

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Voxelotor**
OXBRYTA 500 mg
comprimés pelliculés
Première évaluation

SYNTHÈSE D'AVIS 20 juillet 2022

- Drépanocytose
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement **uniquement** dans le traitement de l'anémie hémolytique **sévère** causée par la drépanocytose, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée.

Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de l'AMM (forme non sévère de l'anémie hémolytique).

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Aucun médicament n'est à ce jour autorisé spécifiquement dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires. Les médicaments spécifiquement autorisés dans la prise en charge de la drépanocytose le sont uniquement dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVOs) : hydroxyurée (SIKLOS et XROMI) et crizanlizumab (ADAKVEO).

La prise en charge de l'anémie hémolytique repose donc actuellement sur :

- Des transfusions simples ou des échanges transfusionnels dans le cas d'une anémie chronique symptomatique ou mal tolérée.
- L'hydroxyurée hors AMM. Selon les PNDS de la HAS de 2014, l'hydroxyurée peut être proposé en cas d'anémie:
- chez l'enfant et l'adolescent : en cas d'anémie sévère ($Hb < 6$ g/dl ou < 7 g/dl avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle)

- chez l'adulte : en cas d'anémie chronique profonde après avoir éliminé une cause curable d'aggravation et dans le cas où l'anémie est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale notamment rénale ou cardiaque.

A noter qu'en 2021, postérieurement à la publication des PNDS, la demande d'extension d'AMM de SIKLOS (hydroxyurée) dans le traitement de l'anémie hémolytique a été évaluée par le CHMP. Celui-ci a conclu que l'utilisation de l'hydroxyurée ne pouvait être recommandée dans cette indication, eu égard aux données cliniques ne permettant pas de suffisamment documenter son rapport bénéfice/risque.

- L'érythropoïétine (EPO) hors-AMM. L'EPO n'est pas citée comme une option thérapeutique dans le PNDS de l'enfant et l'adolescent. Selon le PNDS de l'adulte, les EPO sont utilisées sur avis des centres de référence et de compétence dans certaines situations hors-AMM, notamment les anémies chroniques, en association avec l'hydroxyurée.

Le seul traitement curatif actuellement est la greffe de moelle osseuse. Elle est réservée aux formes les plus sévères de la maladie, notamment chez l'enfant, et reste exceptionnelle chez l'adulte.

Place du médicament

OXBRYTA (voxelotor) est le premier médicament ayant une AMM spécifique dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires.

En l'état actuel des connaissances, la Commission considère que la prescription d'OXBRYTA (voxelotor) doit être réservée au traitement de l'anémie hémolytique **sévère**, en association à l'hydroxyurée ou en monothérapie. La définition de l'anémie hémolytique sévère n'étant actuellement pas consensuelle, la prescription se fera donc au jugement et à l'expérience du prescripteur spécialiste dans la prise en charge de la drépanocytose, reposant à la fois sur des critères cliniques et biologiques.

A ce jour, seul un bénéfice sur l'augmentation de l'hémoglobine et la réduction de certains marqueurs de l'hémolyse à court terme (24 semaines) a été démontré versus placebo dans l'étude HOPE, étude de faible niveau de preuve, dans une population majoritairement traitée par hydroxyurée à l'inclusion et avec un faible taux de crises vaso-occlusives dans l'année précédente.

L'impact clinique de l'amélioration de ces paramètres biologiques sous voxelotor n'est à ce jour pas connu. En effet, dans l'étude HOPE, il n'a pas été démontré de bénéfice versus placebo sur des critères cliniques reflétant la sévérité de la maladie ou le bien-être des patients (notamment nombre de CVOs, symptômes de la maladie, qualité de vie, recours aux transfusions sanguines et utilisation d'opioïdes).

Du fait de sa prise orale, le voxelotor pourrait avoir un intérêt sur le parcours de soins des patients transfusés si un bénéfice en matière d'épargne transfusionnelle était avéré, bien que cela ne soit pas encore le cas.

Le mécanisme d'action du voxelotor est source d'incertitudes quant aux bénéfices cliniques attendus de l'augmentation du taux d'hémoglobine, et aux risques potentiels d'hypoxie tissulaire à long terme et de CVOs en cas d'interruption temporaire du traitement.

Le voxelotor pourrait conduire à une augmentation trop importante du taux d'hémoglobine chez certains patients, avec un risque d'hyperviscosité sanguine et de complications associées qui ne peut être totalement exclu, eu égard aux données de l'étude HOPE au cours de laquelle 41,1% des patients traités à la dose de 1 500 mg/jour ont atteint un taux d'hémoglobine > 10 g/dL à 24 semaines et qu'il a été observé une incidence plus élevée de syndromes thoraciques aigus et de priapisme dans le groupe voxelotor que sous placebo.

Bien qu'en pratique une réduction de la dose semblerait justifiée, aucun schéma de réduction posologique n'a été validé dans cette situation et seule la posologie fixe de 1 500 mg/jour est recommandée dans le RCP. La Commission rappelle que chez les patients drépanocytaires il est recommandé de ne pas dépasser un taux d'Hb de 10 à 11 g/dL avec les thérapeutiques actuellement utilisées pour corriger l'hémoglobine⁵, taux au-delà duquel il y a un risque de complications liées à l'hyperviscosité sanguine. La Commission considère que les données cliniques disponibles sont encore insuffisantes pour conclure que ce risque n'est pas transposable au voxelotor.

Une attention particulière devra être portée à la bonne adhésion au traitement, en particulier dans la population d'adolescents-jeunes adultes, d'autant qu'il existe des interrogations quant à l'existence d'un risque de CVO, en lien avec le mécanisme du voxelotor, en cas d'interruption temporaire du traitement.

Recommandations particulières

La Commission regrette qu'aucun schéma de réduction posologique n'ait été évalué au cours des essais cliniques en cas d'augmentation trop importante du taux d'hémoglobine et que seule la posologie fixe de 1 500 mg/jour soit recommandée dans le RCP, compte tenu des données de l'étude HOPE montrant une concentration > 10 g/dL après 24 semaines de traitement chez plus de 40% des patients traités à cette posologie.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr

OXBRYTA 500 mg, 20 juillet 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr