

Étude ActiVe : impact de voxelotor sur la qualité du sommeil, l'activité physique et les indicateurs PROS (Patient-Reported Outcomes)

Nirmish Shah¹, Clark Brown², Biree Andemariam³, Modupe Idowu⁴, Alexander Glaros⁵, Jeffrey Glassberg⁶, Barbara Moehring⁷, Carolyn Hoppe², Ousmane A Cissé⁸, Sandy Dixon², Deepa Manwani⁹

¹Duke University School of Medicine, Durham, NC, États-Unis ; ²Pfizer Inc, South San Francisco, CA, États-Unis ; ³University of Connecticut Health, Farmington, CT, États-Unis ; ⁴University of Texas Medical School, Houston, TX, États-Unis ; ⁵Children's Hospital of Michigan, Detroit, MI, États-Unis ; ⁶Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, États-Unis ; ⁷Global Blood Therapeutics, Inc, South San Francisco, CA, États-Unis ; ⁸Pfizer SAS, Paris, France ; ⁹Children's Hospital at Montefiore, Bronx, NY, États-Unis

CONTEXTE

- La drépanocytose est une maladie héréditaire qui provoque l'apparition d'une falciformation de l'Hb ou HbS.
- L'HbS désoxygénée se polymérise, ce qui entraîne la formation de globules rouges falciformes.¹
- Les globules rouges falciformes peuvent à terme provoquer une anémie hémolytique, une vaso-occlusion douloureuse, des lésions d'organes et une diminution de la qualité de vie.^{1,2}
- Voxelotor est un inhibiteur de la polymérisation de l'HbS, premier d'une classe thérapeutique, approuvé pour le traitement :
 - Des patients atteints de drépanocytose âgés de ≥ 4 ans aux États-Unis³ et aux EAU, et âgés de ≥ 12 ans à Oman, au Koweït et en Arabie saoudite⁴
 - De l'anémie hémolytique chez des patients atteints de drépanocytose âgés de ≥ 12 ans dans l'UE et en Grande-Bretagne, en monothérapie ou en association avec l'HU.⁴
- Voxelotor a augmenté les taux d'Hb et diminué les marqueurs d'hémolyse chez les patients de l'essai HOPE (âgés de ≥ 12 ans) et de l'essai de phase 2a HOPE-KIDS 1 (âgés de 4 à 11 ans).^{5,6}
- Les données de type PROS dans la drépanocytose sont actuellement limitées.

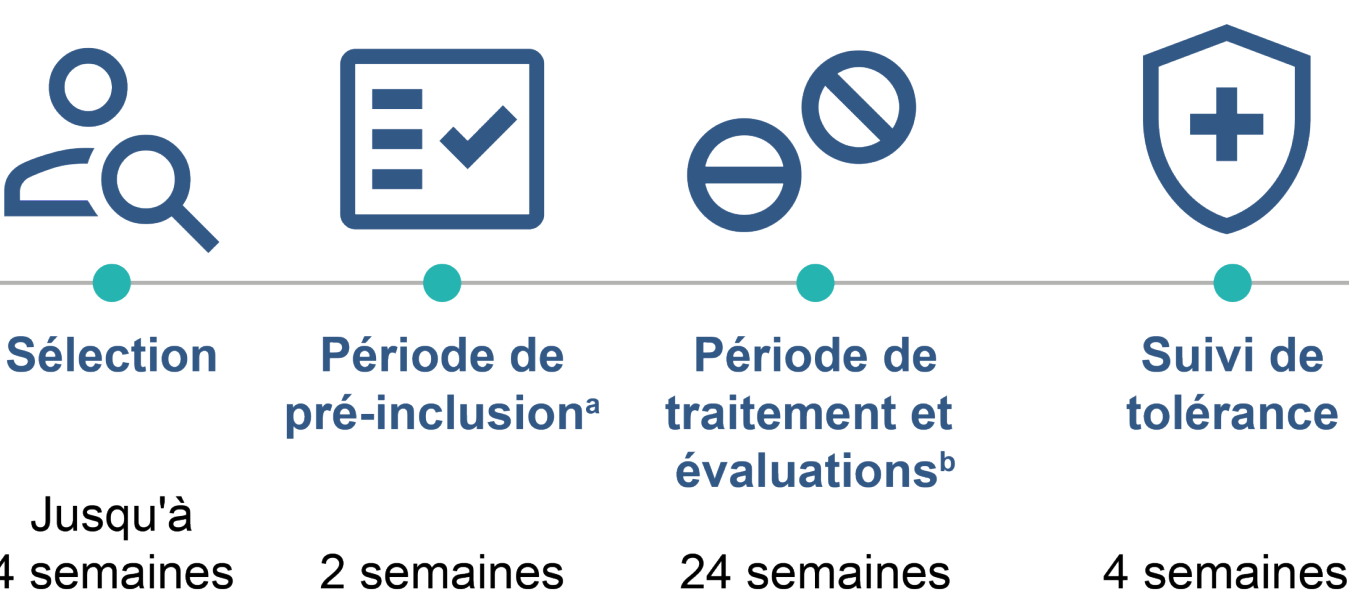
OBJECTIF

- Observer l'effet du voxelotor sur la réponse de l'Hb, les PROS sur la qualité de vie, l'activité physique, la qualité du sommeil, la qualité de vie globale et la sécurité chez les patients atteints de drépanocytose dans le cadre de l'étude ActiVe (NCT04400487).

MÉTHODES

- Dans cette étude multicentrique de phase 4 en ouvert, les patients éligibles ont reçu 1500 mg de voxelotor une fois par jour pendant 24 semaines (Figure 1).
- Les patients drépanocytaires éligibles étaient âgés de 12 à 55 ans et présentaient un taux d'Hb $\leq 8,0$ g/dL au moment de la sélection.
- Les médicaments concomitants, y compris l'HU, la L-glutamine et les ASE, étaient autorisés.
- Les patients n'étaient pas autorisés à participer à un autre essai clinique.
- Tous les critères d'évaluation de l'étude ActiVe étaient exploratoires.

Figure 1 : Conception de l'étude ActiVe



^a Les mesures de base ont été prises pendant la période de pré-inclusion.
^b Les PROs ont été évalués à l'aide de l'échelle PGI-C, PROMIS-37 (adolescents) et PROMIS-43 (adultes). L'intensité de la douleur a été mesurée à l'aide de l'échelle NRS. Les perceptions des cliniciens ont été saisies à l'aide de l'échelle CGI-C. Les EI ont été enregistrés.
^c CGI-C = Impression clinique globale de changement ; PGI-C = impression globale de changement du patient

RÉSULTATS

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

- Au total, 25 patients ont été inclus (Tableau 1).
- Tous les patients étaient de génotype HbSS.

Tableau 1 : Données démographiques et caractéristiques initiales des patients (N=25)

Âge, en années	Moyenne (écart-type)	Intervalle
Moyenne (écart-type)	25,0 (12,05)	12,0–51,0
Intervalle		
Sexe, n (%)		
Féminin	16 (64,0)	
Masculin	9 (36,0)	
Utilisation actuelle de l'HU, n (%)		
Oui	13 (52,0)	
Non	12 (48,0)	
Durée du traitement, semaines		
Moyenne (écart-type)	23,5 (4,23)	
Intervalle	9,0–28,1	
Abandon précoce, n (%)	2 (8,0)	
Raisons de l'arrêt, n (%)		
Effet indésirable	0	
Autre (non-conformité ou retrait du consentement)	2 (8,0)	
Taux initial d'Hb, g/dL		
Moyenne (écart-type)	6,87 (0,729)	
Intervalle	5,20–8,25 ^a	

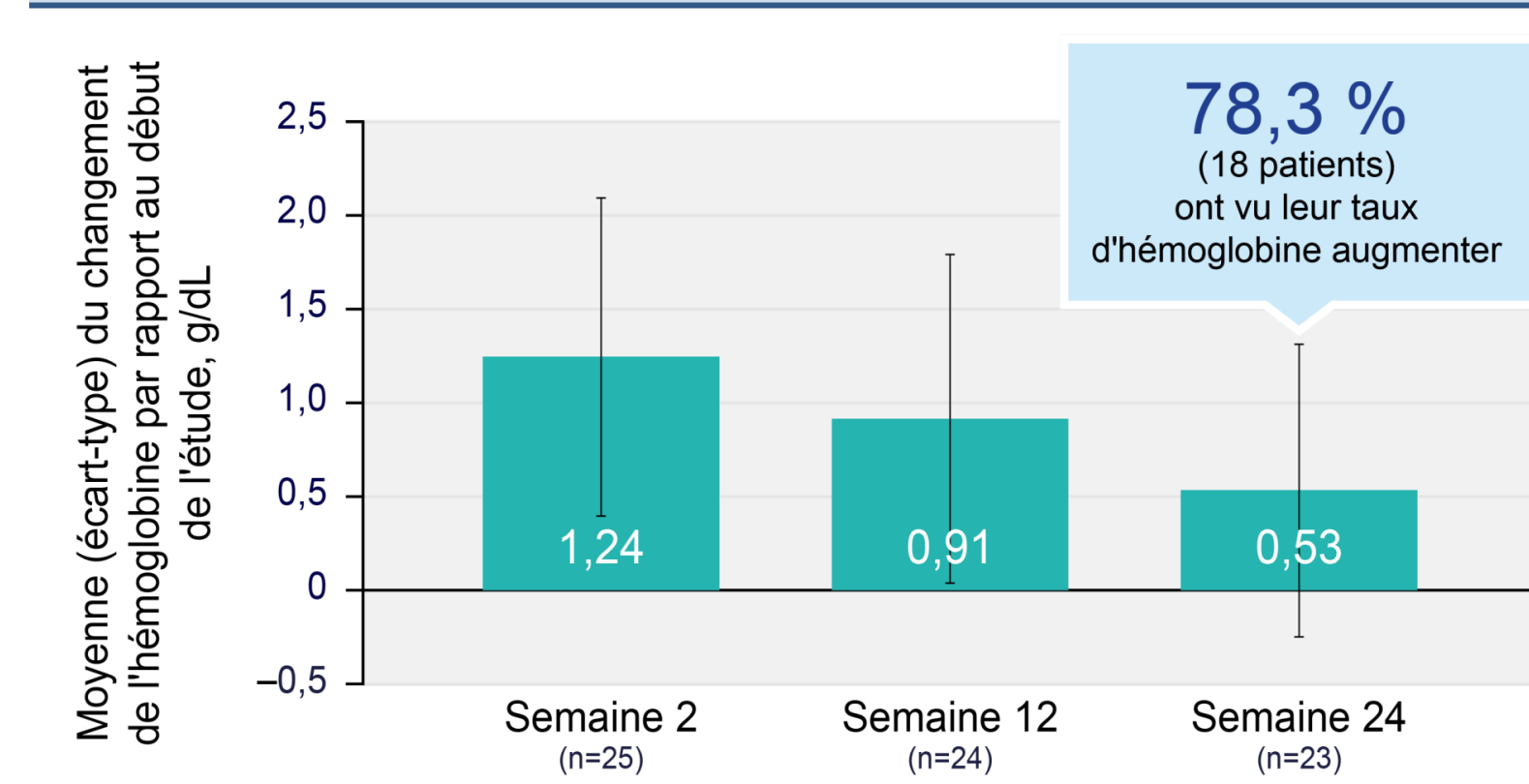
^a Le taux d'Hb de base du patient lors de sa sélection (8,5 g/dL) ne correspondait pas au critère d'inclusion (Hb $< 8,0$ g/dL). Cependant, le patient présentait un taux d'Hb acceptable avant la première dose de voxelotor.

RÉSULTATS (suite)

MESURES DE L'HEMOGLOBINE

- L'Hb moyenne (écart-type) a augmenté de 0,53 (0,785) g/dL entre le début de l'étude la semaine 24 (Figure 2).

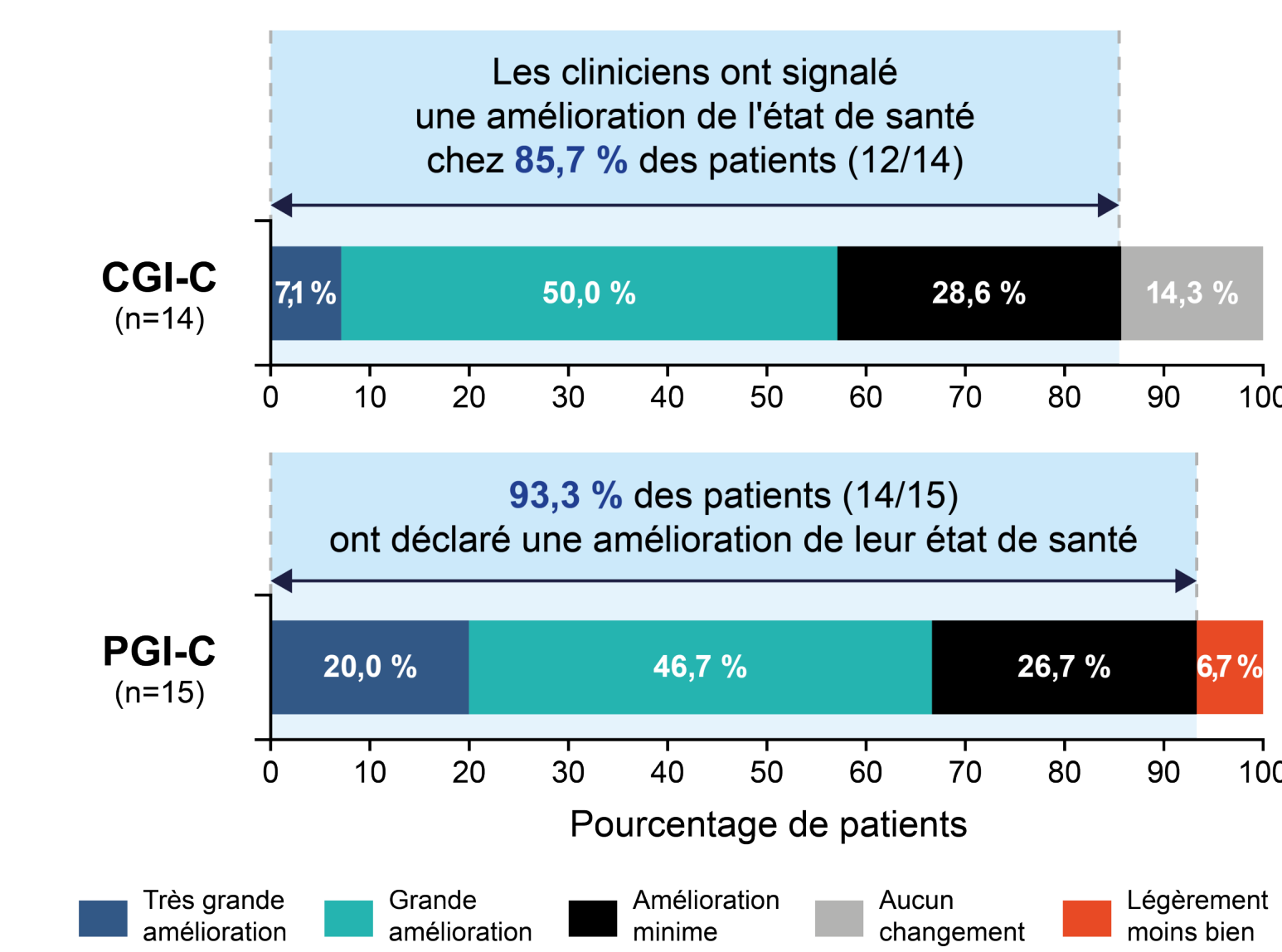
Figure 2 : Augmentation moyenne du taux d'hémoglobine de la valeur de base à la semaine 24 pendant le traitement par voxelotor



La valeur de base est définie comme la moyenne de toutes les valeurs avant la première dose.

IMPRESSIONS GLOBALES DES CLINIENS DES PATIENTS

Figure 3 : CGI-C et PGI-C à la semaine 24



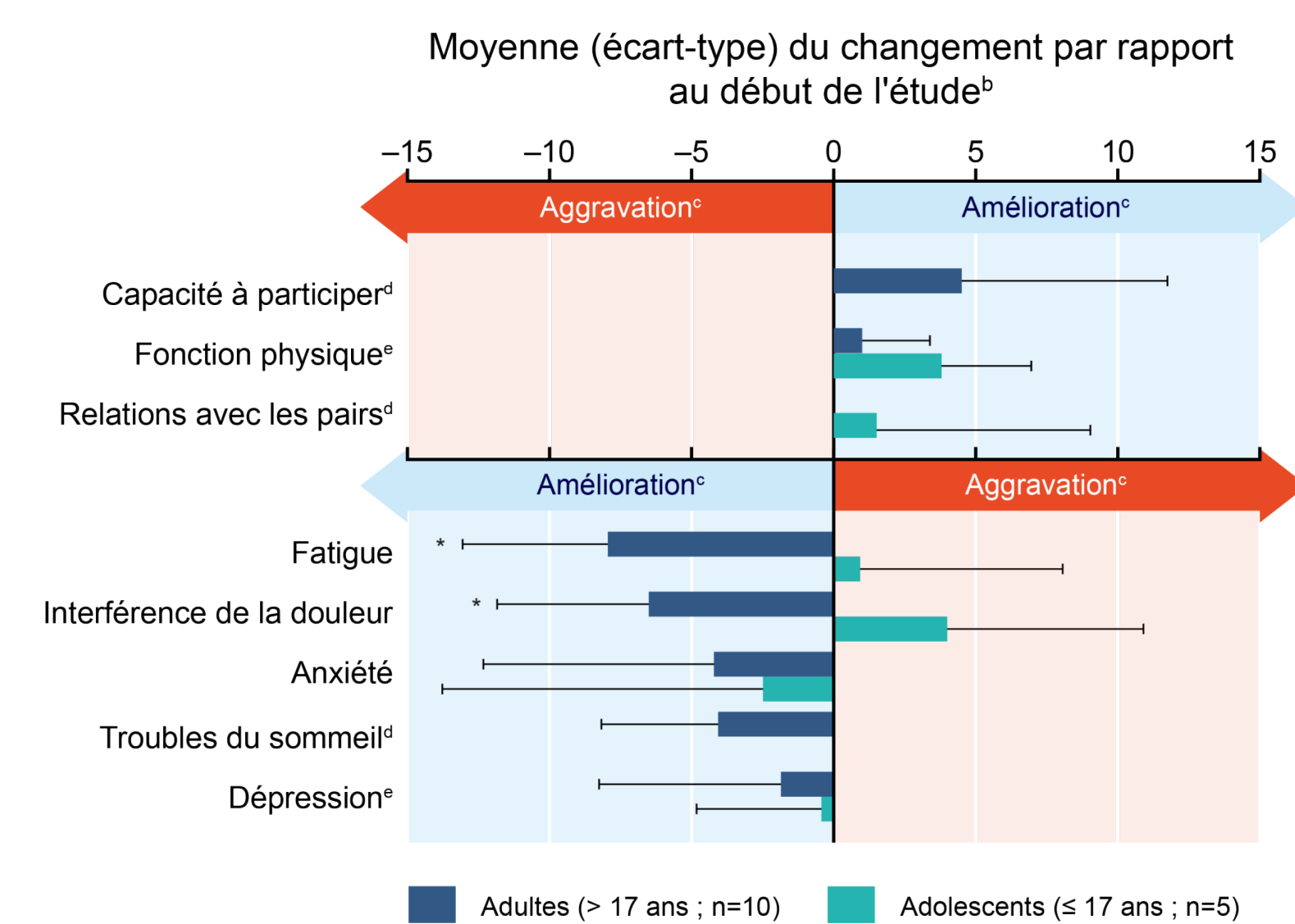
* CGI-C = Impression clinique globale de changement ; PGI-C = impression globale de changement du patient

RÉSULTATS DE L'ECHELLE PROMIS ET INTENSITÉ DE LA DOULEUR

- Chez les adultes, à la semaine 24, les améliorations les plus importantes observées par rapport aux valeurs initiales concernaient la fatigue et l'interférence de la douleur (Figure 4).

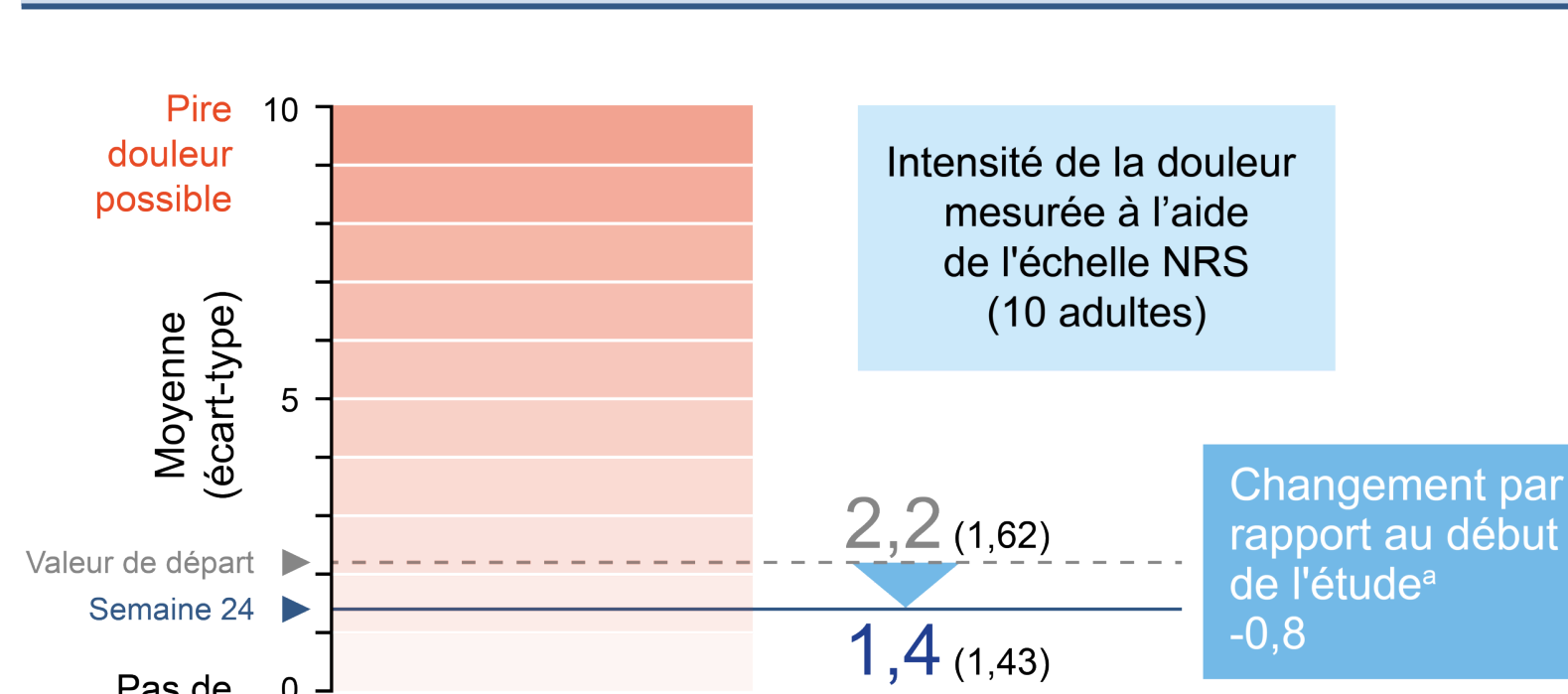
Figure 4 : Résultats de l'échelle PROMIS^a

15 patients ont complété les mesures PROMIS au début de l'étude et à la semaine 24



^a Considéré comme un changement par rapport au début de l'étude significatif (c'est-à-dire un changement par rapport au début de l'étude ≥ 5 points au niveau du groupe).
^b Un patient a rempli le questionnaire PROMIS pour adultes à l'âge de 17 ans.
^c La valeur de départ est définie comme la moyenne de toutes les valeurs avant la première dose.
^d Pour certaines mesures, l'amélioration s'est traduite par une augmentation par rapport à la valeur de départ, et pour d'autres par une diminution par rapport à la valeur de départ.
^e Les relations avec les pairs n'ont été évaluées que chez les adolescents ; la capacité à participer et les troubles du sommeil n'ont été évalués que chez les adultes.
^f Les catégories étaient « fonction physique » et « dépression » pour les adultes et « fonction physique-mobilité » et « symptômes dépressifs » pour les adolescents.

Figure 5 : Intensité de la douleur (changement par rapport au début de l'étude à la semaine 24)



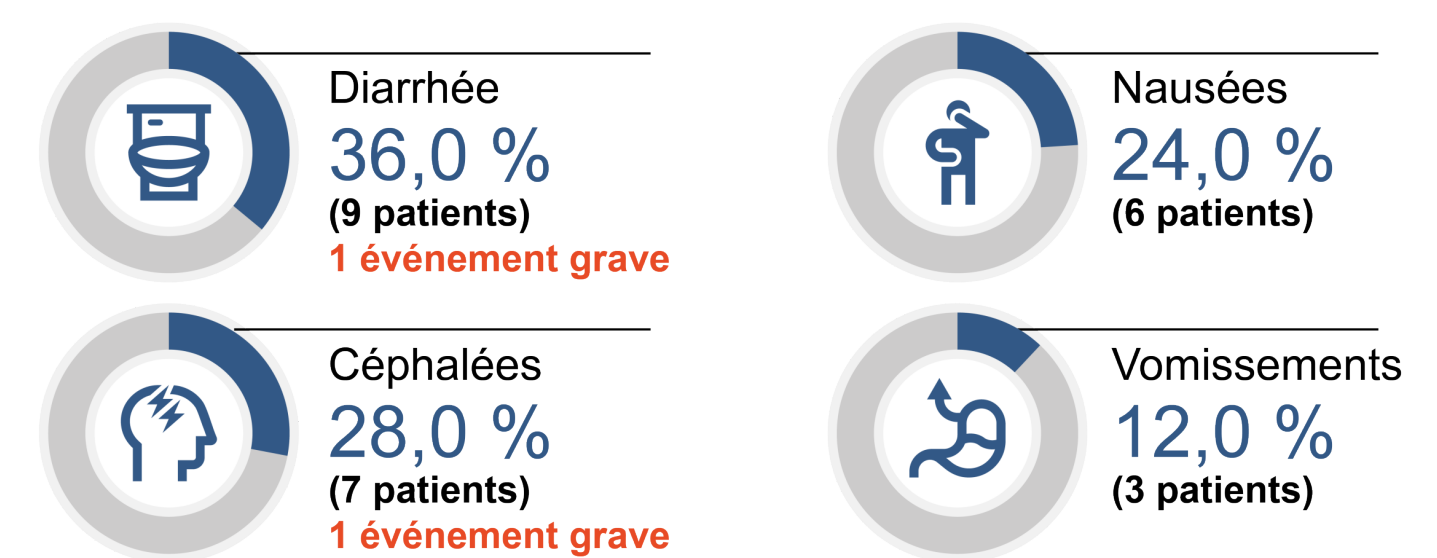
* Un changement par rapport au début de l'étude ≥ 2 points a été considéré comme significatif.

RÉSULTATS (suite)

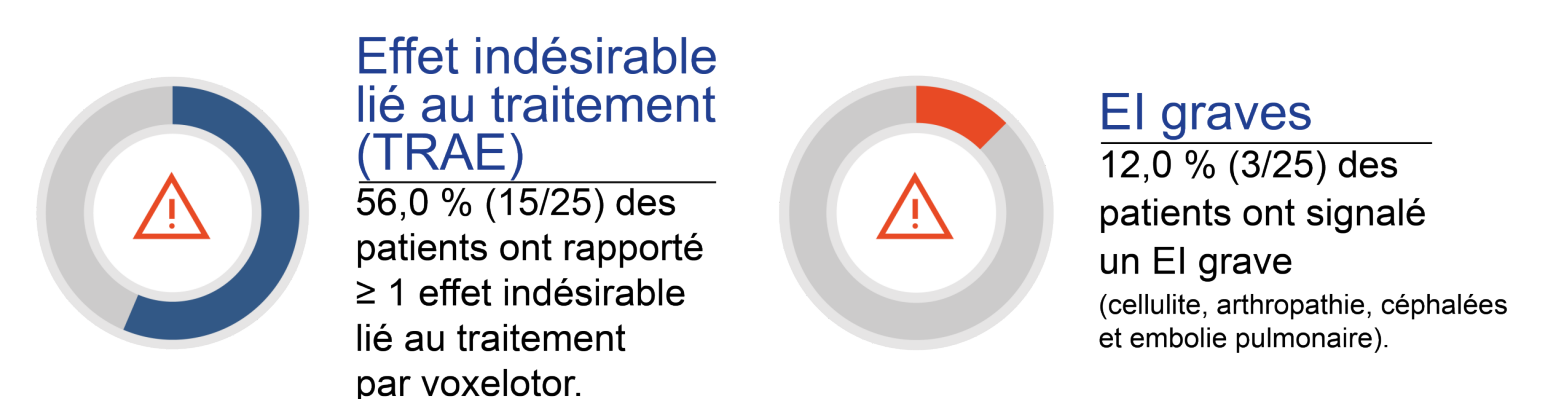
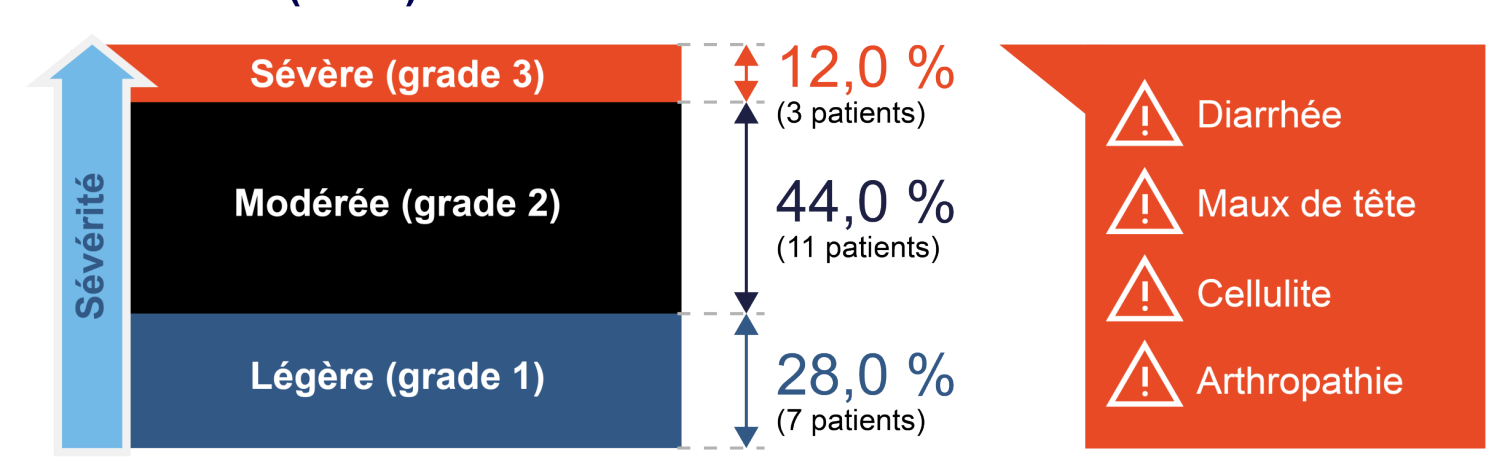
SÉCURITÉ



TEAEs les plus fréquents ($> 10\%$; n=25)



Sévérité des EI chez les patients présentant un nombre de TEAEs ≥ 1 (n=25)



Les TRAE les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient la diarrhée (36,0%, 9 patients), les nausées et les céphalées (16,0%, 4 patients chacun).

LIMITES DE L'ÉTUDE

- Les limites de l'étude comprennent la conception de l'étude en ouvert, l'absence de population contrôlée, la taille réduite de l'échantillon, ainsi que les complications liées au site de l'étude et au patient en raison du poids d'un dispositif.

CONCLUSIONS

- Les résultats de l'étude ActiVe suggèrent que le traitement par voxelotor 1500 mg une fois par jour peut améliorer la qualité de vie et le bien-être physique et émotionnel des patients atteints de drépanocytose.
- Le traitement par voxelotor a augmenté le taux d'hémoglobine chez près de 80 % des patients à la semaine 24, avec un profil de sécurité conforme aux études cliniques précédentes.^{5,6}
- La plupart des patients et des cliniciens ont signalé une amélioration de l'état de santé général des patients, qu'ils ont qualifié de « nettement amélioré » ou de « très nettement amélioré ».
- Les adultes ont signalé des améliorations significatives de la fatigue et de la douleur ; des améliorations relativement plus faibles ont été observées pour l'anxiété, les troubles du sommeil et la capacité à participer à des rôles sociaux et à d'autres activités.
- Des analyses de l'activité physique et de la qualité du sommeil sont en cours.

Abréviations : ASE = agent stimulant l'érythropoïèse ; EAU = Émirats arabes unis ; EI = événement indésirable ; Hb = hémoglobine ; HbS=hémoglobine falciforme ; HbSS = homozygotie pour l'hémoglobine S ; HU = hydroxyurée ; NRS = Numerical Rating Scale (échelle d'évaluation numérique) ; PROS = résultat rapporté par le patient ; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (système d'information sur la mesure des résultats rapportés par les patients) ; UE = Union européenne

Références : 1. Kato GJ, et al. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18010. 2. Osunkwo I, et al. Am J Hematol 2021;96(4):404-17. 3. Informations de prescription d'Oxbryta® (voxelotor). Global Blood Therapeutics, Inc; revised Oct 2022. 4. Pfizer. Pfizer finalise l'acquisition de Global Blood Therapeutics. Consulté le 20 mars 2023. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-completes-acquisition-global-blood-therapeutics. 5. Vichinsky E, et al. N Engl J Med 2019;381:509-19. 6. Estep JH, et al. Pediatr Blood Cancer 2022;69:e29716.

Remerciements : Cette étude a été financée par Global Blood Therapeutics, Inc, qui a été acquise par Pfizer Inc le 5 octobre 2022. Nous tenons 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. La rédaction médicale a été assurée par Gaby Levinson, MBBS, du groupe Emvion Pharma, et financée par Pfizer Inc.

Déclarations : NS : honoraires de consultant par Bluebird Bio, CSL Behring, Global Blood Therapeutics ; financement de la recherche par Global Blood Therapeutics, Novartis ; honoraires de conférencier par Alexion, Global Blood Therapeutics, Novartis. CB : honoraires de consultant par Global Blood Therapeutics, Imara, Novartis, Novo Nordisk ; employé actuel de Pfizer ; participation au capital de Global Blood Therapeutics ; ancien employé de Global Blood Therapeutics ; financement de la recherche par Forma Therapeutics, Ironwood, Pfizer ; honoraires de conférencier par Global Blood Therapeutics. AG : conseil consultatif de Global Blood Therapeutics. IM : conseil consultatif chez Agios, Aruvant, Bluebird Bio, CRISPR, Emmaus, Forma Therapeutics, Global Blood Therapeutics, Hemanext, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi Genzyme, Shenox, Terumo BCT, Vertex ; honoraires de consultant par Agios, Aruvant, Bluebird Bio, CRISPR, Emmaus, Forma Therapeutics, Global Blood Therapeutics, Hemanext, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi Genzyme, Shenox, Terumo BCT, Vertex ; financement de la recherche par Forma Therapeutics, Global Blood Therapeutics, Hemanext, Imara, Novartis. MI : conseil consultatif de Global Blood Therapeutics, Novartis ; financement de la recherche par Forma Therapeutics, Ironwood, Pfizer ; honoraires de conférencier par Global Blood Therapeutics. AG : conseil consultatif de Global Blood Therapeutics. JG : comité de surveillance des données et de la sécurité chez Synforma Synteract ; honoraires de consultant par CSL Behring, Novartis. BM : participation au capital de Global Blood Therapeutics ; ancien employé de Global Blood Therapeutics. CH : honoraires de consultant de Bioverativ, Imara, Novartis ; employé actuel de Pfizer ; participation au capital de Global Blood Therapeutics ; ancien employé de Global Blood Therapeutics. OAC : employé actuel de Pfizer ; ancien employé de Global Blood Therapeutics. SD : employé actuel de Pfizer ; participation au capital de Global Blood Therapeutics ; ancien employé de Global Blood Therapeutics. DM : honoraires de consultant par Global Blood Therapeutics, Novartis, Pfizer.

© 2023 Global Blood Therapeutics, Inc, une filiale en propriété exclusive de Pfizer Inc