Achebe MD, MPH<sup>6</sup> ; Ousmane Alfa Cissé, MD<sup>7</sup> ; Alecia Nero, MD<sup>8</sup> ; Brooke Hayward, MS, MBA<sup>9</sup> ; Michelle Xu, MD, MBA<sup>9</sup> ; Susanna Curtis, MD<sup>10</sup> ; Caterina Minniti, MD<sup>10</sup>

<sup>1</sup>New England Sickle Cell Institute, University of Connecticut Health, Farmington, CT, USA ; <sup>2</sup>University of Texas Health, Houston, TX, USA ; <sup>3</sup>Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA ; <sup>4</sup>Rutgers Medical School, New Brunswick, NJ, USA ; <sup>5</sup>Division of Pediatric Hematology/Oncology, Central Michigan University, Detroit, MI, USA ; <sup>6</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA ; <sup>7</sup>Pfizer SAS, Paris, France ; <sup>8</sup>University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA ; <sup>9</sup>Pfizer Inc., New York, NY, USA ; <sup>10</sup>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

## CONTEXTE

- La drépanocytose est une maladie héréditaire qui provoque la polymérisation irréversible de l'HbS désoxygénée.<sup>1</sup>
  - Des globules rouges falciformes, entraînant une anémie hémolytique chronique, des crises vaso-occlusives douloureuses, et des lésions progressives des organes cibles.<sup>1,2</sup>
- Le voxelotor, 1<sup>er</sup> médicament d'une nouvelle classe thérapeutique, est un inhibiteur de la polymérisation de l'HbS. Il est approuvé :
  - Chez les patients atteints de drépanocytose âgés de ≥ 4 ans aux États-Unis<sup>3</sup> et aux Émirats arabes unis, et âgés de ≥ 12 ans au Koweït, à Oman, et en Arabie saoudite<sup>4</sup>
  - Chez les patients présentant une anémie hémolytique et atteints de drépanocytose âgés de ≥ 12 ans dans l'UE et en Grande-Bretagne, en monothérapie ou en association avec l'HU.<sup>4</sup>
- Voxelotor a permis l'augmentation des taux d'Hb et la diminution des marqueurs d'hémolyse chez les patients drépanocytaires âgés de ≥ 12 ans dans l'essai clinique randomisé contre placebo de phase 3 HOPE.<sup>5</sup>
- Des données de vie réelle concernant voxelotor sont en train d'être recueillies ;<sup>6,7</sup> cependant, les données en conditions réelles d'utilisation de voxelotor et son impact sur la sécurité et son efficacité sont limitées.

## OBJECTIF

- Examiner les modalités d'utilisation en conditions réelles de voxelotor (Oxbryta<sup>®</sup>) chez les patients atteints de drépanocytose dans le cadre de l'étude rétrospective de recueil et d'analyse des données RETRO (NCT04930328).

## MÉTHODES

- RETRO est une étude rétrospective de recueil de données menée après la mise sur le marché de voxelotor, qui a inclus des patients drépanocytaires âgés de ≥ 12 ans (tous génotypes) dans 9 centres cliniques aux États-Unis, et ayant reçu un traitement par voxelotor pendant ≥ 2 semaines consécutives.
  - Les patients ayant participé à un essai clinique ou à une recherche dans l'année précédant le début du voxelotor ou d'un programme d'accès élargi avec voxelotor ont été exclus.
- Les données cliniques et de laboratoire (résultats hématologiques, événements significatifs, et de tolérance) ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients à partir de l'année précédant l'initiation de voxelotor et à des intervalles de 3 mois jusqu'à 1 an suivant cette initiation.
- Les données démographiques et de sécurité de référence (baseline) ont été résumées à l'aide de statistiques descriptives.
- Des tests à 2 échantillons ont été effectués pour comparer les taux d'Hb dans les analyses de sous-groupes.

## RÉSULTATS

### Caractéristiques des patients

- Au 4 mai 2023, 216 patients atteints de drépanocytose étaient éligibles et ont été inclus dans cette analyse (Tableau 1).

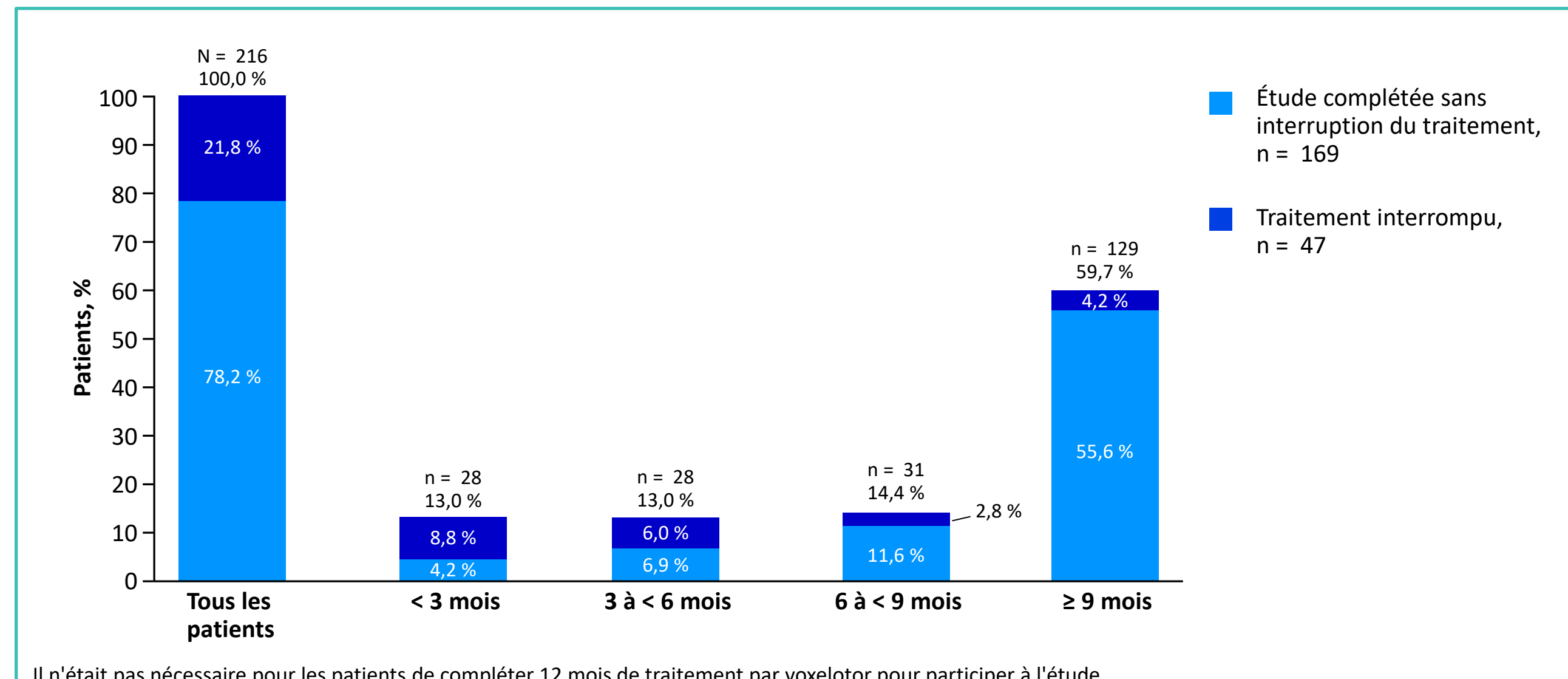
Âge, en années	
Moyenne (écart-type)	33,7 (14,3)
Intervalle	12,1–71,0
Tranche d'âge, n (%)	
< 18 ans	31 (14,4)
18 à < 45 ans	136 (63,0)
45 à < 65 ans	42 (19,4)
≥ 65 ans	7 (3,2)
Sexe, n (%)	
Féminin	120 (55,6)
Masculin	96 (44,4)
Génotype drépanocytaires, n (%)	
HbSS	199 (92,1)
HbSβ <sup>0</sup>	10 (4,6)
Autre <sup>b</sup>	6 (2,8)
Hb de référence (baseline), g/dl	
Moyenne (écart-type)	7,8 (1,5)
Intervalle	4,3–13,5
Répartition du taux d'Hb à la baseline, n (%)	
< 7 g/dL	62 (28,7)
7–10,5 g/dL	141 (65,3)
> 10,5 g/dL	9 (4,2)
Traitement par hydroxyurée à la baseline, n (%)	
Oui	134 (62,0)
Non	81 (37,5)

<sup>a</sup>Données manquantes en fonction du génotype (n = 1), du taux d'Hb à la baseline (n = 4), et du traitement par HU à la baseline (n = 1).  
<sup>b</sup>Inclut HbSβ<sup>+</sup> (n = 3), HbSC (n = 2), et HbS/O-Arabe (n = 1).

### Administration de voxelotor

- À la date de fin de recueil des données, la durée moyenne (SD) du traitement était de 8,4 (3,6) mois au cours de la période d'étude.
  - Environ 60 % des patients ont reçu voxelotor pendant ≥ 9 mois (Figure 1).
- L'arrêt de voxelotor a été rapportée pour 47 patients (21,8 %).
  - Parmi les patients ayant arrêté voxelotor, la durée moyenne (SD) du traitement était de 4,9 (3,7) mois lors de la période de l'étude.
- Les raisons d'arrêt de traitement incluaient les effets indésirables conformément à ceux fréquemment signalés lors du traitement par voxelotor (18 patients, 8,3 %), la décision du médecin (4 patients, 1,9 %), le retrait de l'étude (4 patients, 1,9 %), les perdus de vue (2 patients, 0,9 %), la grossesse (1 patiente, 0,5 %), et autres raisons (18 patients, 8,3 %).

Figure 1. Durée du traitement par voxelotor pendant la période de l'étude



### Modification de la dose de voxelotor

- La plupart des patients (186/216 ; 86,1 %) ont reçu une prescription initiale de voxelotor de 1 500 mg par jour conformément à l'indication (Tableau 2).
- Cinquante patients (23,1 %) ont eu leur dose modifiée sur décision du médecin (Tableau 3).
  - Quarante et un cas de diminutions de dose ont été rapportés pour 39 patients ; les raisons de ces diminutions comprenaient la survenue d'événements indésirables (31 événements, dont la diarrhée [15 événements], les céphalées [4 événements], les éruptions cutanées [3 événements], les douleurs abdominales [2 événements], les nausées [1 événement], et multiples/autres événements indésirables [6 événements]), le nombre important de comprimés (1 événement), et autres raisons (9 événements).
  - Dix cas d'augmentation de dose ont été rapportés pour 9 patients ; les raisons de ces augmentations incluaient la meilleure tolérance à une dose plus faible (4 événements), le rétablissement suite à la survenue d'un effet indésirable (3 événements), et le manque de réponse de l'Hb (3 événements).

Dose recommandée dans l'indication	
1500 mg QD	186 (86,1)
Dose alternative	
1000 mg QD	16 (7,4)
500 mg QD	9 (4,2)
500 mg TFJ	4 (1,9)
500 mg/1000 mg en alternance QOD	1 (0,5)

Pas de modification de dose	
Modification de dose	166 (76,9)
Diminution(s) uniquement	50 (23,1)
Augmentation(s) uniquement	34 (15,7)
Augmentation(s) et diminution(s)	4 (1,9)
Inconnu	5 (2,3)
	7 (3,2)

<sup>a</sup>Les patients pouvaient recevoir plusieurs modification de dose lors du traitement par voxelotor.

### Réponse de l'Hb en fonction de la durée du traitement par voxelotor

- Cent soixante et un patients ont été traités avec voxelotor pendant ≥ 6 mois et 55 patients pendant < 6 mois.
  - La durée moyenne (SD) du traitement était de 10,3 (1,8) et 3,0 (1,7) mois, respectivement.
- Pour tous les patients, l'augmentation maximale moyenne (SD) d'Hb par rapport à la valeur de référence (baseline) était de 1,4 (1,6) g/dL.
  - Une augmentation significativement plus importante a été observée chez les patients ayant reçu voxelotor pendant ≥ 6 mois par rapport à ceux qui ont été traités < 6 mois ; P = 0,0288 (Figure 2).
- Le taux d'Hb de référence (baseline) était comparable entre les patients qui ont été traités avec voxelotor pendant ≥ 6 mois et < 6 mois ; P = 0,6450 (Figure 2).

### Tolérance

- Un seul cas rapporté a suggéré qu'un arrêt brutal du traitement par voxelotor pourrait entraîner une apparition rapide de crises vaso-occlusives (CVO).<sup>8</sup>
  - Des résultats pré-cliniques suggèrent que l'impact de voxelotor sur la rhéologie des globules rouges persiste de manière durable après un arrêt brutal de voxelotor.<sup>9</sup>
- Ces résultats ont motivé l'évaluation du temps d'apparition des CVO après l'arrêt du traitement par voxelotor.

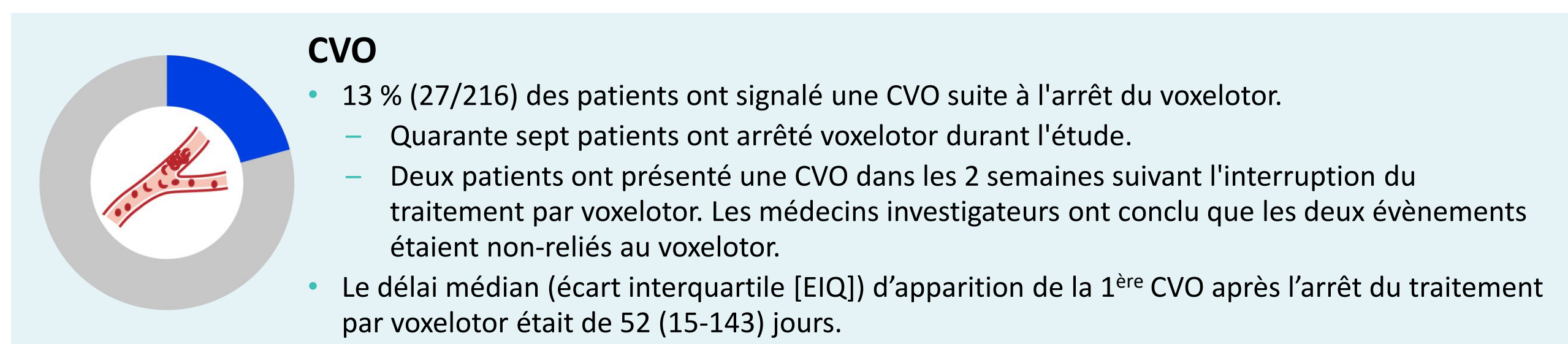


Figure 2. Augmentation moyenne de l'Hb entre la valeur de référence (baseline) et la valeur maximale

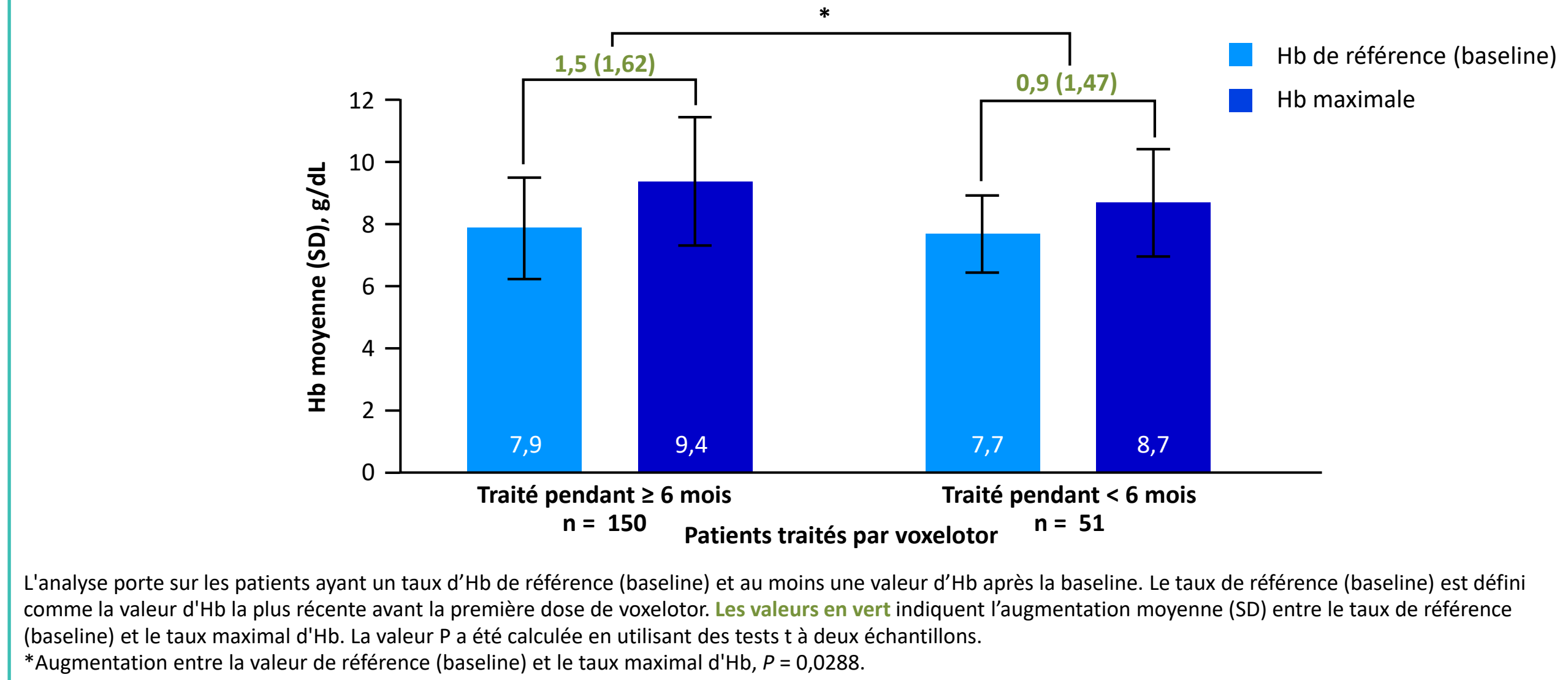
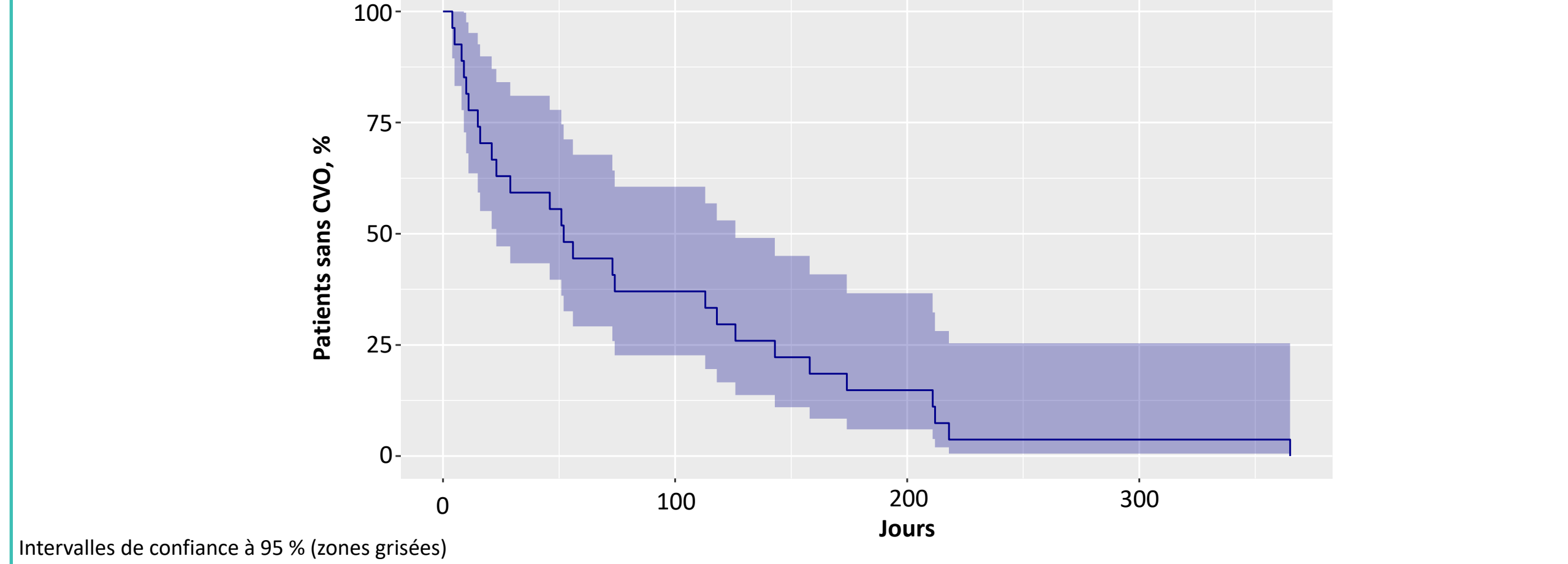


Figure 3. Durée avant la première apparition de CVO après l'arrêt du traitement par voxelotor (n = 47)



## LIMITES DE L'ÉTUDE

- L'étude était limitée par les éléments suivants :
  - la référence vis à vis des données recueillies dans les dossiers médicaux,
  - le recueil des données limitée à 9 centres cliniques aux États-Unis,
  - l'exclusion des patients traités par voxelotor pendant < 2 semaines consécutives,
  - le pic d'Hb peut ne pas refléter une augmentation à l'état stable en raison des fluctuations du taux d'Hb,
  - le manque de données sur la qualité de vie et les utilisations des soins de santé, et
  - la confusion potentielle due à d'éventuelles différences dans les caractéristiques de référence (baseline) entre les groupes de comparaison qui n'ont pas été prises en compte.

## CONCLUSIONS

- RETRO est la plus importante étude rétrospective, multicentre, de collecte et d'analyse de données de vie réelle de patients drépanocytaires traités par voxelotor.
  - Les patients ayant reçu voxelotor pendant ≥ 6 mois avaient une réponse de l'Hb statistiquement supérieure par rapport aux patients qui ont reçu voxelotor pendant < 6 mois, sans contrôler d'autres facteurs.
  - L'arrêt du traitement par voxelotor n'est pas apparu comme étant un facteur associé avec une apparition rapide de CVO.
- D'une manière générale, les données concernant les modalités d'utilisation de voxelotor en vie réelle peuvent fournir de précieuses informations sur l'impact des pratiques en matière de prescriptions et de dosages.

**ABBREVIATIONS**  
 CVO = crise vaso-occlusive ; EIQ = écart interquartile ; GR = globules rouges ; Hb = hémoglobine ; HbS = hémoglobine S drépanocytair ; HbSβ<sup>0</sup> = drépanocytose thalassémique S-bêta zero ; HbSβ<sup>+</sup> = drépanocytose thalassémique S-bêta plus ; HbSC = drépanocytose hétérozygote composite SC ; HbSS = drépanocytose homozygote SS ; HU = hydroxyurée ; QD = une fois par jour ; QIV = qualité de vie ; QOD = tous les deux jours ; SD = écart-type ; TFJ = trois fois par jour ; UE = Union européenne.

**RÉFÉRENCES**  
 1. Kato GJ, et al. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18010. 2. Piel FB, et al. N Engl J Med 2017;376:1561-73. 3. Informations de prescription d'Oxbryta<sup>®</sup> (voxelotor). Global Blood Therapeutics, Inc; révisé Oct 2022. 4. Pfizer. Pfizer finalise l'acquisition de Global Blood Therapeutics. Consulté le 26 avril 2023. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-completes-acquisition-global-blood-therapeutics. 5. Vichinsky E, et al. N Engl J Med 2019;381:509-19. 6. Muschick K, et al. Eur J Haematol 2022;109:154-61. 7. Shah N, et al. Expert Rev Hematol 2022;15:167-73. 8. Nagalapuram V and Karter J. Am J Hematol 2022; 97:E318-E320. 9. Kanine CK, et al. Front Physiol 2021;12:742784.

**DÉCLARATIONS**  
 Biree Andemariam : conseil consultatif : Afimmune, Agios, Anward, bluebird bio, Emmaus Life Sciences, Forma Therapeutics, GlaxoSmithKline, Hemanext, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Genzyme, ShenoX, Terumo BCT, Vertex ; honoraires de consultant : Afimmune, Agios, bluebird bio, Forma Therapeutics, Fulcrum, Functional Fluidics, Hemanext, Novartis, Novo Nordisk, ShenoX, Vertex ; financement de la recherche : Forma Therapeutics, Hemanext, Imara, Novartis, Pfizer, Modupe Idowu : conseil consultatif : Novartis, Pfizer ; financement de la recherche : Agios, Forma Therapeutics, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer ; honoraires de conférencière : Pfizer, Nirmish Shah : honoraires de consultant : bluebird bio, CSL Behring, Pfizer ; financement de la recherche : Novartis, Pfizer ; honoraires de conférencier : Alexion, Novartis, Pfizer, Richard Drachtman : honoraires de consultant : Agios, bluebird bio, Pfizer ; honoraires de conférencier : Pfizer, Archana Sharma : rien à déclarer, Alexander Glaros : conseil consultatif : Pfizer, Maureen Achebe : conseil consultatif : Forma Therapeutics, Fulcrum Therapeutics, Pharmacosmos, Shield Therapeutics, Ousmane Alfa Cissé : employé : Pfizer, Alecia Nero : honoraires de consultante : Editas Medicine, bluebird bio, Novartis, Pfizer, Brooke Hayward : ancienne employée : Pfizer, Michelle Xu : employée actuelle : Pfizer, Susanna Curtis : honoraires de consultante : Pfizer, Caterina Minniti : consultante : Global Blood Therapeutics, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Forma Therapeutics, Agios, Chiesi, Emmaus Life Sciences, Sangune Bio.

**REMERCIEMENTS**  
 Cette étude a été sponsorisée par Pfizer, John Vrbsky, docteur, d'Engage Scientific Solutions, financé par Pfizer, a apporté son soutien à la rédaction médicale et à l'édition. Copyright © 2023