
Modèle de résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [OXBRYTA - Voxelotor]

Rapport n° 1 Période du 1/07/2022 au 31/01/2023

1- Introduction

Le 23/06/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), Insérer cette phrase pour un accès précoce pré AMM uniquement pour le médicament Oxbryta, voxelotor, comprimé pelliculé 500 mg dans l'indication : En association à l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC), traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC et nécessitant des apports transfusionnels régulier.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 25/07/2022.

Le 22/09/2022, la Haute Autorité de Santé a modifié l'indication de l'accès précoce pour Oxbryta 500 mg comprimé pelliculé comme suit : Traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et après avis d'un centre spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose :

- en association à l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC), chez les patients ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC
- en monothérapie chez les patients intolérants ou non éligibles à HU/HC.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 14/02/2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- Au total, sur la période 54 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Sur les 54 demandes reçues, 50 patients ont été inclus dans l'accès précoce post AMM, 2 patients ont été refusés car le diagnostic de la drépanocytose n'a pas été confirmé par un test génétique et 2 patients étaient en attente d'inclusion au moment de la rédaction de ce rapport du fait d'information manquante sur leurs fiches de demande d'accès au traitement.

- 42 des patients inclus ont été exposés au traitement.

Pour rappel, la partie clinique du second rapport d'ATUc couvrait la période du 14 mars au 31 juillet et le présent rapport couvre la période du 1er juillet au 31 janvier, il y a donc un chevauchement d'un mois entre ces deux rapports.

- Au cours de la période considérée, des données ont été collectées pour des patients inclus dans l'AP2 et pour des patients initialement inclus dans l'ATUc qui ont basculé dans l'AP2. Au total, 95 fiches (incluant les fiches de demandes d'accès au traitement, les fiches de suivi et les fiches d'arrêt de traitement) ont été collectées pour 79 patients.
- 8 patients ont arrêté leur traitement pendant la période considérée, 7 patients anciennement inclus dans l'ATUc et ayant basculé dans l'accès précoce et 1 patient inclus dans l'AP2. La raison des arrêts de traitement est détaillée dans le tableau ci-dessous :

Numéro du patient	Raison de l'arrêt	Durée du traitement (jours)
0013	Souhait du patient d'arrêter le traitement Douleur épigastrique et crise vaso occlusive	56
0048*	Souhait du patient d'arrêter le traitement	133
0049	Survenue d'évènement indésirable suspecté d'être lié au traitement Souhait du patient d'arrêter le traitement	176
0053*	Effet indésirable lié au voxelotor	86
0078*	Effet indésirable lié au voxelotor	10
0085	Souhait du patient d'arrêter le traitement	36
0094	Progression de la maladie Effet thérapeutique non satisfaisant	80
OXB2019	Décès du patient Raison du décès : COVID-19 provoquant une chute de l'hémoglobine à 2,7 g/dl. Patient non transfusable et comorbide (drépanocytose, dialyse, diabète, insuffisance cardiaque)	106

*Ces arrêts de traitements avaient déjà été rapportés dans le rapport 2 de l'ATUc.

- La durée médiane de suivi du traitement est de 83 jours (min : 10 max : 176).

Caractéristiques générales des patients

A date, on dénombre 31 femmes et 19 hommes (sex-ratio M/F=0,61) inclus dans l'AP2.

Parmi les 50 patients inclus dans l'AP2, 7 sont des enfants ou des adolescents (<18 ans), et 43 sont des adultes (>18 ans). A l'inclusion, l'âge moyen était de 39 ans (min : 14 ; max : 71) et l'âge médian de 43 ans.

A l'inclusion, le poids moyen était de 60,3 kilogrammes (min :28 max :94) et le poids médian de 57,5 kilogrammes.

Caractéristiques de la maladie

A l'inclusion, tous les patients présentaient une anémie hémolytique due à la drépanocytose, le diagnostic de la drépanocytose a été confirmé par un test génétique.

La concentration d'hémoglobine a été évaluée au moment de la demande d'accès au traitement, cf tableau 1.

Table 1 : Evaluation de l'Hémoglobine à l'inclusion

Statut	Nombre de patients
Normal	1
Anormal	47
Non communiqué	2

La concentration moyenne d'hémoglobine était de 7,2 g/dL (médiane 7,1 ; min :3 ; max :10,5) Lors de la demande d'accès au traitement, tous les patients présentaient de la fatigue, 43 un essoufflement et 23 présentaient des douleurs.

L'évaluation clinique des patients lors de la demande d'accès au traitement est présentée dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Evaluation clinique des patients lors de la demande d'accès au traitement

Nombre moyen de crise vaso occlusive ayant nécessité une hospitalisation au cours des 12 derniers mois	1,28 (min: 0; max:6).
Nombre moyen de complication médicales antérieure liées à la drépanocytose*	0.39 (min: 0; max: 3).

*Historique des complications médicales liées à la drépanocytose rapportée par les médecins : ulcère non cicatrisé, rétinopathie, glomérulopathie, ulcères de jambe, nécrose aseptique et douleurs osseuses, séquestration splénique, lithiase biliaire, 15 patients ont présenté des complications médicales liées à la drépanocytose.

Traitement antérieurs et concomitants des patients :

Tableau 3 : Traitement antérieurs et concomitants lors de la demande d'accès

Traitement	Statut	Nombre de patients
Hydroxyurée	En cours	40
	Arrêté	9*
	Jamais débuté	1
L-Glutamine	En cours	1
	Arrêté	0
	Jamais débuté	47
	Information non communiquée	2
Crizanlizumab	En cours	0
	Arrêté	1
	Jamais débuté	47
	Information non communiquée	2
Autre traitement: EPO	En cours	0
	Arrêté	1
Autre traitement: ARANESP	En cours	2
Autre traitement: VIDAZA	En cours	1

*Les 9 patients précédemment traités par hydroxyurée ont arrêté le traitement avant la première dose d'OXBRYTA pour cause d'intolérance, de myélodysplasie, d'ulcère ou d'inefficacité.

En ce qui concerne les transfusions, 18 patients avaient déjà reçu au moins une transfusion sanguine au cours des 12 derniers mois (min : 1 ; max : 79). 13 patients avaient des antécédents d'allo-immunisation.

Caractéristiques des prescripteurs

Les demandes d'accès au traitement reçues émanent de 27 médecins (pédiatre, hématologue ou praticien en médecine interne) répartis dans 20 hôpitaux : Amiens (CCMR), Bobigny (CRMR), Bordeaux (CCMR) Cannes (ni CRMR ni CCMR) Créteil (2 hôpitaux CRMR), Colmar (ni CRMR ni CCMR), Paris (4 hôpitaux : 3 CRMR et 1CCMR), Grenoble (CCMR), Lyon (CRMR), Montpellier (CRMR), Mulhouse (CCMR) Narbonne (ni CRMR ni CCMR) Pointe-à-Pitre (Guadeloupe CRMR), Rouen (CCMR), Toulon (ni CRMR ni CCMR).

b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose recommandée d'Oxbryta est de 1 500 mg (trois comprimés pelliculés de 500 mg) pris par voie orale une fois par jour. Si une dose est oubliée, le traitement doit être poursuivi le jour suivant la dose oubliée. La dose recommandée d'Oxbryta chez les patients âgés de 12 à < 18 ans est la même que pour les adultes.

c. Données d'efficacité

L'évolution des symptômes au cours du temps est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Pourcentage d'amélioration des symptômes chez les patients lors des différentes visites de suivi

Symptômes (n=nombre de patient)	2 semaines (n= 6)	1 mois (n= 13)	2 mois (n= 5)	3 mois (n=9)	4 mois (n=3)	5 mois (n=1)	6 mois (n=2)	9 mois (n=3)	12 mois (n=1)
Diminution de la fatigue (% patients)	50%	31%	40%	67%	0%**	0%	100%	0%	100%
Diminution de la sensation d'essoufflement (% patients)	50%	23%	20%	22%	0%***	0%	50%	0%	100%
Diminution de la douleur (% patients)	33%	31%	0%*	11%	33%	0%	0%	0%	100%

*. À l'exception d'un patient, les patients n'avaient pas de douleur au moment de la demande de traitement.

** La sensation de fatigue persiste pour deux patients, le troisième ne présentait pas de fatigue au moment de la demande d'accès au traitement.

*** Deux des patients ne présentaient pas d'essoufflement au moment de la demande d'accès au traitement, le symptôme persiste pour le troisième patient.

d. Données de qualité de vie

Non applicable. Il n'y a pas de recueil de données de qualité de vie dans le PUT-RD.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au total, 44 cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période considérée dont 42 considérés comme étant liés au traitement et 2 cas considérés comme non liés au traitement par les médecins.

Tableau 5 : Résumé des cas survenus en France dans le cadre de l'AP2

Nombre de cas	Nombre de cas grave	Nombre de cas avec une issue fatale
44	19	3

Sur la période considérée :

- 9 patients ont présenté des effets indésirables qui ont conduit à un arrêt de traitement.
- 8 patients ont eu une interruption temporaire de traitement.
- Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé.
- Vingt-six (26) cas d'utilisation hors AMM et de mésusage ont été rapportés notamment :
 - 3 cas sans EI associés.
 - 23 cas avec des EI associés (majorité de troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée).

Tableau 6 : Résumé des cas d'utilisation hors AMM et des mésusages

N° identification du cas	Evènement rapporté
FR-GBT-017544	Prescription de 500mg/jour pendant 10 jours, 1000mg/jour pendant 10 jour puis 1500 mg/jour
FR-GBT-019127	Pas de prise un seul jour
FR-GBT-22-03476	Dose réduite à 1000mg/jour
FR-GBT-017133	Dose réduite à 500mg 2 fois par jour
FR-GBT-22-00510	500mg par jour puis 1000mg par jour
FR-GBT-22-03429	1000mg/jour par la patiente
FR-GBT-017149	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-017165	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-017169	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-017171	1000mg
FR-GBT-017174	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-017181	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-017182	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-017183	1000mg
FR-GBT-017184	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-017199	Dose réduite à 500 mg.
FR-GBT-22-01501	1000mg/jour pendant 15 jours

FR-GBT-016559	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-22-03008	1000 mg par jour
FR-GBT-014615	Traitement débuté à 1000 mg
FR-GBT-015041	1000 mg par jour
FR-GBT-015007	Posologie 2 comprimés par jour
FR-GBT-22-01497	1000mg/jour pendant 10 jours puis 1500mg/jour
FR-GBT-018650	500mg/jour pendant 10 jours, 1000mg/jour pendant 10 jour puis 1500 mg/jour
FR-GBT-018485	1000 mg par jour
FR-GBT-018975	Arrêt du traitement pendant environ un mois. Posologie de 1 comprimé le matin pendant 7 jours puis 2 comprimés pendant 7 jours, 3 comprimés pour la suite du traitement.

3- Conclusion

Sur la période considérée, 50 patients ont été inclus dans l'accès précoce post-AMM Oxbryta, parmi eux, 42 patients ont été exposés à la spécialité.

Au cours de la période considérée, 9 patients ont arrêté le traitement par Oxbryta.

Quarante-quatre cas de pharmacovigilance dont 19 cas graves ont été notifiés en France sur la période couverte par ce rapport. Au total, 110 effets indésirables dont 30 graves ont été rapportés dans ces cas, de plus 3 cas d'évolution fatale ont été rapportés.

Concernant les données internationales, depuis la date de référence internationale du développement jusqu'à la date la date limite de collecte des données du DSUR n°8(6 novembre 2021 au 5 novembre 2022), un total de 1024 sujets a reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Cumulativement depuis IBD jusqu'à la DLP de ce DSUR #8, 9 912 patients ont reçu voxelotor, et pendant l'intervalle de déclaration, 3 676 patients ont reçu voxelotor dans l'environnement post-marketing.

Pendant la période considérée, aucun nouveau risque de sécurité n'a été identifié à partir des essais cliniques, cependant, de nouveaux risques de sécurité ont été identifiés sur la base des données de l'accès précoce : DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et systémie), Prurit, et Angioœdème (gonflement/œdème du visage, gonflement des paupières, gonflement périorbitaire et gonflement des lèvres). Aucune activité supplémentaire de pharmacovigilance ou de minimisation des risques n'est requise pour gérer ces risques de sécurité nouvellement identifiés.

Le rapport bénéfice/risque de voxelotor reste favorable dans l'indication approuvée.