

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**Voxelotor
OXBRYTA 500 mg

comprimés pelliculés

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 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 recommandé dans cette indication, eu égard aux données cliniques ne permettant pas de suffisamment documenter son rapport bénéfique/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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	<p>OXBRYTA est indiqué dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée.</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir le traitement de l'anémie hémolytique sévère, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
SMR	<p>Dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SMR FAIBLE uniquement dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère, en monothérapie ou en association à l'hydroxyurée, - SMR INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.
ASMR	<p>→ Dans le périmètre du remboursement :</p> <p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La démonstration de la supériorité du voxelotor par rapport au placebo en termes de taux de réponse à 24 semaines, définie par une augmentation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dL, et de réduction de l'hémolyse, dans l'étude de phase III HOPE ayant inclus des patients peu représentatifs d'une population avec anémie hémolytique sévère co-traités ou non par hydroxyurée, - La faible robustesse de ces résultats, compte tenu de la validité interne médiocre de l'étude en termes de contrôle des risques de biais, - La pertinence clinique discutable du critère principal d'évaluation biologique « augmentation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dL », son utilisation comme critère de substitution en place d'un critère clinique n'étant à ce jour pas démontrée, - L'absence de bénéfice démontré sur les complications cliniques de la maladie telles que les événements vaso-occlusifs et l'hypertension artérielle pulmonaire, sur la qualité de vie, ou sur le recours aux transfusions sanguines ou aux échanges transfusionnels, - Du profil de tolérance globalement acceptable à court terme, mais des incertitudes à plus long terme sur le risque d'hypoxie tissulaire, de même que sur le risque de complications associées à l'hyperviscosité sanguine dans un contexte où 41,1% des patients de l'étude HOPE traités par voxelotor 1 500 mg 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 sous voxelotor que sous placebo, <p>la commission de la Transparence considère qu'OXBRYTA (voxelotor) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose, chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association à l'hydroxyurée.</p>

	<p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>Sans objet.</p>
ISP	<p>OXBRYTA (voxelotor) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>→ Dans le périmètre du remboursement :</p> <p>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.</p> <p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>Ce traitement n'a pas de place dans le traitement de l'anémie hémolytique non sévère.</p>
Population cible	<p>La population cible d'OXBRYTA (voxelotor) pourrait être estimée entre 5 000 et 8 000 patients.</p>
Recommandations	<p>→ Autres demandes</p> <p>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.</p> <p>→ Demandes de données</p> <p>Eu égard aux résultats de l'étude HOPE et des questions qu'elle pose, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant en conditions réelles d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les caractéristiques des patients traités par voxelotor, notamment les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs et les co-traitements, – l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment taux d'hémoglobine et complications cliniques de la maladie) et de tolérance, – les critères d'arrêt de traitement. <p>Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence de la drépanocytose. L'opportunité de recourir à la base « Siclopedie » devra être investiguée.</p> <p>Ces résultats sont attendus dans un délai maximal de 5 ans.</p>

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indication	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	13
5.1 Médicaments	13
5.2 Comparateurs non médicamenteux	13
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	14
7. Analyse des données disponibles	15
7.1 Efficacité : étude de phase III HOPE	15
7.2 Qualité de vie	35
7.3 Tolérance	35
7.4 Données d'utilisation : données issues de l'ATU de cohorte	42
7.5 Résumé & discussion	43
7.6 Programme d'études	48
8. Place dans la stratégie thérapeutique	49
9. Conclusions de la Commission	52
9.1 Service Médical Rendu	53
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	54
9.3 Population cible	55
10. Autres Recommandations de la Commission	55
11. Informations administratives et réglementaires	57
12. Annexe : dates clés de l'étude pivotale GBT440-031	58

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription d'OXBRYTA (voxelotor) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints de drépanocytose, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée ».

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir dans le traitement de l'anémie hémolytique **sévère**. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer l'entièreté de l'AMM.

OXBRYTA (voxelotor) a obtenu l'AMM le 14 février 2022. L'Agence européenne du médicament (EMA) l'a inclus dans son programme PRIME et lui a confirmé son statut de médicament orphelin en février 2022.

OXBRYTA (voxelotor) est le premier médicament à obtenir une AMM dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients atteints de drépanocytose. Ce médicament s'administre par voie orale (comprimés pelliculés) en une prise quotidienne.

Le voxelotor est un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S (HbS). En augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, le voxelotor induit une inhibition dose-dépendante de la polymérisation de l'HbS. Le voxelotor inhibe la falciformation des érythrocytes et diminue leur déformabilité.

En France, 21 ATU nominatives ont été délivrées à partir de mars 2021. Une ATU de cohorte a été octroyée au voxelotor le 30 juin 2021, dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM à savoir le « *Traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de drépanocytose qui sont insuffisamment améliorés sous l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou présentant une intolérance à l'HU/HC. VOXELOTOR peut être administré seul ou en association avec l'hydroxyurée (HU)/de l'hydroxycarbamide* ». A la date du 13 mars 2022, 55 patients ont été traités par voxelotor dans le cadre de l'ATU de cohorte dont 13 précédemment dans le cadre de l'ATU nominative (cf. paragraphe 8.4 Données d'utilisation).

Une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM, dans le même périmètre restreint de l'AMM que la présente demande (différente de celle de l'ATU), a été déposée en parallèle.

2. Indication

« OXBRYTA est indiqué dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée ».

3. Posologie

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la drépanocytose.

Posologie

La dose recommandée d'OXBRYTA est de 1 500 mg (trois comprimés pelliculés de 500 mg) par voie orale une fois par jour.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi le jour suivant.

Population pédiatrique

La dose recommandée d'OXBRYTA chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans est la même que chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité d'OXBRYTA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. OXBRYTA n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant des dialyses (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie d'OXBRYTA n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La dose recommandée de voxelotor chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) est de 1 000 mg (deux comprimés pelliculés de 500 mg) une fois par jour (voir rubrique 4.4) ».

4. Besoin médical^{1,2,3}

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive par mutation du gène de la β globine. Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine (Hb) anormale l'HbS, principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques vaso-occlusives et d'une hémolyse chronique avec anémie de degré variable.

Lorsque les molécules d'hémoglobine S apportent l'oxygène aux tissus, il y a une déformation en croissant de lune des globules rouges ce qui les rend rigides et en forme de faucille (falciformes). La polymérisation, bien qu'étant l'événement physiopathologique primaire, n'explique pas à elle seule la totalité de la physiopathologie de la drépanocytose. Les événements en aval de la polymérisation,

¹ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

² HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

³ Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremier J, Ribeil J-A, Bartolucci P, Lionnet F, centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs ». Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015. Rev Med Interne. 2015 Mai 11;36(5 Suppl 1):5S3-84.

notamment des modifications de la structure et de la fonction de la membrane des globules rouges, un contrôle désordonné du volume des globules rouges, une augmentation de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire, une mauvaise régulation de la vasoactivité et une inflammation contribuent aux crises vaso-occlusives (CVOs) et à l'hémolyse qui sont les caractéristiques de la drépanocytose.

La confirmation du diagnostic de la drépanocytose repose sur l'étude de l'hémoglobine qui doit être pratiquée à distance d'une transfusion et selon les recommandations de la société française de biologie clinique. Elle confirme la présence d'HbS (90 % chez les homozygotes). Le taux d'HbF résiduelle a une incidence sur la fréquence des crises.

Epidémiologie⁴

La drépanocytose est une maladie orpheline qui touchait 2,6 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne en 2017 (EHA, 2019). Il s'agit de la maladie génétique la plus répandue en France et au Royaume-Uni, et sa fréquence augmente régulièrement dans de nombreux autres pays d'Europe centrale et du Sud (Colombatti, 2016 ; Thalassaemia International Federation, 2013). Environ 50 % des personnes atteintes de drépanocytose sont âgées de moins de 18 ans (d'après les données épidémiologiques des États-Unis), et les manifestations cliniques se produisent dans toutes les tranches d'âge pédiatriques, y compris chez les enfants de moins d'un an (Brousseau, 2010 ; Ansa, 2012).

Une étude française⁵ publiée en 2021 et portant sur une analyse de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) entre 2006 et 2016 estimait la population de patients drépanocytaires comprise entre 19 800 et 32 400 en France.

Un dépistage néonatal ciblé aux enfants dont les parents sont issus de régions à risque a été mis en place en France depuis l'année 2000. Un conseil génétique est utile et doit être proposé aux couples à risque.

Présentation clinique

Elle associe trois grandes catégories de manifestations cliniques, liées :

- à l'anémie hémolytique chronique ;
- aux phénomènes vaso-occlusifs ;
- à la susceptibilité extrême à l'infection.

La morbidité, la fréquence des crises, le degré d'anémie et les systèmes d'organes concernés varient considérablement d'un individu à l'autre.

Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent trois formes génétiques principales : homozygoties S/S, hétérozygoties composites S/C et S/ β^0 ou S/ β +thalassémies. Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/ β^0 thalassémies. Ces syndromes affectent principalement les populations d'Afrique sub-saharienne, des Antilles et d'Afrique du Nord. Le syndrome drépanocytaire majeur se traduit par une anémie hémolytique chronique, des phénomènes vaso-occlusifs responsables de douleurs intenses et une grande susceptibilité aux infections. Il peut entraîner un retard scolaire et une souffrance psychologique importante chez les enfants qui en sont atteints.

Les sujets hétérozygotes AS, porteurs d'un trait drépanocytaire, sont en règle générale asymptomatiques. Ils doivent être dépistés pour leur donner accès à une information génétique.

L'anémie hémolytique chronique est associée à une variété de symptômes incluant fatigue excessive, fièvre, tachycardie fonctionnelle, vertiges et confusion et des atteintes d'organes, ces facteurs impactant fortement la sphère relationnelle et familiale ainsi que les activités scolaires et professionnelles.

⁴ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. OXBRYTA. 16 December 2021.

⁵ Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. PloS One. 2021;16:e0253986.

En cas d'hémolyse, les produits de dégradation de l'hémolyse endommagent le système vasculaire, ce qui est associé à un risque accru de développer des complications cliniques spécifiques telles que vasculopathie pulmonaire et systémique, avec notamment l'hypertension pulmonaire, les ulcères de jambe, le priapisme, l'insuffisance rénale chronique et l'ischémie des grosses artères et l'accident vasculaire cérébral ischémique à grande artère.

Le syndrome thoracique aigu représente chez l'adulte drépanocytaire la première cause de mortalité aiguë, la deuxième complication aiguë la plus fréquente.

L'éducation des parents, et dès que possible des enfants, est primordiale pour reconnaître les signes précoces d'une complication grave, notamment les 3 complications principales nécessitant une prise en charge en urgence, à savoir la crise douloureuse vaso-occlusive, la fièvre, et l'anémie aiguë. A l'âge adulte, la symptomatologie est représentée essentiellement par les crises douloureuses vaso-occlusives et l'anémie par érythroblastopénie et/ou hyperhémolyse.

En cas d'anémie, il faut veiller à ne pas augmenter excessivement le taux d'hémoglobine pour ne pas majorer l'hyperviscosité sanguine.

Prise en charge

La prise en charge de la drépanocytose nécessite un suivi régulier dans un centre de référence ou de compétences et repose essentiellement sur des mesures préventives, avec notamment le respect d'une hygiène de vie, une hydratation abondante, une supplémentation en acide folique, la prévention des infections, et sur la prise en charge de la douleur. Une minorité de patients (adultes et enfants) est atteinte d'une forme sévère de la maladie nécessitant des traitements de fond plus lourds pour traiter l'anémie et diminuer le taux d'HbS.

L'éducation des parents, et dès que possible des enfants, est primordiale pour reconnaître les signes précoces d'une complication grave, notamment les 3 complications principales nécessitant une prise en charge en urgence, à savoir la crise douloureuse vaso-occlusive, la fièvre, et l'anémie aiguë. A l'âge adulte, la symptomatologie est représentée essentiellement par les crises douloureuses vaso-occlusives et l'anémie par érythroblastopénie et/ou hyperhémolyse.

En cas d'anémie, il faut veiller à ne pas augmenter excessivement le taux d'hémoglobine pour ne pas majorer l'hyperviscosité sanguine. Chez l'adulte, quel que soit le traitement correcteur, il est recommandé de ne jamais dépasser une concentration en hémoglobine de 10 à 11 g/dL chez l'adulte, au-delà de laquelle il y a un risque de complications liées à l'hyperviscosité⁵.

Le seul traitement curatif disponible est la greffe de moelle osseuse. Elle reste néanmoins très lourde et coûteuse. Elle est donc réservée aux formes les plus sévères de la maladie, notamment chez l'enfant, et reste exceptionnelle chez l'adulte. Elle est généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie^{1,2,6} mais reste exceptionnelle par manque de greffons compatibles. Selon les recommandations de consensus d'un groupe d'experts⁷, les patients ayant un frère ou une sœur HLA-identique devraient être transplantés le plus tôt possible, de préférence à l'âge préscolaire. En France, une vingtaine de patients bénéficient d'une telle greffe chaque année⁸.

Les médicaments spécifiquement autorisés dans la prise en charge de la drépanocytose le sont uniquement dans la prévention des CVOs : hydroxyurée (SIKLOS et XROMI) et crizanlizumab (ADAKVEO).

⁶ HAS, ANSM. Recommandations de bonnes pratiques : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf

⁷ Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sick cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129:1548-56.

⁸ Dossier INSERM. Drépanocytose : la maladie génétique la plus fréquente en France. 26/10/2020. <https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>

Aucun médicament n'est à ce jour autorisé spécifiquement dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires. Sa prise en charge repose donc actuellement sur :

- **Des transfusions simples ou des échanges transfusionnels**, dans le cas d'une anémie chronique symptomatique ou mal tolérée.

Les transfusions de globules rouges (GR) peuvent être utilisées à la demande (par exemple pour une anémie aiguë) ou en prophylaxie (transfusions régulières programmées). Les transfusions chroniques prophylactiques sont généralement indiquées pour le traitement de l'anémie lorsque celle-ci est associée à un risque élevé de complications graves telles qu'un AVC, un syndrome thoracique aigu (SCA) ou une CVO. Les problèmes majeurs liés à la transfusion sont la surcharge en fer, les réactions hémolytiques post-transfusionnelles et l'alloimmunisation érythrocytaire en cas de transfusions répétées. La transmission d'agents infectieux reste un risque extrêmement faible.

D'après les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015, les indications de la transfusion ou de l'échange transfusionnel sont :

- à discuter dès la présence d'un signe de gravité ;
- si le patient est déjà en programme transfusionnel au long cours ;
- anémie avec hémoglobémie inférieure à 6 g/dL mal tolérée ;
- absence de toute amélioration du syndrome thoracique aigu après 72 heures ;
- femme enceinte ou en postpartum immédiat, période postopératoire.

Selon les recommandations de bonne pratique HAS/ANSM de 2014⁹, il n'est pas recommandé de mettre en œuvre des transfusions simples ou des échanges transfusionnels chez les patients drépanocytaires adultes dans les cas suivants :

- Anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique (Hb habituellement entre 7 et 9 g/dl) et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer le transport d'oxygène ;
- Crises douloureuses non compliquées ; infections non compliquées ; petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée ; traitement médical de l'ostéonécrose aseptique de la hanche ou de l'épaule.

Selon ces mêmes recommandations, chez l'enfant drépanocytaire les transfusions simples sont indiquées dans les cas d'anémies mal tolérées, notamment érythroblastopénie avec aggravation aiguë de l'anémie, séquestration splénique aiguë, aggravation de l'hémolyse dans un épisode douloureux ou fébrile. Les transfusions simples sont aussi proposées en cas de syndrome thoracique aigu.

– **L'hydroxyurée hors AMM :**

Selon les PNDS (Protocoles nationaux de diagnostic et de soins) de la HAS de 2014^{1,2}, l'hydroxyurée peut être proposée :

- 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.

Selon les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015³ :

⁹ Haute Autorité de Santé, Agence National de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé. Recommandations de bonnes pratiques : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. 2014 ; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf

- « Les indications de l'hydroxyurée concernent les patients ayant une drépanocytose homozygote SS ou une hétérozygotie composite Sβ0-thalassémie, avec un des deux critères suivant :
 - trois hospitalisations dans une année pour crise vaso-occlusive ;
 - un syndrome thoracique aigu grave ou la récurrence d'un syndrome thoracique aigu
 l'hydroxyurée peut être proposée dans les anémies profondes chroniques pour lesquelles aucune cause curable n'a été trouvée.
- L'existence d'une anémie profonde chronique ne fait pas partie des indications de l'AMM, mais elle peut justifier également un traitement par l'hydroxyurée, après avoir éliminé une cause curable d'aggravation de l'anémie, d'autant plus si celle-ci est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale de la drépanocytose (rénale, cardiaque notamment).
- L'hydroxyurée diminue l'érythropoïèse de façon dose dépendante, donc la réticulocytose, mais il diminue dans une proportion généralement plus élevée l'hémolyse, la résultante étant donc le plus souvent une élévation de l'hémoglobine d'1 ou 2 g/dL ».

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 Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Celui-ci a conclu que l'utilisation de l'hydroxyurée ne pouvait être recommandé dans cette indication, eu égard aux données cliniques ne permettant pas de suffisamment documenter son rapport bénéfice/risque^{10,11}.

– 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 utilisés sur avis des centres de référence et de compétence dans certaines situations hors-AMM :

- Anémie aiguë sans possibilité de recours à une transfusion, par exemple hémolyses post-transfusionnelles,
- Insuffisance rénale,
- Aggravation d'anémie chronique sans installation d'une insuffisance rénale évidente,
- Anémies chroniques, en association avec l'hydroxyurée.

Les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015⁴ précisent qu'il n'y a pas eu d'étude contrôlée sur l'érythropoïétine dans cette indication et que les indications de l'EPO au long cours sont peu nombreuses.

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés pour le traitement de l'anémie hémolytique chronique symptomatique ou mal tolérée des patients atteints de drépanocytose.

¹⁰ EMA. Rapport d'évaluation de l'AMM européenne (EPAR) de SIKLOS (hydroxycarbamide) du 22/07/2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/siklos-h-c-000689-ii-0047-epar-assessment-report-variation_ar.pdf

¹¹ EMA. Outcome of assessment on use of Siklos in the treatment of severe chronic anaemia in sickle cell syndrome. 23/07/2021. www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-outcome-assessment-use-siklos-treatment-severe-chronic-anaemia-sickle-cell_en.pdf

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement (traitement de l'anémie hémolytique **sévère**). Les CCP de OXBRYTA (voxelotor) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée.

5.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose à ce jour d'une AMM dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires.

Certains médicaments sont actuellement utilisés **hors AMM** en pratique courante dans cette indication :

- Médicaments à base d'hydroxyurée,
- Erythropoïétines.

Néanmoins, leur efficacité n'ayant pas été établie et peu étayée dans la littérature dans cette indication^{10,11,4}, ils ne sont pas considérés comme des CCP.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les transfusions simples et les échanges transfusionnels sont une option thérapeutique non médicamenteuse dans la prise en charge de l'anémie hémolytique.

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques, traitement curatif réservé aux patients les plus sévères, ne sont pas retenues comme un CCP.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de OXBRYTA (voxelotor) dans l'indication AMM évaluée sont les transfusions simples et les échanges transfusionnels.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

OXBRYTA (voxelotor) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication « Traitement de la drépanocytose chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus » depuis 2019. L'agence américaine (FDA) avait accordé au produit le statut de *Breakthrough Therapy*.

Le médicament a bénéficié du programme *Accelerated Approval* de la FDA avec une exigence post-commercialisation de fournir la preuve d'un bénéfice clinique. Après discussions, le laboratoire a décidé de mettre en place une étude visant à démontrer qu'une amélioration de l'hémoglobine était associée à une réduction de la vitesse du flux sanguin cérébral (cf. 7.6 programme d'études).

En décembre 2021, une extension d'indication thérapeutique a été accordée à OXBRYTA (voxelotor) pour la population d'enfants âgés de 4 à 11 ans.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non Evaluation en cours par le MHRA	-
Allemagne	En cours	Identique à l'indication AMM
Pays-Bas	Non Demande non soumise à ce jour	-
Belgique	Non Demande non soumise à ce jour	-
Espagne	Non Demande non soumise à ce jour	-
Italie	Non Demande non soumise à ce jour	-

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription d'OXBRYTA (voxelotor) repose essentiellement sur une étude clinique de phase 3 (HOPE - GBT440-031) contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant inclus 274 patients âgés de 12 à 65 ans atteints de drépanocytose, dont l'objectif principal était d'évaluer le voxelotor versus placebo en termes d'amélioration de l'hémoglobininémie.

Les données intermédiaires issues de l'étude de suivi en ouvert (HOPE - GBT440-034), en cours, ont également été déposées.

Les données issues de l'ATU de cohorte à la date du 13/03/2022 ont également été déposées et sont présentées dans l'avis (cf. chapitre [Données d'utilisation](#)).

Le laboratoire a par ailleurs fourni des données issues d'études observationnelles, qui ne seront pas prises en compte dans le cadre de cette évaluation du fait de leur trop faible niveau de preuve :

- Une analyse rétrospective de la base de données administrative américaine *Symphony Health Solutions Integrated Dataverse Database* (Shah et al. 2022¹²), visant à évaluer l'efficacité du voxelotor : les résultats de cette analyse ne seront pas détaillés notamment du fait de son caractère descriptif et non comparatif (analyses avant-après prise du traitement, sans prise en compte de l'effet de régression à la moyenne notamment et de l'effet placebo), qu'il s'agit d'une étude sur base de données médico-administrative (possible imprécision des diagnostics, certaines variables cliniques d'intérêt non recueillies,...) et du nombre important de données manquantes (notamment évolution de l'hémoglobine évaluable pour 74 des 3250 patients (2,3%) identifiés atteints de drépanocytose et ayant débuté un traitement sous voxelotor pendant la période de l'étude) ;
- Les données concernant l'effet du voxelotor sur l'atteinte rénale dans une série de cas issue d'un centre, portant sur 5 patients américains (génotype SS) présentant une insuffisance rénale traités par voxelotor¹³.

7.1 Efficacité : étude de phase III HOPE

Références	Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Aug 8;381(6):509-519. Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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. <i>Lancet Haematol</i> . 2021 May;8(5):e323-e333.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03036813
Objectif principal de l'étude	Evaluer le voxelotor versus placebo en termes d'amélioration de l'hémoglobininémie chez les patients âgés de 12 à 65 ans souffrant de drépanocytose.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo.

¹² 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 Rev Hematol*. 2022;1-7.

¹³ Han J, Molokie RE, Hussain F, Njoku F, Gordeuk VR, Saraf SL. Voxelotor and albuminuria in adults with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2022;bjh.18076.

Références	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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.</p>
	<p>La randomisation était stratifiée selon l'utilisation d'hydroxyurée à l'inclusion (Oui/Non), la zone géographique (Amérique du Nord, Europe, Autre) et l'âge (adolescents de 12 à 18 ans ou adultes de 18 à 65 ans).</p>
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{ère} visite du 1^{er} patient inclus) : 13 décembre 2016</p> <p>Date de la randomisation du 1^{er} patient : 16 janvier 2017</p> <p>Date de cut-off de fin d'étude (dernière visite du dernier patient inclus) : 08 octobre 2019</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 octobre 2018</p> <p>Etude conduite dans 60 centres répartis dans 12 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 3 patients)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients âgés de 12 à 65 ans, – Diagnostic ou antécédent médical confirmé de drépanocytose (tout génotype, incluant les patients HbSS, HbSC, HbSβ0, HbSβ+), – Au moins 1 épisode de crise vaso-occlusive (CVO) au cours des 12 mois précédant l'inclusion (les CVOs étaient définis comme un syndrome thoracique aigu (STA) ou crise douloureuse aiguë (sans autre explication qu'un événement vaso-occlusif) nécessitant la prescription ou l'utilisation d'analgésiques sur instruction d'un professionnel de santé pour une douleur modérée à sévère, – Hb ≥ 5,5 et ≤ 10,5 g/dL pendant la sélection, – Les patients recevant de l'hydroxyurée devaient recevoir une dose stable de ce traitement depuis au moins 90 jours avant la signature du consentement. L'investigateur ne devait pas envisager une adaptation de dose ou une initiation d'hydroxyurée au cours de l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédents de plus de 10 CVOs au cours des 12 mois précédant l'inclusion nécessitant une hospitalisation ou un recours aux services d'urgence ou une consultation en milieu hospitalier, – Patients participant régulièrement à des transfusions sanguines programmées (transfusions chroniques ou à but prophylactiques ou préventive), ou ayant reçu une transfusion quelle qu'en soit la raison dans les 60 jours précédant la signature du consentement ou à tout moment au cours de la période de sélection, – Hospitalisation pour une crise drépanocytaire ou un autre événement vaso-occlusif dans les 14 jours précédant la signature du consentement, – Antécédents de maladie cardiaque ou pulmonaire instable ou en voie de détérioration dans les 6 mois précédant le consentement, incluant mais non limité à :

<p>Références</p>	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. <i>N Engl J Med</i>. 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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. <i>Lancet Haematol</i>. 2021 May;8(5):e323-e333.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Angine de poitrine instable ou infarctus du myocarde ou intervention coronarienne éleative. • Insuffisance cardiaque congestive nécessitant une hospitalisation • Arythmies cliniquement significatives non contrôlées <ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance hépatique défini par une valeur en alanine aminotransférase (ALAT) > 4 fois la limite supérieure de la normale (LSN), – Insuffisance rénale grave <30 mL/min/1,73 m² défini comme un débit de filtration glomérulaire estimé lors de la visite de sélection et calculé par le laboratoire central ou un patient bénéficiant d'une dialyse chronique, – Administration d'érythropoïétine ou d'autres facteurs de croissance hématopoïétique dans les 28 jours précédant la signature du consentement ou besoin anticipé d'administrer de tels traitements pendant l'étude, – Grossesse ou allaitement.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comportait une période de sélection (de 28 à 35 jours), une phase de traitement (de 2 à 72 semaines) et une phase de suivi à 4 semaines (± 7 jours) après la dernière administration du traitement de l'étude.</p> <p>Les patients étaient randomisés (ratio 1 :1 :1) dans l'un des 3 groupes de patients constitués avec pour objectifs respectifs :</p> <p>Groupe 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Évaluer la sécurité et l'efficacité de voxelotor (900 mg et 1500 mg) par rapport au placebo, – Sélectionner la ou les doses de voxelotor pour une étude plus approfondie dans le groupe 3. <p>Groupe 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Permettre une transition du groupe 1 au groupe 3 en poursuivant le recrutement et la collecte de données jusqu'à la fin de l'analyse du groupe 1, – Si nécessaire, les données du groupe 2 devaient être incluses dans l'analyse du groupe 1 afin d'éclairer la sélection de la dose et la modification éventuelle de l'étude, le cas échéant, – Etablir la base de données de l'analyse principale de l'étude afin d'établir l'efficacité et la sécurité du voxelotor en association avec les résultats observés dans le groupe 1. <p>Groupe 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Poursuivre l'étude de l'effet du voxelotor à une ou plusieurs doses sélectionnées, par exemple dans des sous-groupes de patients tels que

Références

Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):509-519.

Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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.

déterminés par l'analyse principale de l'étude basée sur les données des groupes 1 et 2 combinés.

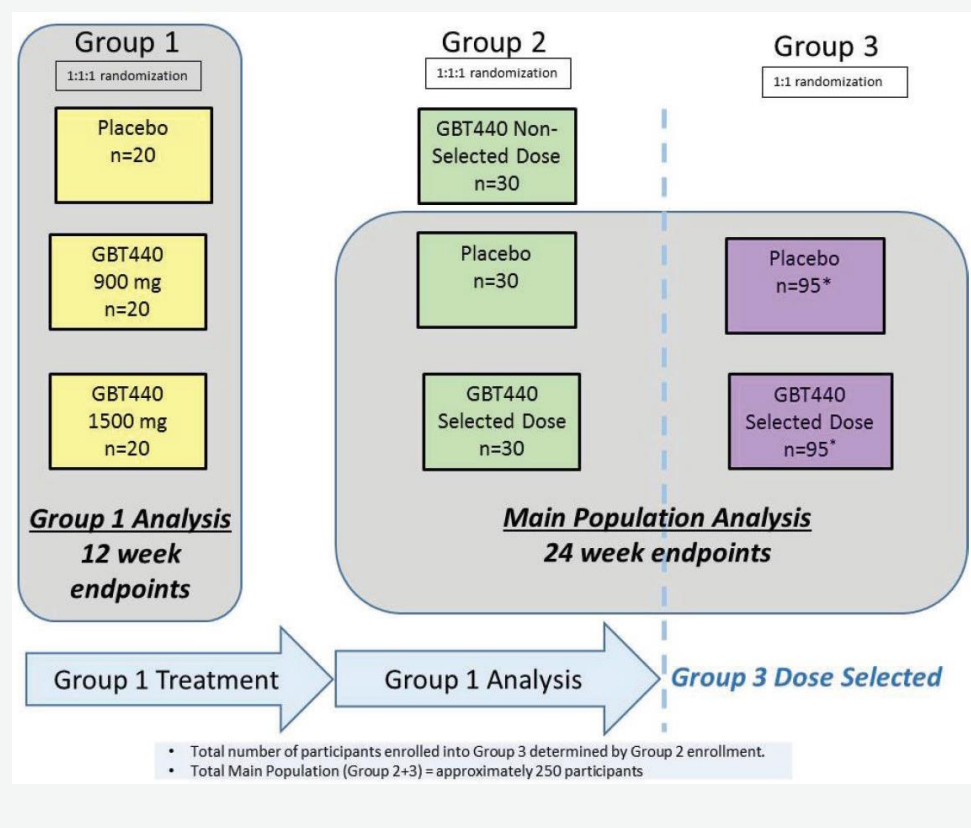
La durée totale de participation prévue pour un patient était de 10 à 81 semaines. Après la fin du traitement par le médicament de l'étude, les patients avaient la possibilité d'entrer dans une étude de suivi en ouvert pour recevoir du voxelotor à la ou aux doses sélectionnées.

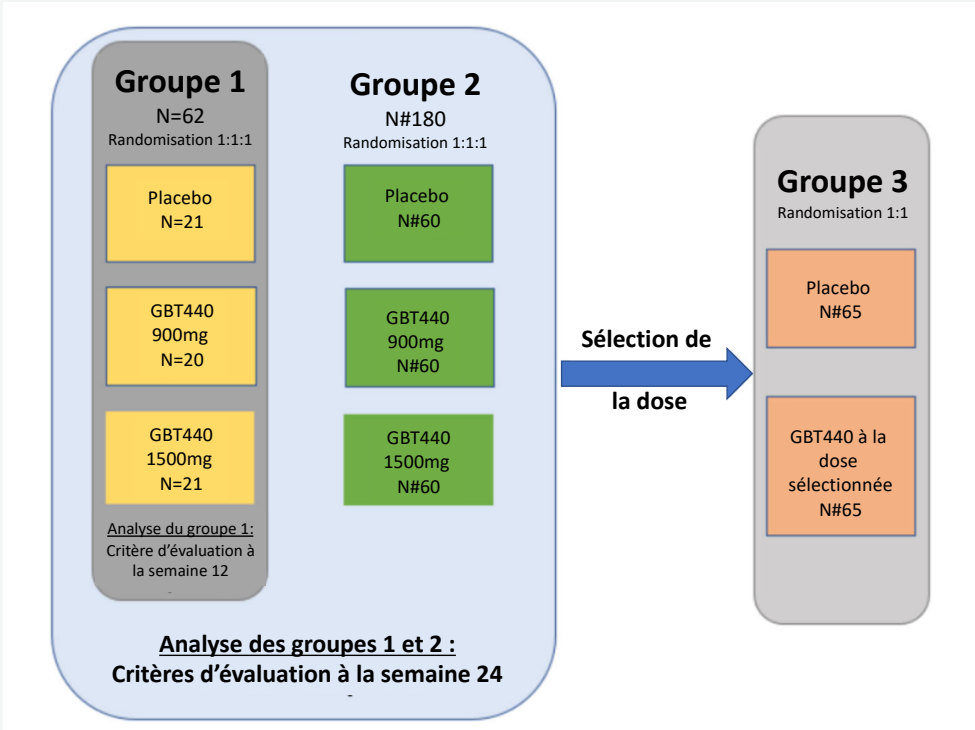
La randomisation a eu lieu à J1 (jour de la 1^{ère} administration). Les patients du groupe 2 ont été randomisés après l'inclusion du 62^{ème} patients dans le groupe 1.

Modifications du protocole

Initialement, le groupe 1 devait être utilisé pour sélectionner la dose du groupe 3 (groupe de confirmation), tandis que le groupe 2 était conçu pour permettre un recrutement continu entre le groupe 1 et le groupe 3. Le groupe 3 et les patients du groupe 2 recevant la dose sélectionnée devaient être utilisés pour l'analyse primaire (cf. Figure 1. Schéma initial de l'étude HOPEci-dessous).

Figure 1. Schéma initial de l'étude HOPE



<p>Références</p>	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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.</p>
	<p>Deux analyses intermédiaires ont eu lieu : la 1^{ère} pour analyser les données du groupe 1 et la 2^{nde} pour analyser les données des groupes 1 + une partie des patients du groupe 2 (groupe 2a). A la suite de la 2^{ème} analyse intermédiaire, le dernier amendement au protocole n°4 a été mis en œuvre, apportant des changements substantiels au schéma de l'étude et à l'analyse primaire (cf. Figure 2 ci-dessous). L'analyse primaire devait désormais être effectuée sur les patients du groupe 1 et du groupe 2 (274 patients au total, dont 156 patients utilisés dans la deuxième analyse intermédiaire issus du sous-groupe 2a), le groupe 3 n'étant pas utilisé dans l'analyse primaire. En outre, un certain nombre de paramètres secondaires ont été modifiés à la suite de l'amendement n° 4 du protocole, notamment l'ajout du paramètre de l'échelle CGCI.</p> <p>Le laboratoire ayant soumis une demande d'AMM auprès de la FDA en tenant compte des données d'efficacité à 24 semaines des patients des groupes 1 et 2 de l'étude, aucun patient n'a finalement été recruté dans le groupe 3.</p> <p>Figure 2. Schéma de l'étude HOPE suit à l'amendement au protocole n°4 (postérieur aux analyses intermédiaires)</p>  <p>Le schéma de l'étude HOPE est divisé en trois parties principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe 1 (N=62, Randomisation 1:1:1) : <ul style="list-style-type: none"> Placebo (N=21) GBT440 900mg (N=20) GBT440 1500mg (N=21) Groupe 2 (N#180, Randomisation 1:1:1) : <ul style="list-style-type: none"> Placebo (N#60) GBT440 900mg (N#60) GBT440 1500mg (N#60) Groupe 3 (Randomisation 1:1) : <ul style="list-style-type: none"> Placebo (N#65) GBT440 à la dose sélectionnée (N#65) <p>Une flèche bleue indiquant "Sélection de la dose" pointe du Groupe 2 vers le Groupe 3.</p> <p>Analyse du groupe 1 : Critère d'évaluation à la semaine 12</p> <p>Analyse des groupes 1 et 2 : Critères d'évaluation à la semaine 24</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Dans les groupes 1 et 2, les patients étaient randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir :</p>

Références	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> – Groupe placebo : placebo par voie orale une fois par jour (5 gélules ou comprimés de placebo) – Groupe voxelotor 900 mg : voxelotor 900 mg par voie orale une fois par jour (3 gélules ou comprimés de voxelotor 300 mg + 2 gélules ou comprimés de placebo) – Groupe voxelotor 1 500 mg : voxelotor 1500 mg par voie orale une fois par jour (5 gélules ou comprimés de voxelotor 300 mg) <p>Les patients du groupe 1 recevaient le traitement pendant 12 à 72 semaines et les patients du groupe 2 pendant 2 à 72 semaines.</p> <p>Traitements concomitants :</p> <p>Les traitements standards en lien avec la prise en charge de la drépanocytose étaient autorisés. Cela incluait les traitements de la douleur, l'hydroxyurée, la L-glutamine et les transfusions sanguines. D'autres traitements concomitants ont été spécifiquement autorisés par le protocole car il s'agissait de traitements couramment utilisés par les patients atteints de drépanocytose (la pénicilline, l'acide folique et la codéine). L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (œstroprogestatifs) ou uniquement progestatifs, associés à une inhibition de l'ovulation, était également autorisée.</p> <p>Le traitement par hydroxyurée était autorisé, à condition que la dose ait été stable pendant au moins 90 jours avant J1 et qu'il ne soit pas prévu d'ajustement de la dose au cours de l'étude. Si l'hydroxyurée était administré après la randomisation d'un patient, ce dernier devait être sorti de l'étude.</p>
Critère de jugement principal	<p>Taux de réponse à la semaine 24</p> <p>Un patient était considéré comme répondeur si l'augmentation de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne entre les semaines 20 et 24 était > 1 g/dL. Si le taux d'Hb à S20 ou S24 était manquant, le calcul utilisait le taux d'Hb non manquant.</p> <p>Un patient était considéré comme non-répondeur si l'un des critères de non-réponse était rempli :</p> <ul style="list-style-type: none"> – évaluation de l'hémoglobine manquante à la fois à S20 et S24 ; – traitement par HU débuté après la randomisation et avant la semaine 24 ; – transfusion de globules rouges pour cause d'anémie reçue dans les 8 semaines suivant l'évaluation de l'hémoglobine à la semaine 24. <p>L'analyse principale était réalisée sur la population ITT.</p>

Références	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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. <i>Lancet Haematol.</i> 2021 May;8(5):e323-e333.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement hiérarchisés :</p> <p>Voxelotor 1500 mg versus placebo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation absolue de l'Hb entre la semaine 24 et l'inclusion, 2. Variation (en %) de la bilirubinémie non-conjuguée (marqueur de l'hémolyse) entre la semaine 24 et l'inclusion, 3. Variation (en %) de réticulocytes (marqueur de l'hémolyse) entre la semaine 24 et l'inclusion, 4. Variation (en %) de LDH (marqueur de l'hémolyse) entre la semaine 24 et l'inclusion, <p>Voxelotor 900 mg versus placebo</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Variation absolue de l'Hb entre la semaine 24 et l'inclusion, 6. Variation (en %) de l'Hb entre la semaine 24 et l'inclusion, 7. Variation (en %) de la bilirubinémie non-conjuguée entre la semaine 24 et l'inclusion, 8. Variation (en %) de réticulocytes entre la semaine 24 et l'inclusion, 9. Variation (en %) de LDH entre la semaine 24 et l'inclusion. <p>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> – Variation de l'hémoglobine entre les semaines 48 et 72 et l'inclusion, – Délai avant la survenue de la première CVO¹⁴, – Délai avant la survenue de la 1^{ère} transfusion de globules rouges, – Délai avant la survenue du 1^{er} syndrome thoracique aigu ou de la 1^{ère} pneumonie, – Taux d'utilisation d'opioïdes – Incidence des épisodes d'anémie critique, définis une Hb < 5,5 g/dL – Qualité de vie évaluée de façon descriptive notamment sur les échelles : <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L • SCDSM (sévérité de la maladie),

¹⁴ La CVO a été définie comme un composite de crise douloureuse aiguë ou de SCA comprenant les éléments suivants :

- une douleur modérée à sévère durant au moins 2 heures ;
 - aucune explication autre que la COV ;
 - nécessité d'administrer des opioïdes par voie orale ou parentérale, du kétorolac ou d'autres analgésiques prescrits par un professionnel de la santé ;
 - mention dans le dossier médical du patient que celui-ci a été vu ou a contacté le médecin dans les 24h après l'événement.
- L'événement peut avoir eu lieu dans un cadre médical (hôpital, clinique ou salle d'urgence). Les cas de priapisme et de syndrome thoracique aigu (SCA) qui répondaient à la définition du protocole d'une COV ont également été pris en compte dans l'analyse du critère secondaire COV.

Références	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-C (impression globale clinique) pour les groupes 1 et 2 uniquement, • Echelle visuelle analogique (VAS).
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon pour l'ensemble de l'étude (groupes 1, 2 et 3) a été estimée à environ 370 patients (jusqu'à un maximum d'environ 435 patients, en fonction de la ou des dose(s) choisie(s) pour le groupe 3) avec au moins 50 adolescents :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe 1 : un échantillon d'environ 60 patients (20 patients par groupe de traitement) était prévu. <p>La mesure principale de l'efficacité sur l'Hb était évaluée selon deux critères dans le groupe 1 : variation entre S12 et l'inclusion, et taux de réponse (variation entre S12 et l'inclusion > 1 g/dL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'analyse du critère variation de l'Hb depuis l'inclusion : les calculs de puissance ont été effectués selon l'hypothèse d'un effet moyen du traitement de 0,8 g/dL (voxelotor à l'une ou l'autre dose, moins le placebo), une variation sous placebo par rapport à l'inclusion égale à 0, un écart-type per-groupe de 0,6 g/dL. Avec n = 20 patients par groupe, la puissance était > à 95 % pour détecter une différence de traitement entre l'une ou l'autre des doses de voxelotor par rapport au placebo, en utilisant un test-t. Ces hypothèses s'appuient sur les données à J90 des cohortes 16 et 17 de l'étude GBT440-001. • Pour le critère taux répondeurs à S12 : les doses de voxelotor ont été regroupées. En supposant des pourcentages de répondeurs de 35 % et de 5 % respectivement pour les données voxelotor regroupées (n = 40) et le placebo (n = 20), la puissance avec le test exact de Fisher à un alpha bilatéral = 0,05 était de 80 %. <ul style="list-style-type: none"> – Groupe 2 : un échantillon d'environ 180 patients (60 patients par groupe de traitement) était prévu. <p>Le groupe 2 était conçu pour permettre la poursuite du recrutement entre le groupe 1 et le groupe 3 pendant que les données du groupe 1 étaient analysées et jusqu'à ce qu'une décision soit prise sur la sélection de la dose voxelotor pour le groupe 3. La taille de l'échantillon du groupe 2 a été estimée sur la base de ces considérations et aucune évaluation statistique formelle n'a été effectuée.</p> <p>Sur la base des résultats de l'analyse du groupe 1 (n=62) et d'une seconde analyse incluant 94 sujets du groupe 2 (156 participants au total) avec un suivi minimum de 24 semaines, il a été décidé de regrouper les patients du groupe 1 et ceux du groupe 2, soit un total de 274 patients randomisés (62</p>

Références	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. <i>N Engl J Med</i>. 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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. <i>Lancet Haematol</i>. 2021 May;8(5):e323-e333.</p>
	<p>patients du groupe 1 + 212 patients du groupe 2, dont 46 adolescents), pour l'analyse principale de l'étude. Pour l'analyse principale du taux de réponse comparant voxelotor 1500 mg au placebo, en supposant un taux de réponse de 10% dans le groupe placebo, l'inclusion d'environ 90 patients par groupe de traitement avait une puissance >95% pour détecter une différence attendue de 30%, en utilisant le test exact de Fisher avec un risque α bilatéral de 0,0481.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe 3 : la taille de l'échantillon du groupe 3 devait être déterminée au moment de la sélection de la ou des doses de voxelotor. Finale-ment, à la suite des résultats de l'analyse principale, il a été décidé que le groupe 3 ne serait pas recruté.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Le plan d'analyse statistique (SAP) version 5, spécifiant les méthodes statistiques utilisées pour l'analyse des données des groupes 1 et 2, a été finalisée avant la levée de l'insu des données du groupe 2b (données des patients du groupe 2 qui n'ont pas été analysées dans la 2^{ème} analyse intermédiaire).</p> <p>Les analyses des données regroupées des groupes 1 et 2 ont été ajustées sur les facteurs de stratification de la randomisation. Pour l'analyse du groupe 2b, en raison de la petite taille de l'échantillon, un ajustement a été effectué uniquement sur l'utilisation de l'HU à l'inclusion.</p> <p>Analyse principale et analyse « finale »</p> <p>L'analyse sur le critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un test de Cochran-Mantel Haenszel (CMH). L'analyse primaire du taux de répondants visait à comparer voxelotor 1500 mg au placebo.</p> <p>L'analyse principale devait être réalisée lorsque tous les patients des groupes 1 et 2 (n=274) avaient atteint 24 semaines dans l'étude (ou avaient abandonné l'étude de manière anticipée).</p> <p>Une analyse dite « finale » devait être réalisée lorsque tous les patients des groupes 1 et 2 avaient terminé l'étude (jusqu'à 72 semaines) et la période de suivi (ou avaient arrêté prématurément l'étude).</p> <p>Les mesures de l'Hb après une transfusion de globules rouges pour des raisons autres que l'anémie ont été imputées en utilisant la dernière observation reportée (LOCF).</p> <p>Analyses intermédiaires</p> <p>Deux analyses intermédiaires (AI) ont été réalisées pour sélectionner de la dose de voxelotor :</p>

Références

Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2019 Aug 8;381(6):509-519.

Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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.

- La 1^{ère} AI a été réalisée le 16/02/2018 avec les données des patients du groupe 1 (n = 62) lorsque tous les patients avaient atteint 12 semaines de traitement.
- La 2^{nde} AI a été réalisée le 14/05/2018 avec les données des patients du groupe 1 et d'un sous-ensemble (n = 94) de patients du groupe 2 (ci-après dénommé groupe 2a). **L'aveugle a été levé pour les données du groupe 2a** qui ont été combinées avec les données du groupe 1 (n = 156). Les données des patients restants du groupe 2 (ci-après dénommés groupe 2b) sont restés en aveugle jusqu'à l'analyse principale.

Gestion de la multiplicité

Le plan d'analyse statistique (PAS) a été modifié en date du 3 janvier 2019 (amendement 4), soit après la réalisation des 2 analyses intermédiaires, pour prendre en compte la consommation du risque alpha pour les 2 analyses intermédiaires. Le seuil de significativité pour l'analyse principale a donc été ajusté, en prenant en compte les résultats de ces analyses, afin de maintenir un risque alpha global à 5% (bilatéral).

Une fonction de dépense Lan-DeMets α avec la limite O'Brien-Fleming a été utilisée pour déterminer le niveau de signification pour chaque AI et l'analyse principale (cf. tableau ci-après).

Analyse	Niveau de signification (bilatéral)
Analyse intermédiaire n°1 (n = 62)	0,000005
Analyse intermédiaire n°2 (n = 156)	0,0059
Analyse principale (n = 274)	0,0481

Une procédure séquentielle hiérarchique a par la suite été utilisée pour l'analyse de certains critères secondaires.

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupe selon le groupe d'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région géographique, l'utilisation initiale de l'HU, les antécédents de COV et le taux d'Hb initial ont été analysés pour évaluer la cohérence interne des résultats de l'étude. En outre, la comparabilité des cohortes d'étude (par exemple, groupe 1, groupe 2a, groupes 1 et 2a, et groupe 2b) a été évaluée.

Population d'analyse

- Analyses d'efficacité principales : population ITT (tous les patients randomisés, analysés sur la base du traitement randomisé).
- Analyses de sensibilité de l'efficacité : population ITT modifiée mITT (tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement).

Références	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. <i>N Engl J Med</i>. 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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. <i>Lancet Haematol</i>. 2021 May;8(5):e323-e333.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> – Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude, analysés selon le médicament reçu. <p>Principaux amendements au protocole</p> <p>Un résumé chronologique des versions du protocole et des dates de réalisation des analyses est présenté en annexe 1.</p> <p>Amendement 1 du 09 novembre 2016 : principaux changements</p> <ul style="list-style-type: none"> – Clarification et révision des critères d'inclusion et de non-inclusion relatifs aux CVOs dans les 12 mois précédant la participation à l'étude. <p>Amendement 2 du 19 janvier 2017 : principaux changements</p> <ul style="list-style-type: none"> – Justification apportée concernant l'utilisation du placebo comme comparateur. <p>Amendement 3 du 17 septembre 2017 : principaux changements</p> <ul style="list-style-type: none"> – Interdiction d'initier l'hydroxyurée pendant l'étude. – Modification de l'analyse du groupe 1 pour permettre l'inclusion supplémentaire de patients du groupe 2 si des informations supplémentaires étaient nécessaires pour informer la sélection de la dose et/ou d'autres modifications. – Augmentation de la taille de l'échantillon du groupe 2 à environ 180 patients. – Abaissement du critère d'inclusion de l'Hb à 5,5 g/dL. – Suppression du critère d'inclusion concernant le pourcentage absolu de réticulocytes et le pourcentage de réticulocytes. – Exclusion de l'utilisation d'érythropoïétine ou d'autres facteurs de croissance hématopoïétique dans les 28 jours précédant J1 ou du besoin anticipé de tels agents pendant l'étude. – Révision des critères d'admissibilité afin d'exclure les patients ayant reçu une transfusion de RBC dans les 60 jours précédant J1. – Ajout de la L-glutamine aux médicaments concomitants autorisés. <p>Amendement 4 du 03 janvier 2019 (après les 2 AI) : principaux changements</p> <ul style="list-style-type: none"> – Modification du plan d'analyse spécifié dans le protocole pour s'aligner sur le SAP modifié (version 5), avec notamment : <ul style="list-style-type: none"> • Modification de la population de l'analyse principale : patients du groupe 1+2, au lieu des patients du groupe 2+3. Ainsi, les patients du groupe 3 ne sont désormais plus utilisés dans l'analyse principale, et les patients du groupe 2 pour lesquels l'aveugle a été levé au cours d'une AI peuvent être inclus dans l'analyse principale. • Adaptation du seuil de significativité pour l'analyse principale pour prendre en compte le risque alpha consommé par les 2 AIs

Références	<p>Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Aug 8;381(6):509-519.</p> <p>Howard J, Ataga KI, Brown RC, 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. <i>Lancet Haematol.</i> 2021 May;8(5):e323-e333.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> – Révision des objectifs de l'étude afin de clarifier et d'indiquer plus précisément les critères de jugement primaires, secondaires et exploratoires mesurés. <ul style="list-style-type: none"> • Objectif principal modifié de « amélioration de l'anémie » à « amélioration des taux d'Hb » – Mise à jour des critères d'évaluation de l'étude et des analyses de l'efficacité. <ul style="list-style-type: none"> • Modification de l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés et des critères exploratoires • Modification de la définition du critère principal « taux de répondeur » : de « augmentation de l'Hb entre l'inclusion et la valeur à la semaine 24 > 1 g/dL » à « augmentation de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne entre les semaines 20 et 24 > 1 g/dL »

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 274 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT).

La disposition des patients est présentée dans le Tableau 1.

Au total, 72,6 % (n=199/274) des patients ont été au terme des 72 semaines de l'étude. Dans le groupe voxelotor 1 500 mg, parmi les 30,0 % (n=27/90) de patients ayant arrêté prématurément l'étude, les raisons les plus fréquentes ont été les événements indésirables (12,2 %), le retrait du consentement (6,7%) et la non-observance au traitement (5,6%).

La durée moyenne du suivi était d'environ 61 semaines (59,5 dans le groupe voxelotor 1 500 mg).

Tableau 1. Disposition des patients de l'étude HOPE – Données (population ITT)

	Placebo	Voxelotor 900 mg	Voxelotor 1 500 mg	Total
Patients randomisés (population ITT), N	92	92	90	274
Patients traités (mITT et population de tolérance), n (%)	91 (98,9)	92 (100,0)	88 (97,8)	271 (98,9)
Patients ayant complété l'étude ^a, n (%)	66 (71,7)	70 (76,1)	63 (70,0)	199 (72,6)
Patients ayant arrêté prématurément l'étude, n (%)	26 (28,3)	22 (23,9)	27 (30,0)	75 (27,4)
Motif principal d'arrêt de l'étude, n (%)				
Événements indésirables	6 (6,5)	6 (6,5)	11 (12,2)	23 (8,4)
Retrait de consentement	10 (10,9)	12 (13,0)	6 (6,7)	28 (10,2)

Décision du médecin	1 (1,1)	2 (2,2)	1 (1,1)	4 (1,5)
Perdu de vue	0	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (0,7)
Non observance au traitement	3 (3,3)	1 (1,1)	5 (5,6)	9 (3,3)
Grossesse	1 (1,1)	0	0	1 (0,4)
Autre	5 (5,4)	0	3 (3,3)	8 (2,9)
Traitement terminé (72 semaines)^a, n (%)	66 (71,7)	68 (73,9)	63 (70,0)	197 (71,9)
Patients ayant arrêté prématurément le traitement, n (%)	26 (28,3)	24 (26,1)	27 (30,0)	77 (28,1)
Motif principal d'arrêt du traitement, n (%)				
Evénements indésirables	7 (7,6)	8 (8,7)	11 (12,2)	26 (9,5)
Retrait de consentement	9 (9,8)	10 (10,9)	6 (6,7)	25 (9,1)
Décision du médecin	1 (1,1)	2 (2,2)	1 (1,1)	4 (1,5)
Perdu de vue	0	1 (1,1)	0	1 (0,4)
Non observance au traitement	3 (3,3)	1 (1,1)	6 (6,7)	10 (3,6)
Grossesse	1 (1,1)	0	0	1 (0,4)
Autre	5 (5,4)	2 (2,2)	3 (3,3)	10 (3,6)
Durée du suivi (semaines)				
N	92	92	90	274
Moyenne (ET)	61,1 (21,60)	63,2 (22,34)	59,5 (22,55)	61,3 (22,14)
Médiane	72,1	72,5	72,1	72,1
Min, Max	0,1 ; 87,1	4,9 ; 86,0	0,1 ; 88,6	0,1 ; 88,6

^a Comprend les patients ayant effectué la visite de fin de traitement de l'étude HOPE GBT440-031 et qui ont ensuite été inclus dans l'étude d'extension en ouvert (étude GBT440-034).

Au total, 45 patients (16,4%) ont rapporté au moins une déviation importante au protocole, plus fréquemment dans le groupe voxelotor 1 500 mg (23,3%) que dans le groupe placebo (17,4%) notamment en raison d'un événement indésirable grave non rapporté par l'investigateur dans les 24h (14,4%, n=13 versus 8,7%, n=8). La population Per-Protocole était constituée de 83,3% des patients de la population ITT pour le groupe voxelotor 1 500 mg et de 85,6% pour le groupe placebo.

Les populations d'analyses sont détaillées dans le Tableau 2. Populations de l'analyse de l'efficacité dans l'étude HOP

Tableau 2. Populations de l'analyse de l'efficacité dans l'étude HOPE

	Nombre de patients (%)			
	Placebo	Voxelotor 900 mg	Voxelotor 1500 mg	Total
Intention de traiter (ITT), N	92	92	90	274
Groupes d'analyse, n (%)				
Groupe 1 et 2a combiné	51 (55,4)	52 (56,5)	53 (58,9)	156 (56,9)
Groupe 1	21 (22,8)	20 (21,7)	21 (23,3)	62 (22,6)
Groupe 2a	30 (32,6)	32 (34,8)	32 (35,6)	94 (34,3)
Groupe 2b	41 (44,6)	40 (43,5)	37 (41,1)	118 (43,1)
Intention de traiter modifiée (mITT), n (%)	91 (98,9)	92 (100,0)	88 (97,8)	271 (98,9)

Per-Protocole, n (%)

77 (85,6)

79 (85,9)

75 (83,3)

231 (84,3)

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 3 et le Tableau 4.

Les patients étaient âgés en moyenne de 28±11,6 ans. Il s'agissait majoritairement de femmes (58,0%), de type africain ou afro-américain (66,8%).

Le génotype de la drépanocytose était majoritairement SS (75,2%) ou Sβ0 (15,3%). Le taux moyen d'Hb à l'inclusion était de 8,6±1,10 g/dL, avec 7,8% (n=7/90) des patients du groupe voxelotor 1 500 mg et 7,6% (n=7/92) des patients du groupe placebo qui avaient une Hb < 7 g/dL.

Concernant les facteurs de stratification de la randomisation :

- 65,3% des patients recevaient l'hydroxyurée à l'inclusion,
- 20,4% des patients provenaient d'Europe, 38,3% d'Amérique du Nord et 41,2% d'une autre zone géographique,
- 83,2% des patients étaient âgés de 18 ans et plus.

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes voxelotor 1 500 mg et placebo en notant néanmoins davantage de patients ayant un antécédent de syndrome thoracique aigu dans l'année précédant l'inclusion dans le groupe voxelotor 1 500 mg en comparaison au placebo.

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude HOPE

	Placebo (N = 92)	Voxelotor 900 mg (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 90)	Total (N = 274)
Age (années)				
Moyenne (ET)	28 (11,5)	28 (11,8)	27 (11,7)	28 (11,6)
Médiane	28	24	24	24
Min ; Max	12 ; 64	12 ; 59	12 ; 59	12 ; 64
Groupe d'âge				
12 à < 18 ans	17 (18,5)	15 (16,3)	14 (15,6)	46 (16,8)
18 ans et plus	75 (81,5)	77 (83,7)	76 (84,4)	228 (83,2)
Sexe				
Homme	42 (45,7)	41 (44,6)	32 (35,6)	115 (42,0)
Femme	50 (54,3)	51 (55,4)	58 (64,4)	159 (58,0)
Génotype				
HbSS	74 (80,4)	71 (77,2)	61 (67,8)	206 (75,2)
HbSC	2 (2,2)	2 (2,2)	3 (3,3)	7 (2,6)
HbSβ0thalassémie	11 (12,0)	13 (14,1)	18 (20,0)	42 (15,3)
HbSβ+thalassémie	3 (3,3)	2 (2,2)	7 (7,8)	12 (4,4)
Autre	2 (2,2)	4 (4,3)	1 (1,1)	7 (2,6)
Patients traités par hydroxyurée à l'inclusion, n (%)				
Population globale	58 (63,0)	63 (68,5)	58 (64,4)	179 (65,3)
Patients âgés de 12 à < 18 ans	13 (76,5)	13 (86,7)	12 (85,7)	38 (82,6)

Patients âgés de ≥ 18 ans	44 (59,5)	50 (64,9)	45 (60,8)	139 (61,8)
Nombre de CVOs (dans les 12 mois précédant la sélection)				
1	39 (42,4)	41 (44,6)	35 (38,9)	115 (42,0)
≥ 2	53 (57,6)	51 (55,4)	55 (61,1)	159 (58,0)
Moyenne (ET)	2,5 (1,88)	2,5 (2,13)	2,5 (1,90)	2,5 (1,97)
Médiane	2,0	2,0	2,0	2,0
Min, Max	1, 10	1, 10	1, 10	1, 10
Nombre de STA (dans les 12 mois précédant la sélection)				
0	89 (96,7)	82 (89,1)	80 (88,9)	251 (91,6)
1	2 (2,2)	8 (8,7)	9 (10,0)	19 (6,9)
2 ou 3	1 (1,1)	2 (2,2)	1 (1,1)	4 (1,5)

Tableau 4. Valeurs de laboratoire à l'inclusion dans l'étude HOPE (population ITT)

	Placebo (N = 92)	Voxelotor 900 mg (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 90)
Hb (g/dL), N	92	92	90
Moyenne (ET)	8,6 (1,06)	8,3 (1,08)	8,6 (1,10)
Médiane	8,6	8,3	8,7
Min, Max	6,1 ; 10,5	5,9 ; 10,8	5,9 ; 10,8
% de réticulocyte, N	92	92	90
Moyenne (ET)	11,0 (4,85)	11,7 (5,35)	10,5 (4,97)
Médiane	10,9	11,5	9,6
Min, Max	2,4 ; 24,9	2,9 ; 23,6	3,1 ; 24,9
Numération absolue des réticulocytes (10⁹/L), N	92	92	90
Moyenne (ET)	318,3 (130,27)	322,1 (141,68)	299,0 (123,44)
Médiane	312,5	326,0	290,3
Min, Max	89,5 ; 636,5	92,0 ; 671,5	60,0 ; 705,0
Bilirubine indirecte (µmol/L), N	86	89	87
Moyenne (ET)	50,3 (43,19)	44,2 (34,16)	45,3 (44,29)
Médiane	34,2	31,5	28,4
Min, Max	5,7 ; 259,1	7,2 ; 172,6	9,0 ; 262,1
Lactate Déshydrogénase (U/L), N	88	90	90
Moyenne (ET)	439,2 (188,70)	432,9 (179,06)	385,1 (150,61)
Médiane	393,8	391,8	340,8
Min, Max	161,5 ; 1151,0	179,5 ; 1210,0	185,5 ; 865,0
HbF (%), N	77	75	73
Moyenne (ET)	10,4 (10,96)	9,9 (7,47)	9,3 (6,29)
Médiane	7,4	8,6	8,3

Min, Max

1,2 ; 86,4

0,3 ; 30,7

0,3 ; 28,8

Tableau 5. Antécédents de complications liées à la drépanocytose lors de la sélection (population ITT) (source : rapport d'étude HOPE, table 17)

	Placebo (N = 92)	Voxelotor 900 mg (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 90)	Total (N=274)
Ictère scléral	51 (55,4)	50 (54,3)	49 (54,4)	150 (54,7)
Cholécystectomie	34 (37,0)	27 (29,3)	35 (38,9)	96 (35,0)
Syndrome thoracique aigu	23 (25,0)	35 (38,0)	28 (31,1)	86 (31,4)
Priapisme (patients masculins uniquement)	7/42 (16,7)	10/41 (24,4)	8/32 (25,0)	25/115 (21,7)
Ostéonécrose	15 (16,3)	12 (13,0)	16 (17,8)	43 (15,7)
Ulcères des jambes	10 (10,9)	13 (14,1)	10 (11,1)	33 (12,0)
Séquestration splénique	11 (12,0)	6 (6,5)	10 (11,1)	27 (9,9)
Dactylite	8 (8,7)	6 (6,5)	5 (5,6)	19 (6,9)
Hématurie	7 (7,6)	4 (4,3)	6 (6,7)	17 (6,2)
Rétinopathie	7 (7,6)	5 (5,4)	3 (3,3)	15 (5,5)
Dysfonctionnement rénal	2 (2,2)	7 (7,6)	3 (3,3)	12 (4,4)
Accident vasculaire cérébral	6 (6,5)	4 (4,3)	2 (2,2)	12 (4,4)
Septicémie	0	6 (6,5)	3 (3,3)	9 (3,3)
Hypertension pulmonaire	0	3 (3,3)	4 (4,4)	7 (2,6)
Séquestration hépatique	1 (1,1)	4 (4,3)	0	5 (1,8)

Note : Ce tableau comprend les antécédents de complications liées à la drépanocytose, y compris les épisodes en cours lors du dépistage.

→ Traitements concomitants

Tous les patients recevaient au moins un traitement concomitant à celui de l'étude¹⁵. Les plus fréquemment utilisés étaient :

- L'acide folique : 84,1% des patients du groupe voxelotor 1 500 mg versus 90,1% dans le groupe placebo,
- Le paracétamol : 70,5% versus 82,4%,
- L'hydroxyurée : 67,0% versus 69,2%,
- Classe ATC acide propionique et dérivés : 68,2% versus 64,8% (dont ibuprofène 63,6% versus 57,1%),
- Classe ATC alcaloïdes d'opium naturels : 64,8% versus 65,9% (dont morphine 45,5% versus 35,2%).

→ Critères de jugement principal (population ITT)

Seuls les résultats du groupe voxelotor 1 500 mg, dosage validé par l'AMM, sont présentés ci-après.

A la semaine 24, le taux de répondeurs (augmentation de la concentration d'Hb > 1 g/dL depuis l'inclusion) a été de 51,1 % (n=46/90) dans le groupe voxelotor 1 500 mg et de 6,5 % (n=6/92) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 45,0 % (IC95% [33,4 % ; 56,7 %], p < 0,001).

¹⁵ Les médicaments concomitants étaient définis comme les médicaments pris au moment ou après le début du médicament à l'étude, y compris les médicaments commencés avant mais poursuivis en même temps que le médicament à l'étude.

Tableau 6. Critère principal de jugement : pourcentage de répondeurs à la semaine 24 (population ITT)

	Placebo (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N=90)
Augmentation >1 g/dL d'Hb depuis l'inclusion à 24 semaines, n (%)^a	6 (6,5)	46 (51,1)
Différence ajustée ^b	45,0	
IC 95% de la différence	33,4 ; 56,7	
p-value (vs placebo, test Cochran-Mantel-Haenzel)	< 0,001	

* La valeur à l'inclusion est la moyenne de toutes les valeurs de la randomisation ou avant la randomisation. Le taux d'Hb évalué dans les 8 semaines suivant une transfusion de globules rouges pour quelque raison que ce soit est imputé par le dernier taux d'Hb avant la transfusion. Les patients présentant l'un des scénarios suivants sont considérés comme des non-répondants : 1) Hb manquante à la fois aux semaines 20 et 24 ; 2) utilisation d'HU après la randomisation et avant la semaine 24 pour les patients n'ayant pas utilisé d'HU au début de l'étude ; 3) transfusion pour cause d'anémie dans les 8 semaines précédant l'évaluation de l'Hb à la semaine 24.

^a Les données présentées sont des chiffres et des pourcentages observés (non ajustés).

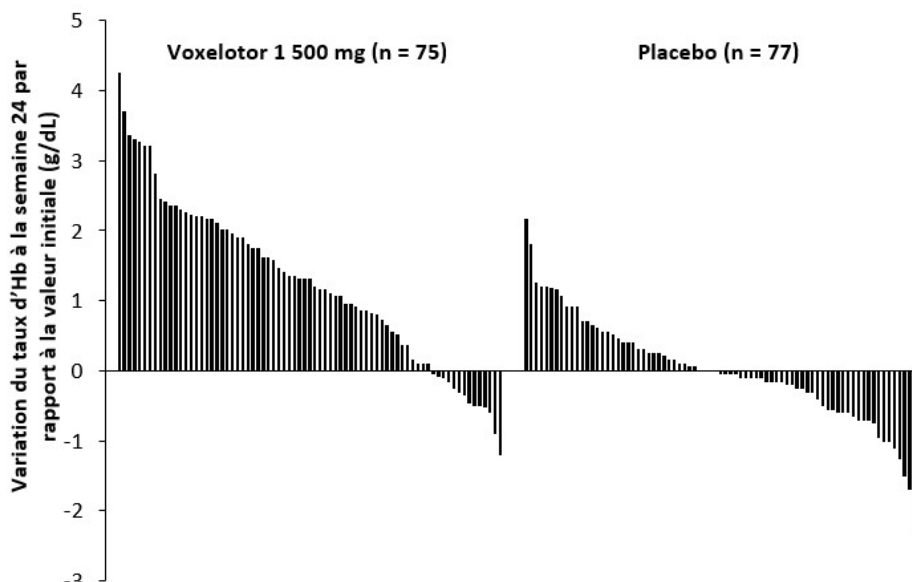
^b La différence, l'IC et la valeur de p proviennent de comparaisons ajustées sur l'utilisation de l'HU à l'inclusion, le groupe d'âge et la région géographique.

L'augmentation en moyenne de l'Hb a été maximale à partir de la semaine 2.

La figure 3 présente la distribution de la variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale chez chaque patient ayant terminé 24 semaines de traitement par le voxelotor 1 500 mg ou le placebo.

La proportion de patients avec un taux d'Hb ≥ 10 g/dL à la semaine 24 (sur la base de la moyenne des valeurs des semaines 20 et 24) était de 41,1 % dans le groupe voxelotor 1 500 mg, 19,6 % dans le groupe voxelotor 900 mg et 8,7 % dans le groupe placebo.

Figure 3. Variation individuelle du taux d'hémoglobine à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale chez les patients ayant terminé 24 semaines de traitement ^{a,b} (source RCP)



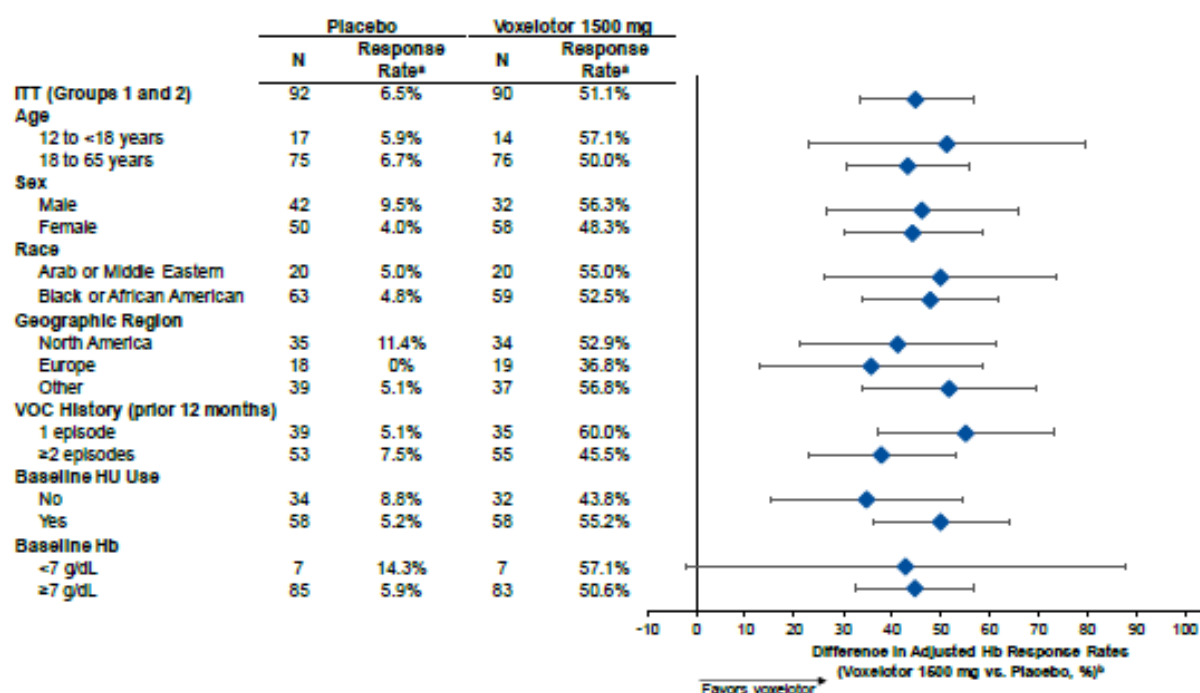
^a Environ 83 % de l'ensemble de patients randomisés ont terminé les 24 semaines de traitement. ^b Dans le système international d'unités (SI), la plage de taux d'Hb de -3 g/dL à 5 g/dL sur l'ordonnée correspond à des valeurs de -1,86 mmol/l à 3,10 mmol/L sur la base d'un facteur de conversion de 0,6206.

Analyses en sous-groupes (exploratoires)

Des résultats cohérents, en faveur du voxelotor, ont été observés dans les différents sous-groupes planifiés, notamment selon l'âge, le sexe, ou la valeur d'hémoglobine à l'inclusion.

Il manque néanmoins des tests d'interaction pour conclure à une éventuelle hétérogénéité de l'effet traitement, notamment selon les antécédents de CVO ou l'utilisation concomitante d'HU.

Figure 8: Hemoglobin Response at Week 24 by Subgroup (Voxelotor 1500 mg vs Placebo)—ITT Population



Analyses de sensibilité

Différentes analyses de sensibilité du critère de jugement principal ont été conduites, dont les résultats ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale :

- sur la population mITT et la population Per-Protocole,
- en considérant les transfusions administrées en raison d'une anémie dans les 12 semaines et non 8 semaines comme un critère de non-réponse.

Les résultats de l'analyse des données du groupe 1+2a (seconde analyse intermédiaire) et de celle du groupe 2b¹⁶ (analysé après l'analyse intermédiaire) ont également été cohérents avec ceux de l'analyse principale (différence en faveur du voxelotor 1 500 mg respectivement de 49,4% et 39,1%).

Motifs de non-réponse

Le pourcentage de non répondeurs en raison de valeurs d'Hb manquantes aux semaines 20 et 24, de l'utilisation d'HU après la randomisation ou d'une transfusion de RBC en raison d'une anémie était relativement faible et similaire entre les deux groupes de traitement.

→ Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation)

- Variation absolue de l'Hb entre la semaine 24 et l'inclusion

Une différence statistiquement significative entre les groupes voxelotor 1500 mg et placebo a été observée en termes de variation de l'hémoglobine entre la semaine 24 et l'inclusion, avec une amélioration en faveur du voxelotor 1500 mg de +1,23 g/dL (IC95% [0,86 ; 1,60 g/dL]) (p < 0,001).

¹⁶ Analyse uniquement ajustée sur l'utilisation d'HU à l'inclusion compte tenu

Tableau 7. Variation de l'hémoglobine à la semaine 24 depuis l'inclusion – population ITT

	Placebo (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 90)
Nombre de patients inclus dans le MMRM ¹⁷	91	88
N à la semaine 24	72	73
Variation moyenne des moindres carrés de l'hémoglobine à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (ES), g/dL	-0,10 (0,132)	1,13 (0,132)
IC 95% de la moyenne des moindres carrés	-0,36 ; 0,16	0,87 ; 1,39
Différence (95% CI) moyenne des moindres carrés (vs placebo), g/dL	1,23 (0,86 ; 1,60)	
P-value (vs Placebo)	< 0,001	

– Variation (en %) de la bilirubinémie non-conjuguée entre la semaine 24 et l'inclusion

Une différence statistiquement significative entre les groupes voxelotor 1500 mg et placebo a été observée en termes de variation de la bilirubine non conjuguée entre la semaine 24 et l'inclusion, avec une différence en faveur du voxelotor 1500 mg de -26,4% (IC95% [-36,1 ; -16,60]) (p < 0,001).

Tableau 8. Pourcentage de variation depuis l'inclusion à la semaine 24 de la bilirubine non conjuguée – population ITT

	Placebo (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 90)
Nombre de patients inclus dans le MMRM	85	85
N à la semaine 24	65	68
Variation moyenne des moindres carrés de la bilirubine indirecte depuis l'inclusion à la semaine 24 (ES), %	-2,8 (3,51)	-29,1 (3,46)
IC 95% de la moyenne des moindres carrés, %	-9,7; 4,1	-36,0; -22,3
Différence (IC 95%) moyenne des moindres carrés (vs placebo), %	-26,4 (-36,1; -16,6)	
P-value (vs Placebo)	< 0,001	

– Variation (en %) des réticulocytes entre la semaine 24 et l'inclusion

Une différence statistiquement significative entre les groupes voxelotor 1500 mg et placebo a été observée en termes de variation du pourcentage de réticulocytes entre la semaine 24 et l'inclusion, en faveur du voxelotor 1500 mg, de -24,8% (IC95% [-37,9 ; -11,6%]) (p < 0,001).

Tableau 9. Variation des réticulocytes entre l'inclusion à la semaine 24 – population ITT

	Placebo (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 90)
Nombre de patients inclus dans le MMRM	91	88

¹⁷ MMRM : modèle à effet mixte pour mesures répétées.

La ligne de base est la moyenne de toutes les valeurs lors de la randomisation ou avant la randomisation. Toutes les données jusqu'à la semaine 72 sont incluses dans le modèle. Le modèle MMRM inclut le traitement, la visite d'étude, l'interaction traitement/visite et l'utilisation de l'HU au départ (plus le groupe d'âge et la région pour l'analyse des groupes 1 et 2a uniquement) comme termes à effets fixes, et la valeur de départ comme covariable, et utilise une matrice de covariance non structurée pour la variabilité intra-sujet. Le résumé ne tient pas compte des évaluations de laboratoire effectuées après le début de l'utilisation de l'HU après la randomisation (pour les sujets n'ayant pas utilisé d'HU au départ), le retrait du consentement et la fin de l'étude. Les évaluations de laboratoire effectuées dans les 8 semaines suivant une transfusion de globules rouges, quelle qu'en soit la raison, ont été imputées par la dernière valeur de laboratoire avant la transfusion.

N à la semaine 24	70	73
Pourcentage de variation moyenne des moindres carrés des réticulocytes depuis l'inclusion à la semaine 24 (ES), %	6,8 (4,73)	-18,0 (4,70)
IC 95% de la moyenne des moindres carrés	-2,5 ; 16,1	-27,2 ; -8,7
Différence (IC 95%) moyenne des moindres carrés (vs placebo), %	-24,8 (-37,9 ; -11,6)	
P-value (vs placebo)	< 0,001	

– Variation (en %) de LDH entre la semaine 24 et l'inclusion

A la semaine 24, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes voxelotor 1500 mg et placebo en termes de variation de LDH depuis l'inclusion ($p=0,154$). Par conséquent, la séquence hiérarchique de tests a été interrompue.

Tableau 10. Variation depuis l'inclusion à la semaine 24 du taux de LDH – population ITT

	Placebo (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 90)
Nombre de patients inclus dans le MMRM	91	88
N à la semaine 24	70	73
Pourcentage de variation moyenne des moindres carrés de la LDH depuis l'inclusion à la semaine 24 (ES), %	4,7 (5,19)	-4,6 (3,69)
IC 95% de la moyenne des moindres carrés	-5,6 ; 14,9	-11,8 ; 2,7
Différence (IC 95%) moyenne des moindres carrés (vs placebo), %	-7,5 (-17,9 ; 2,8)	
P-value (vs placebo)	NS	

→ Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des tests

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif et ont un caractère purement exploratoire :

– Résultats à 72 semaines sur l'hémoglobine et les paramètres d'hémolyse :

Les analyses ayant porté sur 60 à 65% de la population incluse seulement, les résultats ne sont pas présentés.

– Incidence des crises vaso-occlusives (CVOs) à 72 semaines (population mITT) :

Pendant la période sous traitement, 69,3% ($n=61/90$) des patients du groupe voxelotor 1500 mg et 76,9% ($n=70/92$) du groupe placebo ont rapporté au moins 1 CVO.

Le taux d'incidence annuel ajusté de CVOs a été de 2,4 événements/an dans le groupe voxelotor 1500 mg et 2,8 événements/an dans le groupe placebo.

Le délai médian avant la première CVO était de 12,4 semaines (IC95% [9,3 ; 20,1 semaines]) dans le groupe voxelotor 1500 mg et de 11,6 semaines (IC95% [8,0 ; 18,4 semaines]) dans le groupe placebo.

– Délai jusqu'à la transfusion (population ITT)

La médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes de traitement.

Durant la période sous traitement, le pourcentage de patients n'ayant pas nécessité de transfusion de globules rouges a été similaire dans les groupes placebo et voxelotor 1500 mg (respectivement 64,1% et 64,4%), avec un nombre moyen similaire de transfusions reçues (1,1 dans les deux groupes).

L'incidence annualisée ajustée du recours aux transfusions sanguines a été de 0,720 dans le groupe placebo versus 0,835 dans le groupe voxelotor sur la durée de l'étude (« on study ») et de 0,622 versus 0,720 sous traitement (« on-treatment »).

– Utilisation d'opioïdes

Les taux d'utilisation d'opioïdes à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement : 65,6 % (59/90) des patients du groupe voxelotor 1500 mg et 59,8 % (55/92) des patients du groupe placebo. Les taux d'utilisation d'opioïdes au cours de l'étude sont restés similaires dans les 2 groupes de traitement : 76,7 % (n=69/90) versus 80,4 % (n=74/92).

– Incidence des épisodes d'anémie critique (Hb < 5,5 g/dL)

Deux patients dans chacun des groupes ont rapporté une Hb < 5,5 g/dL au cours de l'étude.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée uniquement de façon descriptive et exploratoire, notamment à l'aide du questionnaire SCDSM¹⁸ (sévérité de la maladie) et de l'échelle CGIC (évaluation de l'impression globale clinique).

A noter par ailleurs que :

- Dans le protocole initial, la qualité de vie sur l'échelle SCDSM était le 1^{er} critère secondaire de la séquence des tests hiérarchisée. Il est devenu exploratoire à la suite de l'amendement 4 du protocole. Le pourcentage de données manquantes à 24 semaines était d'environ 30%.
- L'évaluation à partir de l'échelle CGIC a été introduite assez tardivement dans l'étude, lors de l'amendement 4 soit après les 2 analyses intermédiaires. Ainsi seule une partie des patients a été évaluée pour ce critère.

Compte tenu de ces différents éléments, aucun résultat ne peut donc être retenu sur ce critère.

A titre indicatif, les données sur l'échelle SCDSM suggèrent que les patients étaient peu symptomatiques à l'inclusion (score médian : 18,6/100 dans le groupe placebo et 20,5/100 dans le groupe voxelotor 1 500 mg) et l'absence de bénéfice du voxelotor 1 500 mg par rapport au placebo à 24 semaines (variation du score moyen depuis l'inclusion de -1,8 dans les 2 groupes).

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques : étude HOPE

Exposition des patients au traitement

La durée médiane d'exposition au traitement a été similaire dans les groupes voxelotor 1500 mg et placebo (71,9 semaines).

La majorité des patients de chaque groupe de traitement n'a pas eu besoin de réduction de dose (71,6 % dans le groupe voxelotor 1500 mg et 83,5 % dans le groupe placebo) mais a connu au moins une interruption de traitement (81,8 % dans le groupe voxelotor 1500 mg et 89,0 % dans le groupe placebo).

¹⁸ *Sickle Cell Disease Severity Measure*. Echelle développée par le laboratoire. Il s'agissait de la première utilisation de cette échelle SCDSM dans une étude clinique interventionnelle contrôlée. Le score total des symptômes (TSS) est la somme des scores des 9 items, Le score total des symptômes (TSS) est la somme des scores du premier questionnaire de 9 items, allant de 0 (aucun symptôme) à 100 (symptômes les plus graves).

Tableau 11. Durée d'exposition au traitement de l'étude HOPE

	Placebo (N = 91)	Voxelotor 1500 mg (N = 88)
Durée d'exposition (semaines)		
Moyenne (ET)	59,3 (23,03)	58,3 (23,74)
Médiane	71,9	71,9
Min, Max	0,3, 76,0	4,0, 77,7
≥ 12	84 (92,3)	81 (92,0)
≥ 24	77 (84,6)	74 (84,1)
≥ 36	72 (79,1)	67 (76,1)
≥ 48	69 (75,8)	65 (73,9)
≥ 72	45 (49,5)	43 (48,9)
Adhésion au traitement (%)		
Moyenne (ET)	92,0 (11,65)	92,7 (10,61)
Médiane	96,6	97,9
Min, Max	46,9, 100,0	54,2, 100,2
75 à < 90%	14 (15,4)	10 (10,9)
≥ 90%	69 (75,8)	73 (79,3)
Fréquence des interruptions de traitement par patient		
0	10 (11,0)	16 (18,2)
1 à 9	64 (70,3)	63 (71,6)
≥ 10	17 (18,7)	9 (10,2)

Données de tolérance générale

Evénements indésirables apparus sous traitement (TEAE) non reliés à la drépanocytose

La majorité des patients de chaque groupe de traitement a présenté au moins un TEAE non relié à la drépanocytose : 90,1% dans le groupe placebo et 96,6% dans le groupe voxelotor 1 500 mg. Ceux-ci ont conduit à l'arrêt du traitement de respectivement 6,6 % (n=6/91) et 10,2 % (n=9/88) des patients.

Un événement indésirable (EI) grave a été rapporté par 25,3% des patients du groupe placebo et 28,4% des patients du groupe voxelotor 1 500 mg.

Les TEAE non reliés à la drépanocytose les plus fréquents ont été les suivants :

- **Groupe voxelotor 1500 mg : céphalées (31,8 % ; n=28/88), diarrhée (22,7 % ; n=20/88) et arthralgie (21,6 % ; n=19/88) ;**
- Groupe placebo : céphalées (25,3 % n=23/91), douleur aux extrémités (20,9 % ; n=19/91) et douleur (19,8 % ; n=18/91).

Evénements indésirables apparus sous traitement reliés à la drépanocytose

L'incidence des TEAE reliés à la drépanocytose ont été comparables dans les 2 groupes de traitement (80,2% dans le groupe placebo et 78,4% dans le groupe voxelotor 1 500 mg). La majorité des patients ont présenté des événements d'une sévérité maximale de grade ≤ 3 (n=71/73 dans le groupe placebo

et n=68/69 dans le groupe voxelotor 1 500 mg) et l'incidence des EI reliés à la drépanocytose ayant conduit à l'arrêt du traitement a été faible (2,2% versus 4,5%).

La majorité de ces EI étaient des anémies falciformes avec CVO. Une CVO a été rapportée chez 79,1% (n=72/91) des patients du groupe placebo et 76,1% (n=67/88) des patients du groupe voxelotor 1500 mg (délai médian avant la 1^{ère} crise : 11,6 semaines versus 12,4 semaines).

Un syndrome thoracique aigu (STA) est apparu avec une incidence plus élevée dans les groupes de traitement par voxelotor que dans le groupe placebo : 13,6% (n=12/88) dans le groupe voxelotor 1 500 mg et 6,6% (n=6/91) dans le groupe placebo. A noter que les antécédents d'au moins un épisode de STA dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude étaient plus fréquents dans les groupes voxelotor 1500 mg (11,1 %) que dans le groupe placebo (3,3 %). Le STA pouvant être cliniquement difficile à distinguer de la pneumonie, les TEAE du STA et de la pneumonie ont été associés : les incidences cumulées ont été de 18,2 % (n=16/88) dans le groupe voxelotor 1500 mg et de 14,3 % (n=13/91) dans le groupe placebo.

Le priapisme a été plus fréquent dans le groupe voxelotor 1 500 mg (12,9%, n=4/31 hommes) que dans le groupe placebo (2,4%, n=1/42). A noter que les antécédents de priapisme dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude étaient plus fréquents dans les groupes voxelotor 1500 mg (25,0 %) que dans le groupe placebo (16,7 %).

Seul un cas d'ostéonécrose a été rapporté au cours de l'étude, dans le groupe placebo.

EI graves

Décès

Six patients ont rapporté un total de 9 EIG ayant conduit au décès, deux patients dans chacun des 3 groupes de traitement :

- Trois des 6 patients, 1 dans chaque groupe de traitement, ont présenté une anémie drépanocytaire fatale avec crise. L'un de ces 3 patients (groupe voxelotor 1500 mg) a également présenté une crise hépatique drépanocytaire aiguë fatale et une septicémie pulmonaire.
- Parmi les 3 autres patients, 1 patient (du groupe voxelotor 1500 mg) a présenté un abcès cérébral fatal et une encéphalopathie fatale, 1 patient (du groupe voxelotor 900 mg) est décédé « d'étiologie inconnue » et 1 patient (du groupe placebo) a fait un arrêt cardiaque fatal.

Evénements indésirables graves non reliés à la drépanocytose

L'incidence des EIG non reliés à la drépanocytose a été de 25,3% dans le groupe placebo et 28,4 % dans le groupe voxelotor 1 500 mg.

Les EIG non reliés à la drépanocytose appartenant à la classe organe des « Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux » étaient plus fréquents dans le groupe voxelotor 1500 mg (6,8 % ; n=6/88) que dans le groupe placebo (2,2 % ; n=2/91). Dans le groupe voxelotor 1500 mg, ces événements comprenaient un épanchement pleural et une embolie pulmonaire (chacun chez 2 patients) et une insuffisance respiratoire aiguë et une insuffisance respiratoire (chacun chez 1 patient). L'embolie pulmonaire a entraîné l'arrêt du traitement de l'étude et l'insuffisance à l'arrêt de l'étude.

Tableau 12. Evénements indésirables graves non reliés à la drépanocytose rapportés chez ≥ 2 patients (population de tolérance)

Terme préférentiel	Nombre de patients (%)		
	Placebo (N = 91)	Voxelotor 900 mg (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 88)
Patient présentant un événement indésirable	23 (25,3)	20 (21,7)	25 (28,4)

Anémie	2 (2,2)	3 (3,3)	0
Pyrexie	3 (3,3)	3 (3,3)	2 (2,3)
Epanchement pleural	0	0	2 (2,3)
Embolie pulmonaire	1 (1,1)	0	2 (2,3)
Paludisme	0	3 (3,3)	1 (1,1)
Gastrite	0	2 (2,2)	0
Douleur thoracique musculo-squeletique	1 (1,1)	2 (2,2)	0

Evénements indésirables graves reliés à la drépanocytose

L'incidence des EIG reliés à la drépanocytose a été comparable dans les deux groupes de traitement et variait de 52,2 % à 52,7 %. L'anémie drépanocytaire avec crise était l'EIG le plus fréquent dans chaque groupe de traitement (> 50% des patients).

Un patient du groupe placebo a eu un EIG de grade 4 relié à l'anémie falciforme qui n'a pas conduit à l'arrêt de l'étude.

Tableau 13. Evénements indésirables graves reliés à la drépanocytose (population de tolérance)

Terme préférentiel	Nombre (%) de patients		
	Placebo (N = 91)	Voxelotor 900 mg (N = 92)	Voxelotor 1500 mg (N = 88)
Patient présentant un événement indésirable	48 (52,7)	48 (52,2)	46 (52,3)
Drépanocytose avec crise	46 (50,5)	45 (48,9)	45 (51,1)
Priapisme (hommes uniquement)	0/42	1/41 (2,4)	0/31
Ostéonécrose	1 (1,1)	0	0
Syndrome thoracique aigu ou pneumonie	12 (13,2)	11 (12,0)	13 (14,8)
Syndrome thoracique aigu	6 (6,6)	8 (8,7)	11 (12,5)
Pneumonie	7 (7,7)	3 (3,3)	4 (4,5)

Réactions d'hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité sous traitement a été rapportée chez 1 patient de chaque groupe.

Le patient du groupe voxelotor 1500 mg a présenté plusieurs événements d'hypersensibilité médicamenteuse qui ont finalement conduit à l'arrêt du traitement (symptômes disparus à l'arrêt et réapparus à la réintroduction du traitement). Initialement considérée comme de grade 2 et sans gravité, l'éruption a progressé en gravité (grade 3). Les symptômes comprenaient un gonflement du visage, une urticaire et un essoufflement, et un hémogramme complet a révélé une neutropénie et une éosinophilie.

EI ayant conduit à l'arrêt du traitement

L'incidence des TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 12,5 % (n=11/88) dans le groupe voxelotor 1500 mg et de 7,7 % (n=7/91) dans le groupe placebo. Au total, 10 patients (4 patients dans le groupe voxelotor 1500 mg, 3 patients dans le groupe voxelotor 900 mg et 3 patients dans le groupe placebo) ont présenté des TEAE multiples ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude.

Les TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement chez plus d'un patient dans l'ensemble des groupes de traitement ont été :

- La drépanocytose avec crise (3 patients dans le groupe voxelotor 1500 mg et 2 patients dans chacun des groupes voxelotor 900 mg et placebo),
- Les nausées (1 patient dans le groupe voxelotor 1500 mg et 2 patients dans le groupe placebo),
- L'anémie (2 patients dans le groupe voxelotor 900 mg),
- Les douleurs abdominales (1 patient dans chacun des groupes voxelotor 900 et 1500 mg)
- La diarrhée (1 patient dans chacun des groupes voxelotor 900-mg et placebo).

Données issues de l'étude de suivi 034

L'étude GBT440-034 est une étude d'extension ouverte en cours pour les patients ayant terminé 72 semaines de traitement dans l'étude HOPE. Tous les patients ayant participé à l'étude GBT440-034, quel que soit le traitement reçu dans l'étude HOPE (c'est-à-dire voxelotor 1500 mg, voxelotor 900 mg ou placebo), y sont traités par voxelotor 1500 mg une fois par jour.

Les données d'une analyse intermédiaire au 31 décembre 2020 ont été fournies. Sur les 199 patients qui ont terminé l'étude GBT440-031, 179 (90 %) ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert GBT440-034 et 178 ont été traités par voxelotor 1500 mg. A cette date, 43,8 % (n=78/178) des patients avaient terminé les 72 semaines de traitement, pour une durée d'exposition combinée de ≥ 144 semaines toutes doses confondues.

À la date de clôture des données, 87 adultes et 22 adolescents avaient une exposition cumulée à la dose validée de 1 500 mg d'au moins 72 semaines et 52 d'au moins 144 semaines, et 100 patients étaient toujours dans l'étude en cours.

Le profil de tolérance est apparu similaire à celui observé dans la phase initiale.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de OXBRYTA (DCI) (version 0.4 du 13 décembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Sans objet
Risques importants potentiels	– Sans objet
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Sécurité pendant la grossesse et l'allaitement – Sécurité chez les patients drépanocytaires en insuffisance rénale terminale requérant une dialyse – Sécurité à long terme – Potentiel d'interaction médicamenteuse entre le voxelotor et les substrats OATP1B1, OAT3 et MATE1, et potentiel d'interaction médicamenteuse entre le voxelotor et les substrats CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 – Sécurité chez les patients immunodéprimés (y compris les patients atteints du VIH)

7.3.3 Données issues des PSUR

OXBRYTA (voxelotor) est autorisé aux Etats-Unis depuis le 25 novembre 2019 dans le traitement de la drépanocytose chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus.

Le laboratoire a présenté les données de pharmacovigilance issues du huitième rapport périodique trimestriel de pharmacovigilance, (*Periodic Adverse Drug Experiences Report - PADER*) couvrant la période du 25 août 2021 au 24 novembre 2021.

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1175 déclarations ont été soumises auprès de la FDA dans les 15 jours suivants la survenue des événements dont 1174 déclarations évaluables : 462 déclarations initiales et 712 déclarations de suivis d'événements précédemment soumis. Les 1174 déclarations ont concerné 762 patients.

Au total, 3 559 effets indésirables ont été rapportés, en majorité dans les classes de système-organe (SOC) MedDRA suivantes :

- Affections hématologiques et du système lymphatique (1302 événements),
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (481 événements),
- Affections gastro-intestinales (406 événements),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (322 événements),
- Actes médicaux et chirurgicaux (174 événements),
- Affections du système nerveux (141 événements),
- Infections et infestations (135 événements),
- Investigations (131 événements).

Dans l'ensemble des rapports PADER, les événements d'issue fatale étaient rares (23 patients). Aucun décès n'a été considéré comme étant relié à OXBRYTA (voxelotor).

L'événement grave et inattendu le plus fréquemment rapporté était une anémie falciforme avec crise. L'expérience post-commercialisation n'a pas permis d'identifier de nouveaux signaux de sécurité justifiant une modification de l'information sur le produit.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées (31,8 %), diarrhée (22,7 %) et douleur abdominale (22,7 %). Les effets indésirables graves sont : céphalées (1,1 %) et hypersensibilité médicamenteuse (1,1 %). Un arrêt définitif du traitement en raison d'un effet indésirable est survenu chez 2,3 % des patients.

Des modifications de la posologie (réduction de dose ou interruption du traitement) en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 13,6 % des patients recevant le voxelotor dans l'étude pivot. Les effets indésirables nécessitant une modification de la posologie étaient : rash (4,5 %), diarrhée (3,4 %), céphalées (2,3 %), nausées (2,3 %), douleur abdominale (1,1 %) et hypersensibilité médicamenteuse (1,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus chez les patients traités par le voxelotor 1 500 mg pendant une étude pivot de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo de 72 semaines (n = 88).

Les effets indésirables rapportés avec le voxelotor sont présentés par classe de systèmes d'organes et terme préférentiel. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes (SOC), les effets indésirables

sont présentés par catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 14. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables ^a	Catégorie de fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleur abdominale ^b Nausées	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^c	Très fréquent

a. Les effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 du NCI, à l'exception des effets indésirables de grade 3 suivants : diarrhée (n = 1), nausées (n = 1), rash (n = 1), rash généralisé (n = 3) et hypersensibilité (n = 1).

b. Le terme « douleur abdominale » incluait : douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.

c. Le terme « rash » incluait : rash, urticaire, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash prurigineux et rash papuleux

Description de certains effets indésirables

Affections gastro-intestinales (GI)

Dans l'étude pivot de phase III, les effets indésirables GI les plus fréquemment rapportés étaient : diarrhée, douleur abdominale, nausées accompagnées de diarrhée et nausées dose-dépendantes. Dans la majorité des cas, les événements GI rapportés étaient de grade 1 ou 2, ont été gérables sans qu'il soit nécessaire de réduire la dose, d'interrompre ou d'arrêter le traitement et se sont résolus avec la poursuite du traitement. Des effets indésirables GI entraînant des réductions de dose sont survenus chez 4,5 % des patients. La diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquent, rapporté chez respectivement 22,7 % et 11,0 % des patients des groupes voxelotor 1 500 mg et placebo. Un cas de diarrhée de grade 3 (1,1 %) a été rapporté. Un effet indésirable grave de nausées entraînant une hospitalisation est survenu chez un patient (1,1 %) du groupe voxelotor 1 500 mg.

Hypersensibilité médicamenteuse

Dans l'étude pivot de phase III, un patient (1,1 %) a présenté une hypersensibilité médicamenteuse au 40e jour de l'étude. Les symptômes observés comprenaient : rash morbiliforme généralisé, urticaire, essoufflement léger, œdème léger du visage, pyrexie, céphalées et diarrhée. Une éosinophilie a été constatée. Les symptômes ont régressé après l'interruption du traitement par le voxelotor et une récurrence a été observée après la reprise du traitement par le voxelotor. L'événement s'est résolu avec un traitement par antihistaminique et corticoïdes oraux.

Rash

Dans l'étude pivot de phase III, un rash a été rapporté chez respectivement 14,8 % et 11,0 % des patients des groupes voxelotor 1 500 mg et placebo. Dans la majorité des cas, les épisodes de rash étaient similaires en termes d'aspect (compatible avec une éruption médicamenteuse maculo-papuleuse) et de répartition, n'étaient pas accompagnés de symptômes extra-cutanés et ont été cliniquement gérables avec ou sans traitement incluant des antihistaminiques oraux ou des dermocorticoïdes.

L'analyse exposition-réponse n'a pas révélé de relation statistiquement significative entre la dose ou l'exposition et la réponse.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans traités par le voxelotor dans les études cliniques était comparable à celui observé chez les patients adultes ».

7.4 Données d'utilisation : données issues de l'ATU de cohorte

Une ATU de cohorte a été octroyée au voxelotor le 30 juin 2021 (débutée le 13 septembre 2021) dans le « **traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints de drépanocytose qui sont insuffisamment améliorés sous l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou présentant une intolérance à l'HU/HC. VOXELOTOR peut être administré seul ou en association avec l'hydroxyurée** ».

Le laboratoire a déposé le premier rapport périodique de synthèse semestriel (soumis à l'ANSM le 13 mai).

Caractéristiques des patients inclus dans l'ATU de cohorte

Au 13 mars 2022, 56 patients (22 hommes et 34 femmes) ont été inclus dans l'ATU de cohorte dans 12 centres, dont 12 qui avaient précédemment reçu le traitement dans le cadre d'une ATU nominative.

Pendant la période couverte par ce rapport :

- 55 des 56 patients inclus ont été traités par voxelotor,
- 4 des 55 patients traités ont interrompu le traitement par voxelotor : 3 en raison d'un événement indésirable (EI), 1 en raison d'un EI et d'un manque d'efficacité.

Au moment de la demande d'accès au traitement :

- Les taux moyens d'hémoglobine étaient de :
 - 7,83 g/dL (médiane : 7,9 g/dl ; min : 6,2 g/dl ; max : 9,6 g/dl) chez les 12 patients déjà traités par voxelotor dans le cadre de l'ATU nominative,
 - 7,21 g/dL (médiane 6,85 g/dl ; min : 5,4 g/dl ; max : 10,9 g/dl) chez les patients naïfs de voxelotor (donnée renseignée pour n=33/44 patients),
- Le nombre moyen de CVOs au cours des 12 derniers mois était de 1,4 (min : 0 ; max 8) ;
- 54 patients (96%) présentaient des symptômes de fatigue, 43 (77%) un essoufflement et 28 (50%) des douleurs ;
- Des antécédents de complications liées à la drépanocytose ont été rapportés chez 16 patients (29%), notamment tachycardie fonctionnelle, ulcères de jambe et rétinopathies.

S'agissant des antécédents de traitement :

- 29 patients (52%) avaient été précédemment traités par hydroxyurée mais avaient rapporté des problèmes de tolérance ou d'efficacité insuffisante ;
- 16 patients (29%) avaient arrêté leur traitement par HU, 2 patients leur traitement par L-Glutamine et 4 patients leur traitement par Crizanlizumab ;
- 28 patients (50%) avaient reçu au moins une transfusion sanguine au cours des 12 derniers mois. Une allo-immunisation érythrocytaire avait été rapportée pour 13 des 38 patients (34%) pour lesquels l'information avait été complétée.

Données sur l'efficacité du voxelotor dans la cohorte

Compte tenu du nombre important de données manquantes, notamment à plus long terme, celles-ci ne seront pas détaillées.

En effet, à la date du rapport (13 mars 2022), les données disponibles reposaient sur :

- 24 fiches d'initiation de traitement (soit 44% des fiches attendues) ;
- 19 fiches de suivi à 2 semaines de traitement (soit 36% des fiches attendues) ;
- 16 fiches de suivi à 1 mois de traitement (soit 36% des fiches attendues) ;
- 11 fiches de suivi à 2 mois (soit 46% des fiches attendues et 20% des patients inclus),
- 5 fiches de suivi à 3 mois (soit 36% des fiches attendues et 9% des patients inclus).

Suivi de pharmacovigilance dans l'ATU de cohorte

Dix-sept cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période couverte par ce rapport :

- Un total de 30 EI, dont 24 EI non graves incluant aggravation de l'état clinique, douleur abdominale, diarrhée, fatigue et céphalée,
- 5 cas graves, pour un total de 6 EI graves inattendus : anémie arégénérative sévère, fracture de la hanche, hospitalisation, chirurgie, DRESS syndrome, éruption cutanée toxique. Aucun EI grave attendu n'a été signalé ni aucun cas fatal ;
- 3 patients ont arrêté définitivement le voxelotor en raison d'un EI : 1 cas de DRESS syndrome, 1 cas d'éruption cutanée toxique, 1 cas de troubles gastro-intestinaux ;
- 4 cas ont conduit à l'arrêt temporaire du voxelotor.

7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'OBRYTA (voxelotor) comprimés dans le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients âgés de 12 ans et plus, atteints de drépanocytose repose essentiellement sur les résultats d'une étude de phase III (HOPE), multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo.

Pour rappel, le laboratoire sollicite l'inscription du voxelotor uniquement dans un périmètre restreint de l'indication, à savoir dans le traitement de l'anémie hémolytique **sévère**.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude HOPE, 274 patients ont été randomisés pour recevoir voxelotor 1 500 mg (N = 90), voxelotor 900 mg (N = 92) ou le placebo (N = 92), en une administration orale quotidienne, en plus des traitements habituels qui pouvaient inclure l'hydroxyurée, les antalgiques, la L-glutamine et les transfusions sanguines.

Les patients inclus devaient avoir entre 12 et 65 ans, avoir un taux d'Hb à l'inclusion $\geq 5,5$ g/dL et $\leq 10,5$ g/dL, et avoir présenté 1 à 10 crises vaso-occlusives (CVO) au cours des 12 mois précédant l'inclusion.

Les patients recevant des doses stables d'hydroxyurée depuis au moins 90 jours étaient autorisés à le poursuivre à dose stable pendant toute l'étude, mais son initiation en cours d'étude n'était pas autorisée. Les critères de non-inclusion incluaient notamment les transfusions régulières de globules rouges, les transfusions au cours des 60 jours précédents et l'administration d'érythropoïétine au cours des 28 jours précédant l'inclusion.

L'âge médian des patients inclus était de 24 ans, avec 46 patients (17 %) pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans (dont 14 dans le groupe voxelotor 1 500 mg et 17 dans le groupe placebo). Le

génotype de la drépanocytose était majoritairement SS (75,2%) ou Sβ0 (15,3%). Le taux moyen d'Hb à l'inclusion était de 8,6 g/dL, avec 7,8% (n=7/90) des patients du groupe voxelotor 1 500 mg et 7,6% (n=7/92) des patients du groupe placebo qui présentaient une Hb < 7 g/dL. Environ 42 % des patients de chaque groupe avaient présenté 1 seul épisode de CVO au cours des 12 mois précédant l'inclusion et 58 % 2 à 10 épisodes. La majorité des patients (65%) recevaient un traitement par hydroxyurée à l'inclusion.

Environ 30% des patients du groupe voxelotor 1 500 mg et du groupe placebo ont arrêté prématurément l'étude. Les principales raisons étaient un événement indésirable dans le groupe voxelotor 1 500 mg (12,2% versus 6,5% dans le groupe placebo) et le retrait du consentement dans le groupe placebo (10,9 % versus 6,7% dans le groupe voxelotor 1 500 mg). La non-observance faisait également partie des principaux motifs d'arrêt du traitement par voxelotor 1 500 mg (6,7% des patients versus 3,3% dans le groupe placebo).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse, définie comme une augmentation > 1 g/dL de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne entre les semaines 20 et 24. A 24 semaines, il a été observé un taux de réponse plus élevé dans le groupe voxelotor 1 500 mg que dans le groupe placebo : 51,1 % (n=46/90) versus 6,5 % (n=6/92), soit une différence absolue de 45,0 % (IC95% [33,4 % ; 56,7 %], p < 0,001). L'augmentation de l'Hb maximale a été observée à partir de la semaine 2.

Des résultats cohérents, en faveur du voxelotor, ont été observés dans tous les sous-groupes planifiés.

Les résultats du critère principal de jugement ont été confortés par ceux des critères secondaires hiérarchisés, avec à 24 semaines une supériorité du voxelotor 1500 mg versus placebo en termes de variation moyenne de l'Hb depuis l'inclusion (-0,10 g/dL sous placebo et +1,13 g/dl sous voxelotor 1500 mg, soit une différence de +1,23 g/dL IC95% [0,86 ; 1,60] entre les groupes), de variation relative moyenne du taux de réticulocytes (+6,8% sous placebo et -18,0% sous voxelotor 1 500 mg, soit une différence absolue de -24,8% IC95% [-37,9 ; -11,6] entre les groupes) et de variation relative moyenne de la bilirubine non conjuguée (-2,8% sous placebo et -29,1% sous voxelotor 1 500 mg, soit une différence absolue de -26,4% IC95% [-36,1 ; 16,6] entre les groupes). La supériorité du voxelotor 1 500 mg n'ayant néanmoins pas été démontrée en termes de variation de la LDH, la séquence hiérarchique des tests a été interrompue.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée uniquement de manière descriptive et à titre exploratoire, notamment à l'aide du questionnaire SCDSM (sévérité de la maladie) et de l'échelle CGIC (évaluation de l'impression globale clinique). Le pourcentage de données manquantes à 24 semaines était d'environ 30% pour le questionnaire SCDSM, et seule une partie des patients a été évaluée à partir de l'échelle CGIC qui a été introduite assez tardivement dans l'étude (lors de l'amendement 4, après les 2 analyses intermédiaires). Compte tenu de ces éléments, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

→ Tolérance

Le PGR ne mentionne aucun « risque important identifié » ni « risque important potentiel ».

Dans l'étude HOPE, la durée médiane d'exposition au traitement a été similaire dans les groupes voxelotor 1500 mg et placebo (71,9 semaines). Au total, 30,0% (n=24/90) des patients du groupe voxelotor 1 500 mg n'ont pas été au terme des 72 semaines de l'étude (tous étaient âgés de > 18 ans), le plus souvent en raison d'un événement indésirable (12,2 %), d'un retrait de consentement (6,7%) ou de la non-observance au traitement (5,6%).

Dans cette étude, les EI « non liés à la drépanocytose » les plus fréquents dans le groupe voxelotor 1500 mg, avec une incidence plus élevée que dans le groupe placebo, ont été céphalées (31,8% vs 25,3%), diarrhée (22,7% vs 11%), douleurs abdominales (22,7%), nausées (19,3% vs 9,9%) et rashes

(14,8% vs 11,0%). Tous ces événements sont listés comme des effets indésirables très fréquents dans le RCP. La plupart de ces événements étaient de sévérité légère/modérée (Grade 1 et Grade 2). Trois effets indésirables graves ont été considérés comme liés au voxelotor 1 500 mg : céphalées (n=1 ; 1,1 %), hypersensibilité médicamenteuse (n=1 ; 1,1 %) et embolie pulmonaire (n=1 ; 1,1%).

Le priapisme a été plus fréquent dans le groupe voxelotor 1 500 mg (12,9%, n=4/31 hommes) que dans le groupe placebo (2,4%, n=1/42).

Au total, 28,4% des patients sous voxelotor 1 500 mg ont bénéficié d'au moins une réduction de dose au cours de l'étude, quel que soit le motif. Des modifications de la posologie (réduction de dose ou interruption du traitement) en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 13,6 % des patients recevant le voxelotor. Les effets indésirables nécessitant une modification de la posologie étaient : rash (4,5 %), diarrhée (3,4 %), céphalées (2,3 %), nausées (2,3 %), douleur abdominale (1,1 %) et hypersensibilité médicamenteuse (1,1 %).

Le profil de sécurité de voxelotor chez les adolescents était généralement comparable à celui des adultes. Dans les groupes de dose de voxelotor 1500 mg comparés au placebo, les sujets pédiatriques ont eu une incidence plus élevée d'arthralgie, et les adultes ont eu une incidence plus élevée de céphalées, de diarrhée et d'éruption cutanée. Aucun sujet ≥ 65 ans n'a été inclus dans les études sur voxelotor, ce qui est également mentionné dans le RCP.

A noter que dans le cadre de l'ATU de cohorte (55 patients traités ; données au 13/03/22), 5 cas graves ont été rapportés dont 1 cas de DRESS syndrome mettant en jeu le pronostic vital et 1 cas d'éruption cutanée toxique. Trois patients avaient arrêté définitivement le voxelotor en raison d'un EI (DRESS syndrome, éruption cutanée toxique, troubles gastro-intestinaux).

→ Discussion

Dans l'étude HOPE, le traitement par voxelotor comprimés à la dose de 1 500 mg/ jour **a montré un bénéfice en termes d'augmentation de l'Hb (dans les 2 semaines) et de réduction de l'hémolyse** en comparaison au placebo, chez des patients âgés de 12 ans et plus traités ou non par hydroxyurée. **Le profil de tolérance est notamment marqué par des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et des rashes, de gravité légère à modérée dans la grande majorité des cas. Bien que peu fréquentes (<1%), des réactions d'hypersensibilité graves ont néanmoins été observées** sous voxelotor dans l'étude HOPE. Un cas de DRESS mettant en jeu le pronostic vital a par ailleurs été rapporté dans le cadre de l'ATU de cohorte et considéré comme possiblement lié au voxelotor.

Il existe néanmoins des incertitudes liées à :

- **La validité interne de l'étude, médiocre en termes de contrôle des risques de biais. On ne peut en effet exclure que le schéma de l'étude ait été « adapté » aux observations réalisées lors de la seconde analyse intermédiaire**, compte tenu des nombreux changements substantiels apportés au protocole après avoir eu connaissance des résultats (amendement 4), et qui ont notamment concerné :
 - **La population de l'analyse principale et donc la taille de l'essai,**
 - **Les objectifs de l'étude** : l'étude avait initialement comme objectifs de démontrer une amélioration de l'anémie ainsi qu'un bénéfice sur des critères cliniques, mais à la suite de l'amendement 4, il s'agissait alors d'améliorer les taux d'hémoglobine (et non plus l'anémie) et de démontrer un bénéfice sur les paramètres biologiques de l'hémolyse.
 - **Les critères d'évaluation** :
 - **Critère de jugement principal** : initialement basé sur la seule variation randomisation-S24, sans prise en compte des valeurs à S20 ;

- **Critères de jugement secondaires** : modification de l'ensemble des critères hiérarchisés (**suppression des critères cliniques tels que symptômes de la maladie et nombre de CVO pour des critères biologiques d'hémolyse**) et des critères exploratoires ;

- La gestion de l'inflation du risque alpha, dont le contrôle ne peut être assuré du fait des modifications de la hiérarchie notamment des critères secondaires après analyses intermédiaires avec levée partielle de l'aveugle.

Au total, les résultats sur les critères secondaires ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire, et les résultats sur le critère de jugement principal sont également peu robustes, d'autant que le bénéfice observé pourrait être surestimé dans la mesure où l'étude s'est arrêtée précocement.

– **La population incluse hétérogène en termes de gravité de la maladie, et globalement peu représentative d'une population sévère :**

- la majorité des patients avait rapporté un faible nombre de crises vaso-occlusives dans l'année précédant l'inclusion (près de 40% des patients 1 seule CVO, seulement 11 à 13% au moins 5), moins de 8% des patients inclus avaient une Hb < 7 g/dL, et les patients participant régulièrement à des transfusions sanguines programmées (transfusions chroniques ou à but prophylactiques ou préventive) ne pouvaient être inclus. Ceci est conforté par les scores à l'inclusion sur l'échelle de sévérité de la maladie SCDSM qui suggèrent que les patients inclus étaient peu symptomatiques.
- la majorité des patients (90,5 %) étaient porteurs du génotype drépanocytaire HbSS ou HbS/β0-thalassémie. Les patients ayant un génotype HbS/β+thal ou HbSC, moins anémiques et moins hémolytiques, ont été peu représentés dans l'étude. On peut ainsi s'interroger sur l'intérêt de ce traitement dans cette sous-population.

– **Le choix du critère principal de jugement et l'absence de démonstration d'un bénéfice clinique :**

- Il n'est à ce jour pas formellement démontré qu'une augmentation d'Hb de 1g/dL se traduise par un bénéfice clinique, en notant que cet éventuel bénéfice pourrait dépendre des niveaux de base d'Hb et de la tolérance individuelle à l'anémie. Les articles présentés par le laboratoire concernent la valeur pronostique de l'hémoglobine sur le risque de complications cliniques^{19,20}, et non la valeur prédictive de cette diminution sur la réponse au traitement. Ces deux études ne démontrent pas que l'effet traitement sur la diminution de l'Hb est associé à un effet similaire sur le critère clinique. Ainsi, ces études ne permettent pas de conclure à la pertinence d'utilisation de ce critère biologique comme critère de substitution d'un critère clinique.
- Bien qu'une amélioration des paramètres biologiques ait été observée, **aucun bénéfice du traitement n'a été démontré sur les critères d'évaluation clinique** reflétant la sévérité de la maladie ou le bien-être des patients, notamment sur les complications à long terme de la drépanocytose (**nombre de CVOs, symptômes de la maladie, qualité de vie, recours aux transfusions sanguines et utilisation d'opioïdes**).

– **Au mécanisme d'action du voxelotor :**

- Au cours de l'évaluation de l'AMM européenne, des incertitudes ont été soulevées quant aux bénéfices cliniques attendus de l'augmentation du taux d'Hb, compte tenu du mécanisme d'action du voxelotor. Il n'était pas clair que l'augmentation de l'Hb stabilisée (l'effet

¹⁹ Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, Colby JA, Gittings K, 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;15:e0229959.

²⁰ Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, et al. Cerebro-vascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998;91:288-94.

pharmacodynamique qui explique l'augmentation de l'Hb totale observée) se traduit par une meilleure oxygénation des tissus, puisque l'Hb stabilisée par le voxelotor peut libérer l'oxygène moins facilement. Ainsi, **l'EMA mentionne dans ses rapports d'évaluation²¹ « qu'on ne sait pas encore clairement dans quelle mesure le voxelotor améliorera les symptômes cliniques et la qualité de vie à long terme, étant donné que l'action du médicament peut également réduire la capacité de l'hémoglobine à libérer de l'oxygène dans les tissus de l'organisme »²¹**. Elle précise également que ces préoccupations sont renforcées par les études in vitro et animales⁴. Aucun signal de tolérance clinique en relation avec une hypoxie tissulaire n'a néanmoins été identifié à ce jour au cours du développement clinique. Les signes éventuels d'hypoxie seront surveillés par le demandeur après la mise sur le marché.

- Une autre question qui se pose et qui n'est pas élucidée à ce jour, est celle du transfert de l'oxygène une fois la création du complexe voxelotor/hémoglobine et de la réversibilité d'action du produit à l'arrêt du traitement. En effet, les CVOs sont provoquées par la masse de globules rouges (et non d'hémoglobine). Si le traitement augmente le nombre de globules rouges mais que l'effet sur le transport d'oxygène est réversible, il y a un risque majeur de CVO en cas d'interruption temporaire du traitement. Une faible adhésion thérapeutique avec interruption temporaire d'une thérapeutique n'est pas rare chez les patients atteints de drépanocytose, notamment dans les populations d'adolescents-jeunes adultes.
- **L'homogénéité de l'effet dans les sous-groupes.** Des résultats cohérents, en faveur du voxelotor, ont été observés dans les différents sous-groupes pré-spécifiés, notamment selon l'âge, le sexe, ou la valeur d'hémoglobine à l'inclusion. Il manque néanmoins des tests d'interaction pour conclure à une éventuelle hétérogénéité de l'effet traitement, notamment selon les antécédents de CVO ou l'utilisation concomitante d'HU.
- **Aux données limitées à long terme.** L'analyse principale était prévue à 24 semaines, ce qui est court pour conclure à la durabilité de l'effet sur les paramètres de l'hémolyse et l'hémoglobine. Bien que les données disponibles à 72 semaines suggèrent le maintien des taux d'Hb, elles doivent être interprétées avec prudence du fait de leur caractère exploratoire et qu'elles ne portent que sur un nombre limité de patients (60% des patients inclus). Une étude de suivi ouverte (GBT440-034) est en cours.
- **Le risque d'augmentation trop importante du taux d'hémoglobine :** un risque d'hyperviscosité sanguine et de complications associées en cas d'augmentation trop importante de l'hémoglobine ne peut être totalement exclu sous voxelotor, dans un contexte où 41,1% des patients traités à la dose de 1 500 mg/jour dans l'étude HOPE 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 (STA) et de priapisme sous voxelotor que sous placebo. A noter que 28,4% des patients sous voxelotor 1 500 mg ont bénéficié d'au moins une réduction de dose au cours de l'étude, quel que soit le motif, et que le RCP d'OXBRYTA (voxelotor) ne recommande une diminution de dose qu'en cas d'insuffisance hépatique sévère .

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance reposant essentiellement sur une étude de phase III, bien que de faible niveau de preuve et ayant inclus une population hétérogène en termes de sévérité de la maladie et peu représentative d'une population avec anémie hémolytique sévère, il est attendu un impact supplémentaire d'OXBRYTA (voxelotor) sur la morbidité des patients (augmentation de l'Hb

²¹ EMA. Oxbryta (voxelotor). An overview of Oxbryta and why it is authorised in the EU. 03/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/oxbryta-epar-medicine-overview_en.pdf

et diminution de l'hémolyse). L'impact sur la prévention des complications cliniques de la maladie et la qualité de vie n'est cependant pas démontré à ce jour.

En conséquence, OXBRYTA (voxelotor) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

7.6 Programme d'études

OXBRYTA (voxelotor) fait l'objet d'un développement clinique dans la population pédiatrique en vue du dépôt d'une demande d'extension d'indication thérapeutique chez les enfants âgés de 4 à 11 ans.

L'ensemble des études cliniques en cours, promues par le laboratoire ou par des académiques est présenté ci-après.

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
GBT440-007, (HOPEKids), Partie Bc (Phase 2a) NCT02850406	Etude en ouvert, simple dose et multidoses chez des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans atteints de drépanocytose	Date estimée fin d'étude : décembre 2022
STUDY00002483, (VoxSCAN), NCT05018728	Etude de phase 2 ouvert, simple bras, évaluant l'effet du voxelotor 1500mg par jour pendant 12 semaines sur le flux cérébral chez 10 patients pédiatriques (4-17 ans) atteints de drépanocytose	Date estimée : second semestre 2022
ESCR C006 NCT04581356	Etude pilote en ouvert, simple bras évaluant l'effet du voxelotor 1500mg par jour pendant 8 semaines sur la capacité d'exercice chez 10 patients atteints de drépanocytose âgés de 12 ans et plus	Etude terminée. Les données ont été présentées au congrès de l'ASH2021 (abstract); Le rapport final de l'étude est en cours
APHP20075, (HEMOPROVE), NCT05199766 (Hôpital Henri Mondor)	Etude de phase 2 ouvert, simple bras, évaluant l'effet du voxelotor 1500 mg par jour pendant 48 semaines sur la réduction de l'hémolyse intravasculaire chez 30 patients atteints de drépanocytose	Date estimée : fin 1er semestre 2024
GBT440-038, NCT04188509	Etude d'extension en ouvert, étude sur l'administration orale du voxelotor chez les patients pédiatriques atteints de drépanocytose ayant participé aux essais cliniques sur le voxelotor	Date estimée 2026
GBT440-034 (034OLE), NCT03573882	Etude en ouvert évaluant l'innocuité à long terme et l'effet thérapeutique de voxelotor chez les patients atteints de drépanocytose ayant terminé le traitement dans l'étude GBT440-031	Date estimée : fin 2024
GBT440-039 (Active), NCT04400487	Etude de phase 4, multicentrique, en ouvert sur l'évaluation des effets du traitement par voxelotor 1500 mg par jour pendant 24 semaines sur l'activité physique de 25 adolescents ou adultes atteints de drépanocytose	Date estimée : 1er semestre 2023
2020-0047, NCT04335721	Etude pilote monocentrique en ouvert, randomisée (1 :1) comparative vs. prise en charge standard évaluant l'intérêt du voxelotor 1500mg par jour pendant 48 semaines chez 12 patients atteints de drépanocytose et à haut risque de progression de maladie rénale chronique	Date estimée : 2ème semestre 2024
GBT440-043, NCT05228821	Etude de phase 4, multicentrique randomisée, versus placebo évaluant le voxelotor à la dose de 1500 mg par jour sur les paramètres hémodynamiques cérébraux chez 150 patients âgés entre 12 et 30 ans atteints de drépanocytose pendant 12 semaines	Date estimée : 1er semestre 2025
GBT440-044, NCT05228834	Étude de phase 4 multicentrique randomisée versus placebo évaluant voxelotor à la dose de 1500 mg par jour pendant 12 semaines sur la neurocognition chez 80 patients âgés de 8 à 18 ans atteints de drépanocytose.	Date estimée : 2ème semestre 2024

→ Études en vie réelle

Sans objet

7.6.2 Dans d'autres indications

OXBRYTA (voxelotor) fait l'objet d'un développement clinique dans la population pédiatrique chez les enfants âgés de 4 à 11 ans.

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Extension d'indication chez les enfants âgés de 4 à 11 ans		
Safety and efficacy of voxelotor in pediatric patients with sickle cell disease aged 4 to 11 years: HOPE KIDS 1	HOPE-KIDS 1 est un essai de phase 2a, ouvert, à dose unique et à doses multiples de voxelotor dans une population pédiatrique, les patients étant âgés de 4 à 17 ans et atteints de drépanocytose.	Jeremie H. Estep et al. . Accepted for publication in Pediatric Blood and Cancer IN PRESS

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de la drépanocytose nécessite un suivi régulier dans un centre de référence ou de compétences et repose essentiellement sur des mesures préventives, avec notamment le respect d'une hygiène de vie, une hydratation abondante, une supplémentation en acide folique, la prévention des infections, et sur la prise en charge de la douleur. Une minorité de patients (adultes et enfants) est atteinte d'une forme sévère de la maladie nécessitant des traitements de fond plus lourds pour traiter l'anémie et diminuer les taux d'HbS.

Le seul traitement curatif actuellement disponible est la greffe de moelle osseuse. Elle reste néanmoins très lourde et coûteuse. Elle est donc réservée aux formes les plus sévères de la maladie, notamment chez l'enfant, et reste exceptionnelle chez l'adulte. Elle est généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie^{1,2,22} mais reste exceptionnelle par manque de greffons compatibles. Selon les recommandations de consensus d'un groupe d'experts²³, les patients ayant un frère ou une sœur HLA-identique devraient être transplantés le plus tôt possible, de préférence à l'âge préscolaire. En France, une vingtaine de patients bénéficient d'une telle greffe chaque année²⁴.

Les médicaments spécifiquement autorisés dans la prise en charge de la drépanocytose le sont uniquement dans la prévention des CVOs : hydroxyurée (SIKLOS et XROMI) et crizanlizumab (ADAKVEO).

Aucun médicament n'est à ce jour autorisé spécifiquement dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients drépanocytaires. Sa prise en charge repose donc actuellement sur :

²² HAS, ANSM. Recommandations de bonnes pratiques : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf

²³ Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2017;129:1548-56.

²⁴ Dossier INSERM. Drépanocytose : la maladie génétique la plus fréquente en France. 26/10/2020. <https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>

- **Des transfusions simples ou des échanges transfusionnels**, dans le cas d'une anémie chronique symptomatique ou mal tolérée.

Les transfusions de globules rouges (GR) peuvent être utilisées à la demande (par exemple pour une anémie aiguë) ou en prophylaxie (transfusions régulières programmées). Les transfusions chroniques prophylactiques sont généralement indiquées pour le traitement de l'anémie lorsque celle-ci est associée à un risque élevé de complications graves telles qu'un AVC, un syndrome thoracique aigu (SCA) ou une CVO. Les problèmes majeurs liés à la transfusion sont la surcharge en fer, les réactions hémolytiques post-transfusionnelles et l'alloimmunisation érythrocytaire en cas de transfusions répétées. La transmission d'agents infectieux reste un risque extrêmement faible.

D'après les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015, les indications de la transfusion ou de l'échange transfusionnel sont :

- à discuter dès la présence d'un signe de gravité ;
- si le patient est déjà en programme transfusionnel au long cours ;
- anémie avec hémoglobémie inférieure à 6 g/dL mal tolérée ;
- absence de toute amélioration du syndrome thoracique aigu après 72 heures ;
- femme enceinte ou en postpartum immédiat, période postopératoire.

Selon les recommandations de bonne pratique HAS/ANSM de 2014²⁵, il n'est pas recommandé de mettre en œuvre des transfusions simples ou des échanges transfusionnels chez les patients drépanocytaires adultes dans les cas suivants :

- Anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique (Hb habituellement entre 7 et 9 g/dl) et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer le transport d'oxygène ;
- Crises douloureuses non compliquées ; infections non compliquées ; petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée ; traitement médical de l'ostéonécrose aseptique de la hanche ou de l'épaule.

Selon ces mêmes recommandations, chez l'enfant drépanocytaire les transfusions simples sont indiquées dans les cas d'anémies mal tolérées, notamment érythroblastopénie avec aggravation aiguë de l'anémie, séquestration splénique aiguë, aggravation de l'hémolyse dans un épisode douloureux ou fébrile. Les transfusions simples sont aussi proposées en cas de syndrome thoracique aigu.

– **L'hydroxyurée hors AMM :**

Selon les PNDS (Protocoles nationaux de diagnostic et de soins) de la HAS de 2014^{1,2}, l'hydroxyurée peut être proposé :

- 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.

Selon les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015³Erreur ! Signet non défini. :

- « Les indications de l'hydroxyurée concernent les patients ayant une drépanocytose homozygote SS ou une hétérozygotie composite Sβ0-thalassémie, avec un des deux critères suivant :

²⁵ Haute Autorité de Santé, Agence National de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé. Recommandations de bonnes pratiques : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. 2014 ; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf

- trois hospitalisations dans une année pour crise vaso-occlusive ;
- un syndrome thoracique aigu grave ou la récurrence d'un syndrome thoracique aigu l'hydroxyurée peut être proposée dans les anémies profondes chroniques pour lesquelles aucune cause curable n'a été trouvée.
- L'existence d'une anémie profonde chronique ne fait pas partie des indications de l'AMM, mais elle peut justifier également un traitement par l'hydroxyurée, après avoir éliminé une cause curable d'aggravation de l'anémie, d'autant plus si celle-ci est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale de la drépanocytose (rénale, cardiaque notamment).
- L'hydroxyurée diminue l'érythroïèse de façon dose dépendante, donc la réticulocytose, mais il diminue dans une proportion généralement plus élevée l'hémolyse, la résultante étant donc le plus souvent une élévation de l'hémoglobine d'1 ou 2 g/dL ».

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 Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Celui-ci a conclu que l'utilisation de l'hydroxyurée ne pouvait être recommandé dans cette indication, eu égard aux données cliniques ne permettant pas de suffisamment documenter son rapport bénéfice/risque^{26,27}.

– 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 utilisés sur avis des centres de référence et de compétence dans certaines situations hors-AMM :

- Anémie aiguë sans possibilité de recours à une transfusion, par exemple hémolyses post-transfusionnelles,
- Insuffisance rénale,
- Aggravation d'anémie chronique sans installation d'une insuffisance rénale évidente,
- Anémies chroniques, en association avec l'hydroxyurée.

Les recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte de 2015⁴ précisent que : il n'y a pas eu d'étude contrôlée sur l'érythropoïétine dans cette indication et que les indications de l'EPO au long cours sont peu nombreuses.

Place d'OXBRYTA (voxelotor) dans la stratégie thérapeutique :

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

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

²⁶ EMA. Rapport d'évaluation de l'AMM européenne (EPAR) de SIKLOS (hydroxycarbamide) du 22/07/2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/siklos-h-c-000689-ii-0047-epar-assessment-report-variation_ar.pdf

²⁷ EMA. Outcome of assessment on use of Siklos in the treatment of severe chronic anaemia in sickle cell syndrome. 23/07/2021. http://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-outcome-assessment-use-siklos-treatment-severe-chronic-anaemia-sickle-cell_en.pdf

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.

→ Dans le périmètre du remboursement :

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.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement (forme non sévère de l'anémie hémolytique) :

Ce traitement n'a pas de place dans les autres populations de l'AMM.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

9.1 Service Médical Rendu

- La drépanocytose est une maladie d'évolution très variable. Elle est associée à la survenue d'une anémie hémolytique dont les complications aiguës et chroniques dégradent fortement la qualité de vie des patients et peuvent engager le pronostic vital à terme.
- La spécialité OXBRYTA (voxelotor) est un médicament à visée symptomatique.
- Compte tenu :
 - De la démonstration peu robuste d'un bénéfice versus placebo sur les taux d'hémoglobine et certains marqueurs de l'hémolyse, sans bénéfice démontré sur des critères cliniques ou sur le recours aux transfusions, dans une population hétérogène en termes de sévérité de la maladie, co-traitée ou non par hydroxyurée,
 - Des données de tolérance disponibles, limitées au-delà de 72 semaines, et des incertitudes sur le risque d'hypoxie tissulaire à long terme, sur le risque d'hyperviscosité sanguine et de complications associées en cas d'augmentation trop importante de l'hémoglobine dans un contexte où il a été observé une incidence plus élevée de syndromes thoraciques aigus et de priapisme sous voxelotor que sous placebo, et sur le risque de CVOs en cas d'interruption temporaire du traitement,

la Commission considère que le rapport efficacité/effets indésirables d'OXBRYTA (voxelotor) est **faible uniquement en cas d'anémie hémolytique sévère**.

- Il existe une alternative thérapeutique non médicamenteuse, la transfusion de concentrés de globules rouges (transfusions simples ou échanges transfusionnels).
- En l'état actuel des connaissances, la Commission considère que (cf. rubrique 08 de l'avis) :
 - l'utilisation d'OXBRYTA (voxelotor) doit être réservée au traitement de l'anémie hémolytique sévère, en association à l'hydroxyurée ou en monothérapie,
 - ce traitement n'a pas de place dans le traitement de l'anémie hémolytique non sévère.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée au besoin partiellement couvert identifié compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité sur des critères d'évaluation biologiques (augmentation de l'hémoglobine et diminution de certains paramètres d'hémolyse, versus placebo), mais de la faible robustesse de cette démonstration,
 - de l'absence d'impact démontré sur des critères cliniques et sur la qualité de vie,
 - de l'impact supplémentaire potentiel sur le parcours de soins des patients nécessitant des apports transfusionnels réguliers compte tenu de la prise orale, si un bénéfice en matière d'épargne transfusionnelle était avéré, bien que cela ne soit pas encore le cas,

OXBRYTA (voxelotor) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OXBRYTA (voxelotor) dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus est :

- **faible uniquement** dans le traitement de l'anémie hémolytique **sévère**, en monothérapie ou en association à l'hydroxyurée ;
- **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM (forme non sévère de l'anémie hémolytique).

La Commission donne un avis :

- **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **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 à l'hydroxyurée,
- **défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres populations de l'AMM (forme non sévère de l'anémie hémolytique).

Taux de remboursement proposé : 15 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association à l'hydroxyurée

Considérant :

- La démonstration de la supériorité du voxelotor par rapport au placebo en termes de taux de réponse à 24 semaines, définie par une augmentation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dL, et de réduction de l'hémolyse, dans l'étude de phase III HOPE ayant inclus des patients peu représentatifs d'une population avec anémie hémolytique sévère co-traités ou non par hydroxyurée,
- La faible robustesse de ces résultats, compte tenu de la validité interne médiocre de l'étude en termes de contrôle des risques de biais,
- La pertinence clinique discutable du critère principal d'évaluation biologique « augmentation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dL », son utilisation comme critère de substitution en place d'un critère clinique n'étant à ce jour pas démontrée,
- L'absence de bénéfice démontré sur les complications cliniques de la maladie telles que les événements vaso-occlusifs et l'hypertension artérielle pulmonaire, sur la qualité de vie ou sur le recours aux transfusions sanguines ou aux échanges transfusionnels,
- Du profil de tolérance globalement acceptable à court terme, mais des incertitudes à plus long terme sur le risque d'hypoxie tissulaire, de même que sur le risque de complications associées à l'hyperviscosité sanguine dans un contexte où 41,1% des patients de l'étude HOPE traités par voxelotor 1 500 mg 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 sous voxelotor que sous placebo,

la commission de la Transparence considère qu'OXBRYTA (voxelotor) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de

l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose, chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, en association à l'hydroxyurée ou en monothérapie.

9.2.2 Autres populations de l'AMM

Sans objet.

9.3 Population cible

La population cible d'OXBRYTA (voxelotor) correspond aux adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de drépanocytose **présentant une anémie hémolytique sévère.**

Les données épidémiologiques disponibles pour approcher la population cible reposent sur des analyses du SNDS, de données issues de registres hospitaliers ainsi que sur les chiffres d'incidence provenant du programme de dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose.

Une étude française²⁸ publiée en 2021 et portant sur une analyse de l'EGB entre 2006 et 2016 estimait la population de patients drépanocytaires comprise entre 19 800 et 32 400 en 2016. En considérant le nombre de nouveau-nés dépistés chaque année²⁹, le nombre de patients drépanocytaires serait compris entre 22 800 et 35 400 patients en 2022.

En prenant l'hypothèse que la répartition par classe d'âge est identique entre la population drépanocytaire et la population générale française, 85% de cette population serait âgée de 12 ans et plus. **Selon cette hypothèse, le nombre de patients atteints de drépanocytose et âgés de 12 ans et plus serait compris entre 19 400 à 30 000 patients en 2022.**

Aucune étude épidémiologique française permettant d'estimer le pourcentage de patients drépanocytaires ayant une anémie hémolytique sévère n'a été retrouvée.

Malgré les limites de cette approche, le pourcentage de patients ayant une anémie hémolytique sévère a donc été approché par le pourcentage de patients présentant un taux d'Hb < 8 g/dL, définition de l'anémie sévère retenue par l'OMS³⁰. Selon les informations fournies par le laboratoire (données non publiées) issues du registre de l'hôpital Henri Mondor (Centre National de Référence de la drépanocytose), 26% des patients présentaient un taux d'Hb inférieur à 8 g/dL.

Ainsi, après extrapolation à partir de ces chiffres, la population cible d'OXBRYTA (voxelotor) pourrait être estimée entre 5 000 et 8 000 patients.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

²⁸ Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. PloS One. 2021;16:e0253986.

²⁹ Environ 500 nouveau-nés sont dépistés chaque année dans le cadre du dépistage néonatale.

³⁰ World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011. Disponible sur: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>

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.

→ Demandes de données

Eu égard aux résultats de l'étude HOPE et des questions qu'elle pose, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant en conditions réelles d'utilisation :

- les caractéristiques des patients traités par voxelotor, notamment les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs et les co-traitements,
- l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment taux d'hémoglobine et complications cliniques de la maladie) et de tolérance,
- les critères d'arrêt de traitement.

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence de la drépanocytose. L'opportunité de recourir à la base « Siclopedie » devra être investiguée.

Ces résultats sont attendus dans un délai maximal de 5 ans.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 15 mars 2022. Date d'examen : 15 juin 2022. Date d'adoption : 29 juin 2022. Date d'audition du laboratoire : 20 juillet 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques SOS GLOBI)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	OXBRYTA 500 mg, comprimés pelliculés Flacon (PEHD) - Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 302 471 5 0)
Demandeur	GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (AMM européenne) : 14 février 2022. L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 18/11/2016) ATU de cohorte accordée le 30/06/2021 (date de début le 13/09/2021 : « VOXELOTOR est indiqué pour le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints de drépanocytose qui sont insuffisamment améliorés sous l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide ou présentant une intolérance à l'hydroxyurée/l'hydroxycarbamide. VOXELOTOR peut être administré seul ou en association avec l'hydroxyurée (HU)/de l'hydroxycarbamide ») Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang, en pédiatrie ou en médecine interne Renouvellement non restreint.
Code ATC	B06AX03

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

12. Annexe : dates clés de l'étude pivotale GBT440-031

Dates	
19/10/2016	Première version du protocole
09/11/2016 (1.0)	Amendement 1 : précision de la définition crise vaso-occlusive
31/10/2016	Début des inclusions
13/12/2016	1ere visite du 1er inclus
19/01/2017 (2.1) 18/08/2017 (2.2)	Amendement 2 : version française du protocole ; justification placebo
24/02/2017	Plan Analyse Statistique version 1
17/09/2017 (3.0) 21/09/2017 (3.1)	Amendement 3 : analyse groupée des groupes 1 et 2, augmentation de l'effectif du groupe 2 (180 sujets), diminution du seuil min Hb 5,5 g/dL à inclusion, interdiction introduction hydroxyurée pendant l'étude, ...
16/02/2018	Première Analyse intermédiaire (sur données au 25/01/2018) sur groupe 1 Premier DSMB
23/01/2018	Plan Analyse Statistique version 4
03/05/2018	Randomisation du dernier inclus
14/05/2018	Seconde Analyse intermédiaire (sur données au 16/04/2018) Second DSMB
31/10/2018	Date de point de l'analyse principale « Primary 24-week analysis" (n=274) - Last subject visit (Week 24)
03/01/2019 (4.0) 13/03/2019 (4.1)	Amendement 4 : modification de la population de l'analyse principale (groupes 1 et 2 totaux), modification des objectifs et critères secondaires, ajustement risque alpha etc...
03/01/2019	Plan Analyse Statistique version 5
14/01/2019	Primary 24-week analysis (n=274) - Database snapshot
08/10/2019	Final 72-week analysis (n=274) - Last subject visit (Week 72/End Of Study)
22/11/2020	Final 72-week analysis (n=274) – Final database lock (72-week data)
29/11/2019	Approbation FDA
09/09/2020	CSR final