

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 1 Voxelotor

Période du 14 septembre 2021 au 13 mars 2022

## I. Introduction

Voxelotor 500 mg, comprimés pelliculés bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 30/06/2021 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante pour ATU de cohorte :

« 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/hydroxycarbamide.

Il s'agit du résumé du premier rapport de synthèse, qui couvre la période du 14 septembre 2021 au 13 mars 2022.

## II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

### II.1. *Données cliniques et démographiques recueillies*

#### II.1.a/ *sur la période considérée*

Au total, cinquante-six (56) patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte sur la période considérée et trois (3) patients ont été refusés. Ces trois patients ont été refusés car ils n'avaient jamais été traités par hydroxyurée. Les prescriptions ont été réalisées par 20 médecins, spécialistes en hématologie ou en médecine interne.

Cinquante-cinq (55) patients ont reçu le traitement sur la période considérée (après son inclusion dans l'ATU de cohorte, un patient n'a pas souhaité débiter le traitement).

Au total, quatre (4) patients ont interrompu le traitement.

Caractéristiques des patients traités (basées sur les informations recueillies à partir des formulaires du PUT) :

Sexe ratio homme/femme : 0.65 (22/34)

Age moyen : 37 ans

Age médian : 41 ans [12 ; 63]

Tous les patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte présentent une anémie hémolytique due à la drépanocytose. Le diagnostic de la drépanocytose a été confirmé par test génétique pour tous les patients.

Douze (12) patients avaient déjà été traités par Voxelotor précédemment, ces patients avaient reçu le traitement dans le cadre d'une ATU nominative.

A l'inclusion, cinquante-quatre (54) patients présentaient des symptômes de fatigue, quarante-trois (43) des symptômes d'essoufflement et vingt-huit (28) des symptômes de douleur.

Le nombre moyen de crises vaso-occlusives ayant requis une hospitalisation dans les 12 mois était de 1.4 (min :0 ; max : 8).

Tableau 1 : Evaluation clinique des patients lors de la demande d'accès au traitement

Nombre moyen de crises vaso-occlusives ayant nécessité une hospitalisation au cours des 12 derniers mois	1.4 (min: 0; max : 8).
Nombre moyen de complications médicales antérieures liées à la drépanocytose	0.5 (min: 0; max : 3).

Parmi les 12 patients ayant précédemment reçu le Voxelotor :

- Les médecins ont indiqué que la concentration en hémoglobine (Hb) étaient anormale pour onze (11) patients et l'information n'a pas été rapportée pour 1 patient.
- La concentration moyenne était de 7.83 g/dl (médiane 8.2 g/dl; min: 6.2 g/dl; max: 9.6 g/dl).

En ce qui concerne les 44 patients n'ayant jamais été traités par Voxelotor :

- Les médecins n'ont pas indiqué si la concentration en hémoglobine (Hb) était normale ou anormale pour onze (11) patients.
- La concentration en Hb a été considérée comme anormale pour 33 patients.
- La concentration moyenne en Hb était de 7.21 g/l (médiane 6.85 g/dl; min: 5.4 g/dl; max: 10.9 g/dl).

#### Traitements antérieurs et concomitants des patients :

- Hydroxyurée :
  - 16 patients ayant été traités précédemment par hydroxyurée avaient interrompu le traitement par hydroxyurée avant de débiter le traitement par Voxelotor.
  - Lors de la demande d'accès au traitement, 52 % des patients, soit 29 patients avaient interrompu le traitement par hydroxyurée du fait de problème de tolérance ou de manque d'efficacité.
- L-Glutamine :
  - 41 patients n'avaient jamais initié de traitement par L-glutamine.
  - 2 patients avaient arrêté le traitement.

- L'information n'a pas été rapportée pour 13 patients.
- Crizanlizumab :
  - 40 patients n'ont jamais commencé le traitement.
  - 4 patients ont interrompu le traitement.
  - L'information n'a pas été rapportée pour 12 patients.
- Transfusion sanguine :
  - 28 patients ont précédemment reçu au moins une transfusion sanguine au cours des 12 derniers mois (min : 1 transfusion ; max : 77 transfusions).
- Concernant les antécédents d'allo-immunisation :
  - Treize (13) patients avaient des antécédents d'allo-immunisation des globules rouges.
  - Vingt-cinq (25) patients n'avaient pas d'antécédents d'allo-immunisation des globules rouges.
  - Les médecins n'ont pas fourni l'information pour dix-huit (18) patients.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, le calendrier de suivi des patients était le suivant :

- Visite d'initiation de traitement
- Visite de suivi à 2 semaines
- Visite de suivi à 1 mois
- Visite de suivi à 2 mois
- Visite de suivi à 3 mois
- Visite de suivi tous les 3 mois

L'évolution des symptômes à 2 semaines, 1 mois, 2 mois et 3 mois est représentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Pourcentage d'amélioration des symptômes chez les patients lors des différentes visites de suivi

Symptômes (n=nombre de patient)	2 semaines (n=19)	1 mois (n=16)	2 mois (n=11)	3 mois (n=5)
Diminution de la fatigue (% patients)	42.10%	68.70%	54.50%	80%
Diminution de la sensation	26%	56.20%	63.60%	60%

d'essoufflement (% patients)				
Diminution de la douleur (% patients)	15.80%	6.25%	36.40%	40%

#### Arrêt de traitement :

Quatre (4) patients ont arrêté le traitement pendant la période concernée :

- Un (1) patient a arrêté le traitement après 40 jours de traitement. Le patient a présenté un effet indésirable.
- Un (1) patient a arrêté le traitement après 152 jours de traitement. Le traitement a été interrompu en raison d'un manque d'efficacité et d'un effet indésirable.
- Un (1) patient a arrêté le traitement après 17 jours de traitement. Le patient a présenté un effet indésirable.
- Un (1) patient a arrêté le traitement après 13 jours, le traitement a été arrêté suite à l'apparition d'effet indésirable.

#### *II.1.b/ en cumulé*

S'agissant du premier rapport périodique de synthèse de l'ATU de cohorte de voxelotor les données cumulatives sont identiques aux données présentées sur la période en II.1.a.

#### II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

##### *II.2.a/ sur la période considérée*

*Nombre total de cas (graves et non graves) :*

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas avec une issue fatale
18	6	0

*Nombre d'effets indésirables rapportés : 36*

Au cours de la période considérée pour ce premier rapport, 18 cas de pharmacovigilance, comprenant 36 effets indésirables dont 8 effets indésirables graves ont été reçus.

Aucun décès n'a été rapporté sur la période concernée.

Trois patients ont arrêté le traitement par Voxelotor après avoir présentés des effets indésirables graves (DRESS syndrome, éruption cutanée toxique et troubles gastro-intestinaux/nausées).

Un patient a présenté un évènement indésirable qui a entraîné un arrêt définitif du Voxelotor (anémie arégénérative sévère). La causalité entre le Voxelotor et cet effet indésirable n'a pas pu être établie.

Quatre (4) interruptions temporaires de traitement ont eu lieu pendant la période concernée.

*Situations particulières avec ou sans EI :*

Deux situations particulières ont été rapportées. Il s'agit de deux cas de prescriptions ne respectant pas le schéma thérapeutique recommandé dans le RCP de l'ATU de cohorte.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été rapporté pendant la période.

### *II.2.b/ en cumulé*

S'agissant du premier rapport périodique de synthèse d'ATUc voxelotor les données cumulatives sont identiques aux données présentées sur la période en II.2.a.

## **Conclusion**

Cinquante-six (56) patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte Voxelotor au cours de la période concernée (du 14 septembre 2021 au 13 mars 2022). Seul un (1) patient inclus dans l'ATU de cohorte n'a pas reçu de traitement par Voxelotor, le patient n'a pas souhaité initier le traitement.

Au cours de cette période concernée, 18 cas de pharmacovigilance dont 6 cas graves ont été rapportés. Au cours de cette période, trois (4) patients ont arrêté le traitement en raison d'effet indésirable et un (1) patient a arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité et d'effet indésirable. Les données recueillies au cours de la ATUc sur les 56 patients inclus ne révèlent aucune nouvelle information sur la sécurité et l'efficacité du Voxelotor, aucune modification du profil bénéfice-risque global de voxelotor n'a été constatée.