Hemoglobinopathie

000319

Tolérance et efficacité de voxelotor sur une période de plus de 4 ans chez les patients atteints de drépanocytose : résultats actualisés d'une étude d'extension en ouvert de l'essai de phase 3 HOPE

M. Achebe (1) ; H. Hassab (2) ; S. Al-Kindi (3) ; C. Brown (4) ; P. Telfer (5) ; B. Biemond (6) ; T. Lipato (7) ; M. Davis (4) ; S. Gray (4) ; O. Alfa Cissé (8) ; V. Gordeuk (9) ; au nom des investigateurs de l'étude 034

(1) Hematology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, États-Unis; (2) Pediatrics, Faculté de Médecine, Université d'Alexandrie, Alexandrie, Egypte; (3) Sultan Qaboos University, Sultan Qaboos University, Mascate, Oman; (4) Pfizer Inc, Pfizer Inc, San Francisco, États-Unis; (5) Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, Queen Mary University of London, London, UK; (6) Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; (7) Sickle Cell Disease, VCU Health, Richmond, États-Unis; (8) Affaires Médicales, Pfizer, Paris, France; (9) Hematology Oncology, Sickle Cell Center at the University of Illinois, Chicago, États-Unis

CONTEXTE

- La drépanocytose est une maladie héréditaire caractérisée par des complications chroniques telles qu'une anémie hémolytique, des CVO douloureuses et des lésions progressives des organes qui contribuent à une mortalité précoce[1].
- Une mutation ponctuelle du gène *HBB* provoque la formation d'HbS, qui polymérise dans des conditions désoxygénées et conduit à la formation des globules rouges falciformes[1].
- Voxelotor est un inhibiteur de la polymérisation de l'HbS, initiant une nouvelle classe thérapeutique, approuvé pour le traitement :
  - Des patients atteints de drépanocytose âgés de ≥ 4 ans aux États-Unis[2] et aux EAU, et âgés de ≥ 12 ans à Oman, au Koweït et en Arabie Saoudite[3].
  - Les patients présentant une anémie hémolytique et atteints de drépanocytose âgés de ≥ 12 ans dans l'UE et en Grande-Bretagne, en monothérapie ou en association avec l'HU[3].
- Dans l'étude HOPE de phase 3, randomisée, en double aveugle, internationale et multicentrique (NCT03036813) chez des patients âgés de 12 à 65 ans atteints de drépanocytose :
  - Le traitement par voxelotor a augmenté les taux d'hémoglobine et réduit les marqueurs cliniques d'hémolyse à la semaine 24 par rapport au placebo et a été bien toléré[4].
  - 89 % des patients du groupe voxelotor 1 500 mg ont obtenu une augmentation de l'Hb > 1,0 g/dl contre 25 % avec le placebo à tout moment jusqu'à la semaine 72 (fin du traitement), avec une réduction durable des marqueurs d'hémolyse[5].
- L'EEO de HOPE (NCT03573882), réalisée chez les patients ayant suivi 72 semaines de traitement dans l'étude HOPE, vise à évaluer les effets à long terme du traitement par voxelotor chez les adultes et les adolescents atteints de drépanocytose[6].

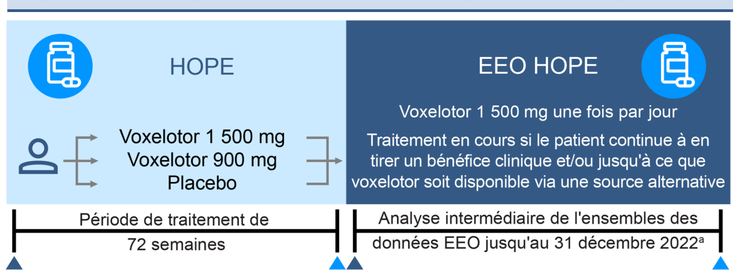
OBJECTIF

- Présenter une analyse intermédiaire actualisée de l'EEO de HOPE évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité du traitement à long terme par voxelotor 1 500 mg chez les patients atteints de drépanocytose.

MÉTHODES

- Les patients ayant terminé l'étude HOPE étaient éligibles pour participer à l'EEO afin de recevoir un traitement continu une fois par jour avec voxelotor 1 500 mg (**Figure 1**).
- L'EEO est en cours et les données sont présentées sur la base d'une analyse intermédiaire réalisée à partir de données arrêtées au 31 décembre 2022.
- Les résultats d'efficacité ont été évalués chez les patients avec des évaluations en laboratoire jusqu'à la semaine 168.
  - Les évaluations en laboratoires centralisés ont été réalisées aux États-Unis et en Europe jusqu'à la semaine 48 ; les évaluations dans des laboratoires locaux ont été réalisées pour le reste du monde tout au long de l'étude.
  - Les évaluations de base ont été définies comme étant la dernière valeur recueillie au moment ou avant la première dose dans l'EEO (y compris les valeurs de la semaine 72, de fin de traitement ou les valeurs de laboratoire de fin d'étude dans l'étude HOPE).
- Des évaluations de tolérance ont été effectuées au Jour 1, à la semaine 12, à la semaine 24, puis toutes les 24 semaines par la suite.
  - Des EI survenus pendant le traitement ont été signalés entre la première dose dans l'EEO et 28 jours après la dernière dose, indépendamment du lien avec le voxelotor.

Figure 1 : Conception de l'EEO de HOPE (NCT03573882)



EEO HOPE

Eligibilité
- Patients ayant terminé 72 semaines de traitement dans le cadre de l'étude HOPE
- Les patients qui ont retiré leur consentement, qui ont été perdus de vue dans l'étude HOPE ou qui ont nécessité une dialyse chronique ont été exclus.

Évaluations
- Changement par rapport à la référence de l'hémoglobine et des marqueurs d'hémolyse[b]
- Taux d'incidence annualisé des CVO[c]
- EI en cours de traitement jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement

[a] La durée médiane (plage) du suivi était de 126,1 (1,3–205,9) semaines.
[b] Les marqueurs cliniques d'hémolyse comprenaient la bilirubine indirecte et le taux de réticulocytes.
[c] Calculé à partir des événements signalés comme une drépanocytose avec crise ou un STA.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

- Sur 199 patients ayant terminé l'étude HOPE, 178 (89,4 %) ont été inclus et traités par voxelotor dans l'EEO (**Tableau 1**).
- Dans l'ensemble, 81/178 patients (46,5 %) ont eu 168 semaines de traitement (3,2 ans) dans l'EEO, recevant voxelotor 1 500 mg une fois par jour.
  - 52 patients avaient déjà reçu voxelotor (1 500 mg ou 900 mg) dans l'étude HOPE, et la durée combinée de l'exposition au voxelotor était ≥ 240 semaines (4,6 ans) dans les études HOPE et dans l'EEO.

Hb ET MARQUEURS D'HÉMOLYSE

- Les changements par rapport à la valeur de base pour l'hémoglobine et les marqueurs d'hémolyse (bilirubine indirecte et taux de réticulocytes) jusqu'à la semaine 168 chez les patients continuant à recevoir 1 500 mg de voxelotor ou précédemment traités par placebo dans l'étude HOPE ont indiqué un bénéfice du traitement par voxelotor dans l'EEO de HOPE.
  - Une augmentation moyenne (ET) de l'Hb de 1,1 (1,51) g/dl a été observée à la semaine 168 chez des patients préalablement traités par placebo (n=17) et ayant ensuite reçu 1 500 mg de voxelotor dans l'EEO (**Figure 2**).
  - Une augmentation moyenne (ET) de l'Hb de 0,5 (1,49) g/dl chez les patients continuant à recevoir voxelotor 1 500 mg (n=18) a traduit un maintien de la réponse jusqu'à la semaine 168 dans l'EEO.

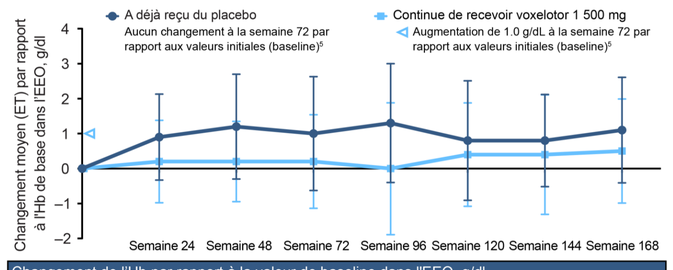
RÉSULTATS *(suite)*

Tableau 1 : Données démographiques et caractéristiques initiales des patients

	Traitement antérieur dans l'étude HOPE		
	Placebo (n=62)	Voxelotor 1 500 mg (n=58)	Ensemble des patients de l'EEO (N=178)[a]
Âge à l'inclusion dans l'EEO			
Médiane (intervalle), années	27 (13–54)	25 (13–56)	25 (13–61)
12 à 17 ans, n (%)	11 (17,7)	11 (19,0)	28 (15,7)
≥ 18 ans, n (%)	51 (82,3)	47 (81,0)	150 (84,3)
Sexe, n (%)			
Féminin	28 (45,2)	37 (63,8)	100 (56,2)
Masculin	34 (54,8)	21 (36,2)	78 (43,8)
Utilisation d'HU à la baseline, n (%)			
Oui	37 (59,7)	34 (58,6)	109 (61,2)
Caractéristiques biologiques à la baseline dans l'EEO - Moyenne (ET)			
Hb, g/dl	8,8 (1,32)	9,5 (1,61)	9,1 (1,51)
Bilirubine indirecte, µmol/l	52,2 (39,88)	30,0 (34,97)	37,3 (35,47)
Taux de réticulocytes	11,3 (5,44)	8,6 (4,56)	9,9 (5,08)

[a] Y compris 58 patients ayant reçu 900 mg de voxelotor dans l'étude randomisée HOPE.

Figure 2 : Changements moyens (ET) de l'Hb de la baseline jusqu'à la semaine 168 dans l'EEO



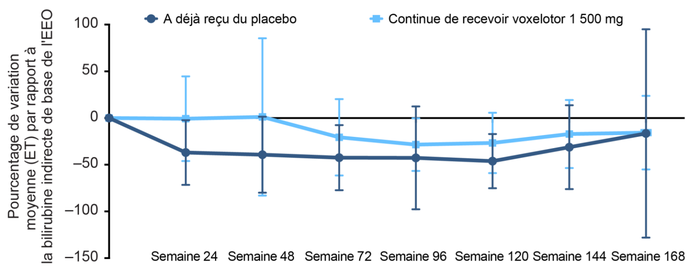
Changement de l'Hb par rapport à la valeur de baseline dans l'EEO, g/dl

Semaine EEO	24	48	72	96	120	144	168
A déjà reçu du placebo							
n	52	40	24	22	22	20	17
Moyenne	0,9	1,2	1,0	1,3	0,8	0,8	1,1
ET	1,23	1,50	1,63	1,70	1,71	1,32	1,51
Continue de recevoir voxelotor 1 500 mg							
n	52	39	25	24	22	20	18
Moyenne	0,2	0,2	0,2	0,0	0,4	0,4	0,5
ET	1,18	1,15	1,34	1,88	1,48	1,71	1,49

- Une diminution de la bilirubine indirecte dans l'EEO a été observée chez les patients ayant déjà reçu du placebo dans l'étude HOPE (**Figure 3A**).
- Une diminution du taux de réticulocytes dans l'EEO a été observée chez les patients continuant à recevoir 1 500 mg de voxelotor ou préalablement traités avec du placebo dans l'étude HOPE (**Figure 3B**).

Figure 3 : Changements moyens (ET) des paramètres d'hémolyse de la baseline jusqu'à la semaine 168 dans l'EEO

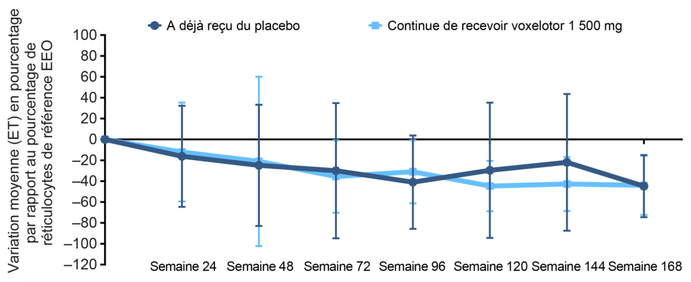
A. Bilirubine indirecte[a]



Changement en pourcentage de la bilirubine indirecte par rapport à la valeur de base de l'EEO

Semaine EEO	24	48	72	96	120	144	168
A déjà reçu du placebo							
n	45	35	22	22	22	19	19
Moyenne	−37,0	−39,3	−42,5	−42,7	−46,2	−31,3	−16,5
SD	34,61	40,70	34,90	55,06	29,08	45,00	111,49
Continue de recevoir voxelotor 1 500 mg							
n	44	33	21	22	20	20	17
Moyenne	−0,7	1,2	−20,7	−28,5	−26,7	−17,2	−15,7
ET	45,33	84,21	40,88	28,12	32,33	36,51	39,36

B. Taux de réticulocytes[a]



Variation en pourcentage par rapport au pourcentage de réticulocytes de référence EEO

Semaine EEO	24	48	72	96	120	144	168
A déjà reçu du placebo							
n	51	38	22	21	21	18	14
Moyenne	−16,2	−24,9	−30,0	−41,0	−29,6	−22,0	−44,8
ET	48,48	58,13	64,84	44,74	64,79	65,47	29,86
Continue de recevoir voxelotor 1 500 mg							
n	47	35	22	20	16	19	17
Moyenne	−12,1	−21,0	−35,6	−31,0	−44,7	−42,7	−44,0
ET	47,43	81,29	34,79	30,32	24,13	25,96	28,47

[a] Au cours de l'étude HOPE, des modifications à la fin des 72 semaines ont été précédemment rapportées[5].

TAUX D'INCIDENCE ANNUALISÉ DES CVO

- Le taux d'incidence annualisé des CVO, rapporté comme drépanocytose avec crise ou STA, était de 1,1 (IC à 95 % : 1,0-1,2) événements par an dans la population de patients de l'EEO de HOPE (N=178).

SÉCURITÉ D'EMPLOI

- Les EI apparus pendant le traitement sont résumés ci-dessous (**Tableau 2** et **Figure 4**).
- Au total, 8 décès sont survenus au cours de l'étude en raison d'EI mortels survenus pendant le traitement :
  - 4 n'étaient pas liés à la drépanocytose (**Figure 4**).
  - 4 étaient liés à une drépanocytose : drépanocytose avec crise (3 patients) et STA (1 patient).
  - L'investigateur a considéré qu'aucun des EI mortels survenus pendant le traitement n'était lié au médicament à l'étude.
- Les EI ont conduit à l'arrêt du traitement chez 16/178 patients (9,0 %).
  - Les EI signalés par > 1 patient comprenaient une drépanocytose avec crise (5 patients), des douleurs abdominales (2 patients) et de la fièvre (2 patients).

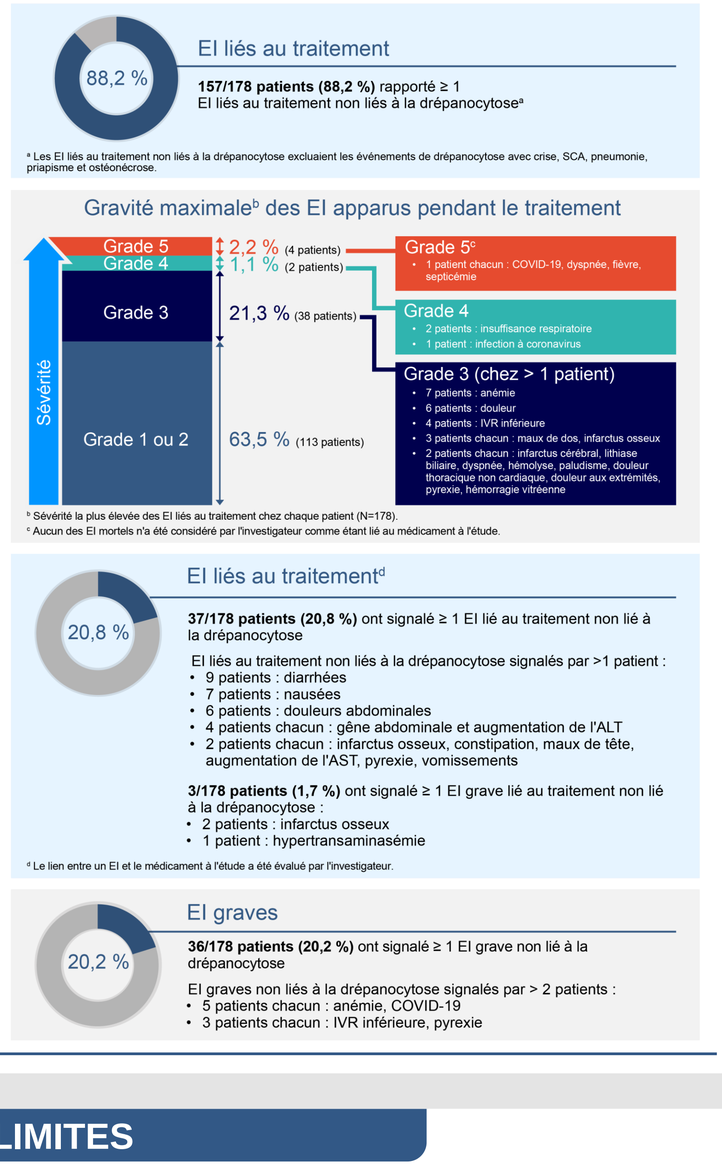
RÉSULTATS *(suite)*

Tableau 2 : EI en cours de traitement non liés à la drépanocytose[a] signalés par ≥ 10 % de l'ensemble les patients

	Traitement antérieur dans l'étude HOPE		
Terme préconisé, n (%)	**Placebo (n=62)**	**Voxelotor 1 500 mg (n=58)**	**Ensemble des patients de l'EEO (N=178)[b]**
Arthralgies	14 (22,6)	8 (13,8)	31 (17,4)
Maux de tête	14 (22,6)	10 (17,2)	31 (17,4)
Douleur aux extrémités	9 (14,5)	13 (22,4)	28 (15,7)
IVR supérieures	11 (17,7)	12 (20,7)	26 (14,6)
Mal au dos	9 (14,5)	10 (17,2)	25 (14,0)
Nausées	13 (21,0)	4 (6,9)	25 (14,0)
Douleur	11 (17,7)	8 (13,8)	25 (14,0)
Diarrhées	11 (17,7)	3 (5,2)	20 (11,2)
Fièvre	8 (12,9)	4 (6,9)	19 (10,7)
COVID-19	3 (4,8)	10 (17,2)	18 (10,1)

[a] Les EI en cours de traitement non liés à la drépanocytose excluaient les événements de drépanocytose avec crise, STA, pneumonie, priapisme et ostéonécrose.
[b] Y compris 58 patients ayant reçu 900 mg de voxelotor dans l'étude randomisée HOPE.
Les EI ont été codés à l'aide de MedDRA version 25.1. Le tableau résume les EI dont la date d'apparition est égale ou postérieure à la date du consentement éclairé pour l'EEO jusqu'à 28 jours après l'arrêt du médicament. Le résumé est au niveau du patient.

Figure 4 : EI non liés à la drépanocytose



LIMITES

- L'étude était limitée par :
  - La conception en ouvert sans groupe témoin.
  - Des échantillons de plus petite taille concernant les examens de laboratoire à des moments plus avancés dans le calendrier d'étude.
  - Des différences dans les examens de laboratoire jusqu'à la semaine 48 (évaluation centralisée aux États-Unis et en Europe vs évaluation locale dans le reste du monde).

CONCLUSIONS

- Cette analyse intermédiaire actualisée de l'EEO de HOPE a démontré qu'un traitement à long terme avec voxelotor 1 500 mg a entraîné :
  - Une améliorations de l'Hb et des marqueurs cliniques d'hémolyse pendant 168 semaines chez les patients ayant reçu un placebo dans l'étude HOPE.
  - Une réponse durable de l'Hb et des marqueurs cliniques d'hémolyse chez les patients ayant reçu du voxelotor pendant une durée combinée ≥ 240 semaines (4,6 ans) dans les études HOPE et EEO de HOPE.
  - Un faible taux d'incidence annualisé des CVO.
  - Un profil de tolérance conformes aux résultats de l'étude HOPE, sans aucun nouveau signal identifié après une exposition de 168 semaines dans l'EEO et une période combinée de 240 semaines dans les deux études.
- L'utilisation à long terme du voxelotor a été efficace et bien tolérée pour maintenir l'amélioration de l'anémie et la réduction des marqueurs d'hémolyse chez les patients atteints de drépanocytose.

Abréviations: COVID-19 = maladie à coronavirus 2019 ; CVO = crises vaso-occlusive ; EAU = Émirats arabes unis ; EEO = Etude d'Extension en Ouvert ; EI = événement indésirable ; ET = écart-type ; Hb = hémoglobine ; *HBB* = gène β de la sous-unité de l'hémoglobine ; HbS = hémoglobine falciforme ; HU = hydroxyurée ; IVR = infection des voies respiratoires ; MedDRA = Dictionnaire médical pour les activités règlementées ; STA = syndrome thoracique aigu ; UE = Union européenne.

Références: **1.** Ware R, et al. Lancet 2017;390:311–23. **2.** Informations de prescription d'Oxbryta® (voxelotor). Global Blood Therapeutics, Inc. ; révisé en août 2023. **3.** Pfizer. Pfizer finalise l'acquisition de Global Blood Therapeutics. Consulté le 11 avril 2024. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-completes-acquisition-global-blood-therapeutics. **4.** Vichinsky E, et al. N Engl J Med 2019;381:509–19. **5.** Howard J, et al. Lancet Haematol 2021;8:e323–33. **6.** ClinicalTrials.gov. Consulté le 11 avril 2024. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03573882.

Déclarations: **MA** : Conseil consultative : Forma Therapeutics, Fulcrum Therapeutics, Global Blood Therapeutics, Pharmacosmos, Shield Therapeutics. **HH** : Financement de la recherche : Global Blood Therapeutics. **SA-K** : Conseil consultatif : Emmaüs, Novartis ; Honoraires des conférenciers : Emmaüs, Global Blood Therapeutics, Novartis. **CB** : Employé : Pfizer ; Actionnariat : Pfizer ; Ancien employé : Global Blood Therapeutics ; Honoraires des consultants : Global Blood Therapeutics, Imara, Novartis ; Financement de la recherche : Forma Therapeutics, Global Blood Therapeutics, Imara, Novartis, Pfizer. **PT** : Conseil consultatif : bluebird bio, Novartis, Pfizer ; Activité d'essais cliniques : Apopharma, Celgene, Napp Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer ; Comité de surveillance des données : Pfizer ; Financement dirigé par des chercheurs : bluebird bio, Kyowa Kirin Limited ; Honoraires des conférenciers : Apopharma, Terumo. **BJB** : Conseil consultatif : Celgene, CSL Behring, Global Blood Therapeutics, Novartis, Novo Nordisk ; Financement de la recherche : Global Blood Therapeutics, Novartis, Sanquin. **TL** : Rien à dévoiler. **MD, SG, OAC** : Employé : Pfizer ; Actionnariat : Pfizer ; Ancien employé : Global Blood Therapeutics. **VRG** : Financement de la recherche : Emmaüs, Global Blood Therapeutics, Incyte, Novartis ; Honoraires des consultants : Emmaüs, Global Blood Therapeutics, Modus Therapeutics.

Remerciements: Les auteurs tiennent à remercier tous les patients atteints de drépanocytose, leurs familles, les soignants, les infirmières de recherche, les coordinateurs de l'étude et le personnel de soutien qui ont contribué à cette étude.

Cette étude a été sponsorisée par Pfizer. Le soutien éditorial a été fourni par Gaby Levinson, MBBS, d'Engage Scientific Solutions Ltd., financé par Pfizer.

© Société américaine d'hématologie (2023). Réutilisé avec autorisation.