

Prévalence des ulcères de jambe et résultats dans une étude multicentrique rétrospective en vie réelle, menée auprès de patients drépanocytaires traités par voxelotor – Etude RETRO

Caterina Minniti¹, Modupe Idowu², Nirmish Shah³, Richard Drachtman⁴, Archana Sharma⁴, Alexander Glaros⁵, Maureen Achebe⁶, Ousmane A Cissé⁷, Alecia Nero⁸, Susanna Curtis⁹, Biree Andemariam¹⁰

¹Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, États-Unis ; ²University of Texas Health, Houston, TX, États-Unis ; ³Duke University School of Medicine, Durham, NC, États-Unis ; ⁴Rutgers Medical School, New Brunswick, NJ, États-Unis ; ⁵Division of Pediatric Hematology/Oncology, Central Michigan University, Detroit, MI, États-Unis ; ⁶Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, États-Unis ; ⁷Pfizer SAS, Paris, France ; ⁸University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, États-Unis ; ⁹Mount Sinai Hospital, New York, NY, États-Unis ; ¹⁰New England Sickle Cell Institute, University of Connecticut Health, Farmington, CT, États-Unis

CONTEXTE

- La drépanocytose est une maladie héréditaire entraînant une polymérisation de l'hémoglobine drépanocytaire (HbS) à l'état désoxygéné, ce qui peut causer une anémie hémolytique chronique.¹
- Les ulcères de jambe sont une complication sévère, chronique et souvent récurrente de la drépanocytose, survenant chez environ 14 % à 18 % des patients aux États-Unis et plus fréquemment chez les hommes et les génotype HbSS (homozygote pour la drépanocytose) ou HbSβ0 (thalassémie bêta zéro drépanocytaire).²
 - Les ulcères de jambe sont douloureux et diminuent la fonction physique, augmentent l'interférence de la douleur et entraînent des répercussions psychosociales.³
 - Les symptômes et les complications associés aux ulcères de jambe comprennent l'hémolyse chronique, l'œdème, l'altération de la fonction endothéliale, l'insuffisance veineuse et la vaso-occlusion.²
 - Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour les ulcères de jambe liés à la drépanocytose ; les études sur les traitements locaux et systémiques n'ont pas été concluantes.²
 - Les ulcères de jambe chez les personnes atteintes de drépanocytose sont généralement traités avec des soins de plaies standard, y compris un débridement mécanique ou autolytique et des pansements modernes.²
- Chez les drépanocytaires, la gravité de l'hémolyse a été associée à la survenue d'ulcères de jambe, c'est-à-dire que les patients présentant des ulcères de jambe ont présenté une hémolyse plus sévère que les patients n'ayant pas d'ulcères de jambe.⁴
- Par ailleurs, les patients ayant des antécédents d'ulcères de jambe avaient une probabilité de survie plus faible que les patients n'ayant pas d'antécédents d'ulcères de jambe.⁴
- Voxelotor, un inhibiteur de la polymérisation de l'HbS, est approuvé aux États-Unis et aux Émirats arabes unis pour le traitement des patients atteints de drépanocytose âgés de ≥ 4 ans ainsi qu'à Oman, au Koweït et en Arabie saoudite pour les patients âgés de ≥ 12 ans.^{5,6} Il est également approuvé dans l'Union européenne et en Grande-Bretagne pour le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients atteints de drépanocytose âgés de ≥ 12 ans, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée.^{7,8}
 - Les résultats de l'essai de phase 3 HOPE ont montré que le voxelotor augmente l'hémoglobine et réduit les marqueurs d'hémolyse avec un profil de sécurité globalement favorable.^{5,9}
 - Les résultats d'une analyse post hoc des patients présentant des ulcères de jambe dans l'essai pivotale de phase 3 HOPE suggèrent que le voxelotor pourrait être un traitement efficace des ulcères de jambe chez les patients atteints de drépanocytose.⁴
- L'étude RETRO (Retrospective Real World Oxbryta Data Collection and Analysis Study) visait à caractériser la sécurité et l'efficacité du voxelotor en vie réelle chez des patients âgés de ≥ 12 ans.¹⁰
 - L'étude RETRO élargit notre compréhension de voxelotor, en apportant des informations importantes et en suscitant de futures études qui permettront d'examiner plus en détail ces résultats descriptifs.

OBJECTIF

- Observer la prévalence des ulcères de jambe et les résultats avant et pendant le traitement par voxelotor dans l'étude RETRO.

MÉTHODES

- RETRO est une étude post-commercialisation conçue pour recueillir et caractériser des données biologiques et cliniques rétrospectives en vie réelle de patients âgés de ≥ 12 ans atteints de drépanocytose (tous génotypes confondus) traités par voxelotor dans le cadre de leurs soins habituels.
- L'étude a été menée dans 9 centres aux États-Unis : Boston (Massachusetts), Bronx (New York), Charlotte (North Carolina), Dallas (Texas), Detroit (Michigan), Durham (North Carolina), Farmington (Connecticut), New Brunswick (New Jersey) et Houston (Texas).
- Les données recueillies auprès de patients traités par voxelotor pendant ≥ 2 semaines consécutives et dont le dossier médical était disponible un an avant et jusqu'à un an après leur première dose de voxelotor ont été incluses.
- Indépendamment du protocole de l'étude RETRO, les chercheurs ont également rapporté des cas cliniques représentatifs des patients participant à l'étude présentant des ulcères de jambe et ayant reçu voxelotor.

RÉSULTATS

POPULATION DE L'ÉTUDE

- Au total, 216 patients d'un âge moyen (écart-type) de 33,5 (14,2) ans ont été inclus dans l'étude RETRO ; 8,8 % des patients (19/216) présentaient un ulcère de jambe actif à un moment donné au cours de la période d'un an précédant l'instauration de voxelotor et jusqu'à un an après l'instauration de voxelotor (**Tableau**).

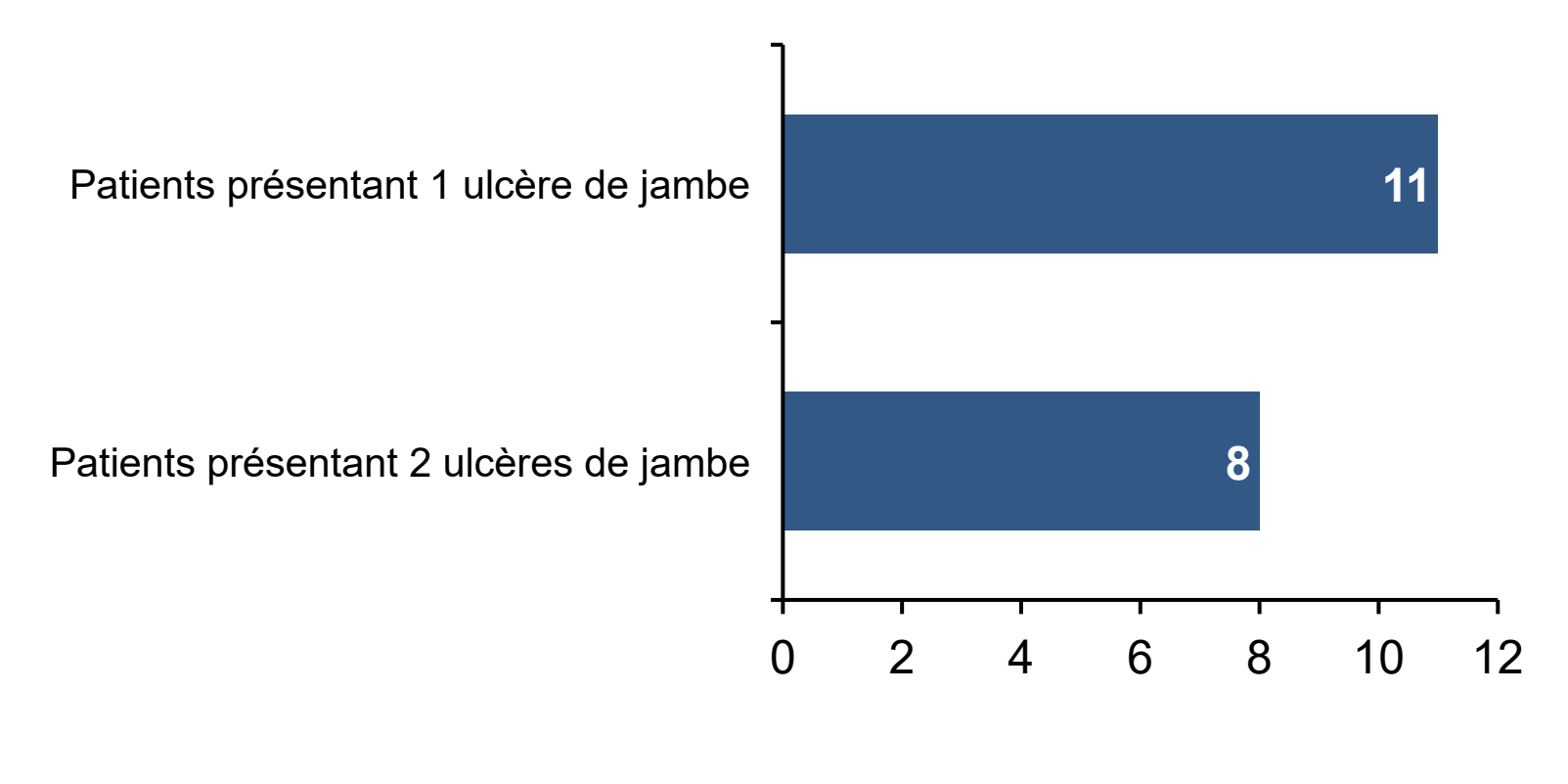
RÉSULTATS (suite)

Tableau. Informations démographiques et de référence relatives aux patients RETRO ayant déclaré des ulcères de jambe

	Tous les patients (N=216)	Patients signalant des ulcères de jambe (n=19)
Âge, moyenne (fourchette), années	33,5 (14,2)	40,5 (10,9)
Sexe, n (%)		
Féminin	120 (55,6)	7 (36,8)
Masculin	96 (44,4)	12 (63,2)
Génotype HbS, n (%)		
HbSS	199 (92,1)	16 (84,2)
HbSβ0	10 (4,6)	3 (15,8)
Autre	7 (3,2)	0 (0)
Hb initiale, g/dl	7,8 (1,5)	7,4 (1,7)
Utilisation d'hydroxyurée à la base, n (%)		
Oui	147 (68,1)	11 (57,9)
Non	68 (31,5)	8 (42,1)
Manquant	1 (<0,5)	0 (0)

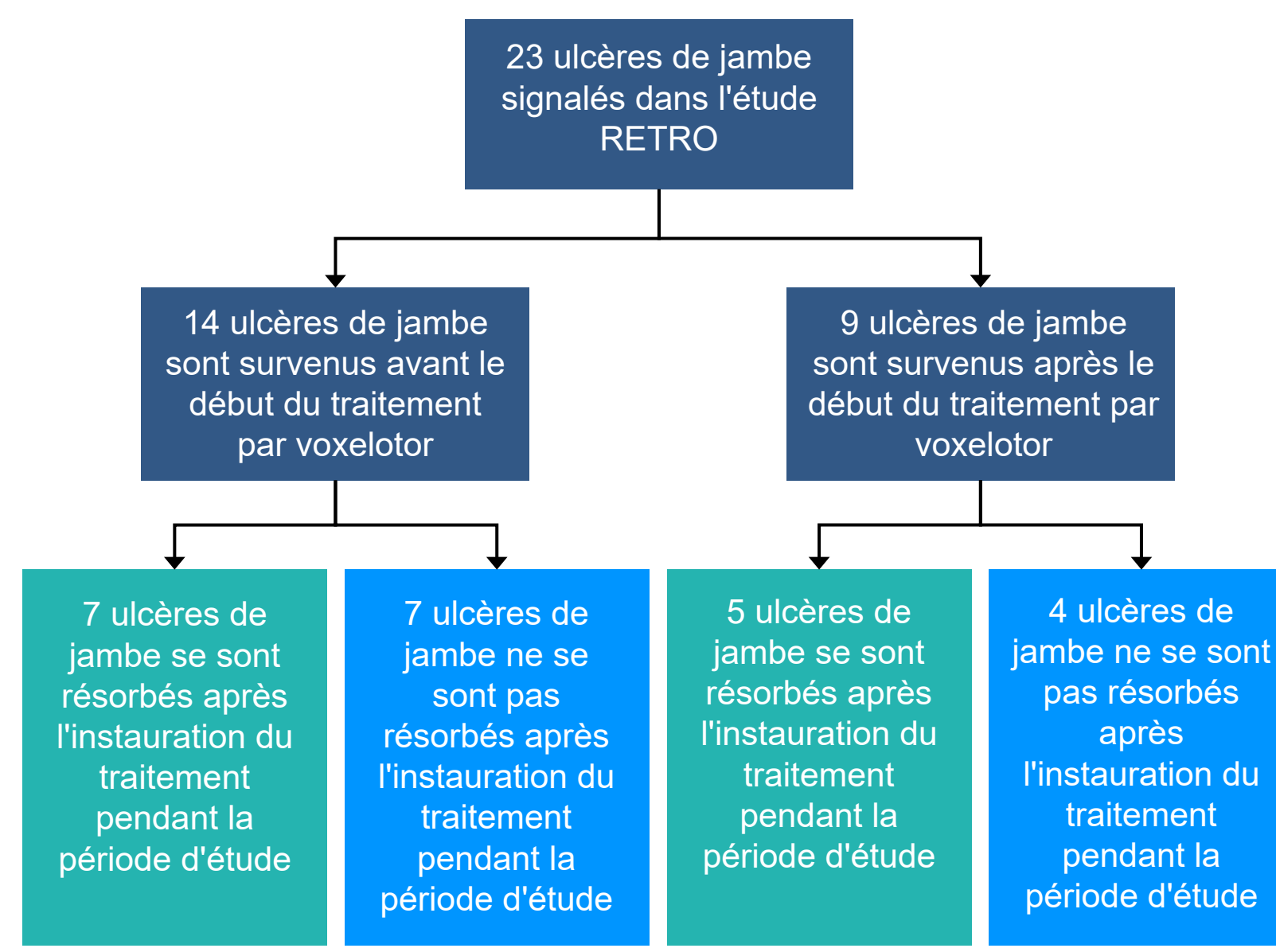
- Parmi les 19 patients présentant des ulcères de jambe
 - L'âge moyen (écart-type) était de 40,5 (10,9) ans et 36,8 % (7/19) étaient des femmes.
 - La plupart (84,2 % [16/19]) étaient de génotype HbSS et la majorité (57,9 % [11/19]) prenaient de l'hydroxyurée.
 - Le taux d'hémoglobine initial était comparable chez tous les patients.
 - La durée moyenne (écart-type) du traitement par voxelotor était de 269 (90) jours.
- Au total, 57,9 % des patients présentant des ulcères de jambe (11/19) ont déclaré 1 ulcère de jambe, et 42,1 % (8/19) ont déclaré ≥ 2 ulcères de jambe (**Figure 1**).

Figure 1. Patients atteints d'ulcères de jambe dans l'étude RETRO



- 5 ulcères de jambe chez 4 patients se sont résorbés avant l'initiation du traitement par voxelotor.
- 23 ulcères de jambe étaient déjà présents au début du traitement ou sont apparus pendant la durée de l'étude (**Figure 2**).
 - Un total de 60,9 % des ulcères de jambe (14/23) sont survenus avant le début du traitement par voxelotor, et la moitié d'entre eux (7/14) se sont résorbés après le début du traitement.
 - Au total, 39,1 % des ulcères de jambe (9/23) sont apparus après le début du traitement par voxelotor ; 55,6 % d'entre eux (5/9) se sont résorbés pendant le traitement.

Figure 2. Évolution des ulcères de jambe chez les patients traités par voxelotor dans l'étude RETRO



LIMITES DE L'ÉTUDE

- Les limites de cette étude rétrospective sont notamment la faible taille des échantillons, la dépendance vis à vis des données saisies dans les dossiers médicaux et l'absence d'un groupe témoin.
- Dans une étude rétrospective, il est difficile de saisir le moment exact de la disparition de l'ulcère de jambe, car les patients peuvent ne pas revenir pour une visite de suivi si leur ulcère de jambe se résorbe, ce qui entraîne une perte de suivi.
- La durée du suivi pour cette étude n'était que d'un an, ce qui peut ne pas avoir été suffisant pour constater la disparition de certains ulcères de jambe ; l'ulcère de jambe peut avoir évolué après la période de suivi.

CAS DE PATIENTS SIGNALÉS PAR L'INVESTIGATEUR^a

Patient 1. Patient souffrant de multiples ulcères de jambe récurrents survenus avant le début du traitement par voxelotor

Patient 1

Âge 37 Sexe Masculin ♂

Génotype HbSS

Type, dimension et durée de l'ulcère de jambe **Récurrent (n=3)**
7,1 × 4,2 × 0,2 cm ; 7,5 × 4,5 × 0,2 cm
1 ulcère : 6 mois ; 2 ulcères : 3 à 6 mois

Traitement avant voxelotor N/A

Traitement concomitant Hydrofera Blue, Sanofi ; le patient a participé à l'étude sur les nitrites, à l'issue de laquelle les plaies ont presque disparu.

Durée du traitement par voxelotor* 428 jours

État du ou des ulcères de jambe Un ulcère de jambe s'est résorbé pendant l'étude ; les 2 autres ne se sont pas résorbés.

- Le patient 1 avait un ulcère de jambe sur la cheville médiane gauche qui s'est résorbé pendant l'étude et deux ulcères de jambe sur la cheville médiane droite, dont aucun ne s'est résorbé.
- Les 3 ulcères de jambe sont apparus avant le début du traitement par voxelotor.

Patient 2. Le patient présentait de multiples nouveaux ulcères de jambe survenus avant le début du traitement par voxelotor.

Patient 2

Âge 44 Sexe Féminin ♀

Génotype HbSβ0

Type, dimension et durée de l'ulcère de jambe **Nouveau (n=3)**
N/A
2 ulcères : 0 à < 3 mois ; 1 ulcère : 6 mois

Traitement avant voxelotor N/A

Traitement concomitant Kerlix, Aquacel, Hydrofera Blue

Durée du traitement par voxelotor* 456 jours

État du ou des ulcères de jambe Les 3 ulcères de jambe se sont tous résorbés au cours de l'étude.

- Le patient 2 présentait un ulcère de jambe sur la partie inférieure de la jambe/cheville gauche et deux ulcères de jambe sur la partie médiane de la cheville droite.
- Les 3 ulcères de jambe sont apparus avant le début du traitement par voxelotor.
- Au cours de la période de suivi, tous les ulcères de jambe se sont résorbés.

Patient 3. Le patient présentait un ulcère de jambe récurrent survenu avant le début du traitement par voxelotor et qui ne s'est pas résorbé pendant la période d'étude.

Patient 3

Âge 36 Sexe Masculin ♂

Génotype HbSβ0

Type, dimension et durée de l'ulcère de jambe **Récurrent (n=1)**
7,6 × 5,8 × 0,1 cm
0 à < 3 mois

Traitement avant voxelotor Hydroxyurée, transfusion

Traitement concomitant Xéroforme, débridement mécanique

Durée du traitement par voxelotor* 441 jours

État du ou des ulcères de jambe L'ulcère de jambe ne s'est pas résorbé pendant l'étude.

- Le patient 3 présentait un ulcère de jambe sur la malléole interne gauche, apparu deux mois avant le début du traitement par voxelotor.
- Le patient a arrêté les transfusions après avoir débuté le voxelotor.
- Au cours de la période de suivi, cet ulcère de jambe ne s'est pas résorbé.

^a Les rapports sont indépendants des analyses RETRO.
^b En fonction de la date d'achèvement ou d'interruption de l'étude.

CONCLUSIONS

- RETRO est la plus grande étude rétrospective multicentrique sur le voxelotor à ce jour.
- Les données rapportées décrivent la prévalence et l'incidence des ulcères de jambe dans cette cohorte et les résultats rapportés avant et pendant le traitement par voxelotor.
- Pour mieux évaluer les ulcères de jambe chez les patients traités par voxelotor, l'étude RESOLVE (Resolution of Sickle Cell Leg Ulcers with Voxelotor ; PACTR20210269041711) est actuellement en cours et évalue l'impact du voxelotor sur les ulcères de jambe.

Abbreviations : Hb = hémoglobine ; HbS = hémoglobine drépanocytaire ; HbSβ0 = thalassémie bêta zéro drépanocytaire ; HbSS = homozygote pour la drépanocytose

References : 1. Kato GJ, et al. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18010. 2. Monfort JB, Senet P. Adv Wound Care 2020;9:348-56. 3. Umeh NI, et al. PLoS One 2017;12:e0186270. 4. Minniti CP, et al. Am J Hematol 2010;85:831-3. 5. Food and Drug Administration des États-Unis. Informations principales sur les prescriptions. Consulté le 17 avril 2023. <https://www.oxbryta.com/pdf/prescribing-information.pdf>. 6. Pfizer. Pfizer finalise l'acquisition de Global Blood Therapeutics. Consulté le 11 avril 2023. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-completes-acquisition-global-blood-therapeutics>. 7. Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 17 avril 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information_en.pdf. 8. Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 17 avril 2023. <https://products.mhra.gov.uk/search/search-voxelotor?pages=1>. 9. Vichinsky E, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. N Engl J Med 2019;381:909-19. 10. Retrospective Real World Oxbryta® Data Collection and Analysis Study (RETRO). Identifier ClinicalTrials.gov : NCT04903028. Consulté le 13 avril 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04903028>.

Remerciements : 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 pour leur contribution à cette étude, y compris Meg Lattanze et Julissa Morales pour avoir fourni leurs histoires de patients. Cette étude a été financée par Global Blood Therapeutics, Inc, qui a été acquise par Pfizer Inc le 5 octobre 2022. La rédaction médicale a été assurée par Alpa Parmar, PhD, CMPP, du groupe Envision Pharma, et financée par Pfizer Inc.

Déclarations : CM : honoraires de consultant par Agios, Alexion, Bluebird Bio, CSL Behring, Emmaüs Life Sciences, Forma Therapeutics, Global Blood Therapeutics, Novo Nordisk, Sangamo, Sanguine Bio ; MI : honoraires de consultant par Global Blood Therapeutics, Novartis ; financement de la recherche par Forma Therapeutics, Ironwood Pharmaceuticals, Pfizer ; honoraires de conférencier par Global Blood Therapeutics ; 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 ; RD : honoraires de consultant par Agios, Bluebird Bio, Global Blood Therapeutics ; honoraires de conférencier par Global Blood Therapeutics ; AS : rien à déclarer ; AG : honoraires de conseil par Global Blood Therapeutics ; MA : honoraires de conseil par Fulcrum Therapeutics, Pharmacosmos ; OAC : employé de Pfizer ; ancien employé et actionnaire de Global Blood Therapeutics ; AN : honoraires de conseil par Bluebird Bio, Editas Medicine, Global Blood Therapeutics, Novartis ; SC : honoraires de consultant par Global Blood Therapeutics ; BA : honoraires de conseil/consultant par Agios, Aurant, Bluebird Bio, CRISPR Therapeutics, Emmaüs, 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.

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