

Essai de phase III randomisé, multicentrique et en ouvert COMMODORE 1 : comparaison du crovalimab et de l'eculizumab chez des patients atteints d'hémogloburie paroxystique nocturne (HPN) déjà traités par un inhibiteur du complément

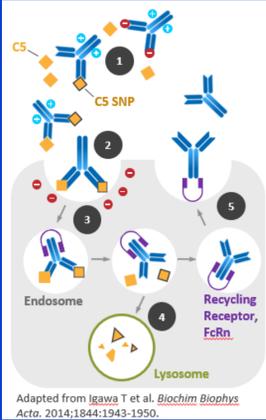
CA114

C. Tessier,¹ L. Terriou,² P. Scheinberg,³ D. Villa Clé,⁴ J. Edwards,⁵ V. Giai,⁶ M. Hus,⁷ JS. Kim,⁸ C. Barrenetxea Lekue,⁹ Z. Nagy,¹⁰ E. Nur,¹¹ J. Panse,¹² Y. Ueda,¹³ MN. Yenerel,¹⁴ A. Appius,¹⁵ N. Balachandran,¹⁶ S. Chebon,¹⁷ B. Gentile,¹⁸ S. Buatois,¹⁷ AG. Kulasekararaj¹⁹

1. Roche, Boulogne-Billancourt, France ; 2. Unité d'immunologie clinique, ea2686, CHRU Lille, Lille ; 3. Hospital A, Beneficência Portuguesa, São Paulo, État de São Paulo, Brésil, Brésil ; 4. Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brésil ; 5. Hematology, Indiana Blood and Marrow Transplantation, Indianapolis, États-Unis ; 6. Hématologie, A.O.U. Citta della Salute e della Scienza di Torino, Centro Oncologico Ematologico Subalpino, Torino, Italie ; 7. Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin, Lublin, Pologne ; 8. Division of hematology, department of internal medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Séoul, République de Corée ; 9. Hématologie, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Espagne ; 10. Internal medicine, Semmelweis Egyetem, Budapest, Hongrie ; 11. Department of clinical hematology, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam, Pays-Bas ; 12. N/a, RWTH Aachen, Aachen, Allemagne ; 13. Department of hematology and oncology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Osaka University, Suita, Japon ; 14. Division of Hematology, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turquie ; 15. Department of hematology, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Suisse ; 16. Hématologie, Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, Royaume-Uni ; 17. Hématologie, Roche, Bâle, Suisse ; 18. Hématologie, Genentech, San Francisco, États-Unis ; 19. Department of haematology, department of haematological medicine, Kings College Hospital, King's College London School of Medicine, Londres, Royaume-Uni.

Introduction

- Malgré des améliorations significatives dans le traitement de l'hémogloburie paroxystique nocturne (HPN) avec des inhibiteurs du complément,¹⁻³ les traitements sont peu nombreux et lourds pour les patients.
- Crovalimab est un nouvel anticorps monoclonal anti-C5^{4,5} qui permet l'auto-administration d'un faible volume par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.
- Crovalimab permet de contrôler la maladie des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur avec un inhibiteur du complément,⁶ et de maintenir le contrôle de la maladie chez des patients précédemment traités avec eculizumab.^{4,7}
- COMMODORE 1 (NCT04432584) est un essai international, randomisé, ouvert, multicentrique, de phase III évaluant crovalimab vs. eculizumab chez des patients atteints d'HPN et ayant déjà reçu des inhibiteurs du C5.



Crovalimab a un profil de tolérance comparable à celui d'eculizumab

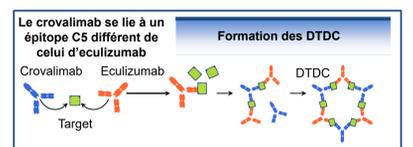
El rapportés chez ≥5% des patients, quel que soit le bras, n (%)	Crovalimab (N=44)	Eculizumab (N=42)
Réaction T3H	7 (16)	NA ^a
Pyrexie	7 (16)	1 (2)
Réaction liée à la perfusion	6 (14)	0
COVID-19	6 (14)	7 (17)
Céphalée	5 (11)	1 (2)
Infection de voies respiratoires supérieures	3 (7)	1 (2)
Asthénie	3 (7)	2 (5)
Cedème périphérique	3 (7)	1 (2)
Réaction liée à l'injection	3 (7)	NA ^a
Nausée	3 (7)	2 (5)
Diarrhée	3 (7)	1 (2)
Arthralgie	3 (7)	0
Éruption cutanée	3 (7)	0
Grippe	2 (5)	3 (7)

NA, non applicable. ^a Les réactions T3H et les réactions liées à l'injection ne sont pas applicables au bras eculizumab car elles sont respectivement liées à la formation de complexes DTDC et à une administration sous-cutanée, propres au bras crovalimab.

- Aucune infection à méningocoques n'a été rapportée, quel que soit le bras de l'étude.
- Les patients ont été vaccinés contre les infections à méningocoques au plus tard une semaine après la 1^{ère} dose.
- L'incidence globale des EI dans le bras crovalimab était comparable à celle des bras crovalimab et eculizumab dans COMMODORE 2, où les patients étaient naïfs des deux traitements de l'étude.⁸
- Les patients du groupe eculizumab étaient stabilisés par leur traitement antérieur à l'étude et étaient moins susceptibles de présenter des EI tels que des réactions liées à la perfusion.

Événements T3H

- Chez les patients qui sont passés d'eculizumab à crovalimab, les DTDC contenant des motifs eculizumab-C5-crovalimab qui se forment transitoirement au moment du changement peuvent entraîner des concentrations de crovalimab inférieures au niveau cible.⁹
- Les DTDC peuvent provoquer des réactions de type T3H (voir tableau).⁹
- Dans COMMODORE 1 et 2 (n=185), le délai médian d'apparition des événements T3H était de 1,6 semaines (min-max, 0,7-4,4) ; le délai de résolution des événements T3H était de 1,9 semaines (min-max, 0,4-34,1).⁸
- Tous les événements T3H ont été résolus sans modification du traitement par crovalimab. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté.
- Des réactions T3H sont également survenues lorsque les patients sont passés du crovalimab au ravulizumab. Dans COMMODORE 1, ceci a été observé chez un patient qui avait été inclus dans le groupe non randomisé.
- Les signes et symptômes rapportés dans les réactions T3H étaient principalement des atteintes cutanées et articulaires, sans atteinte rénale.

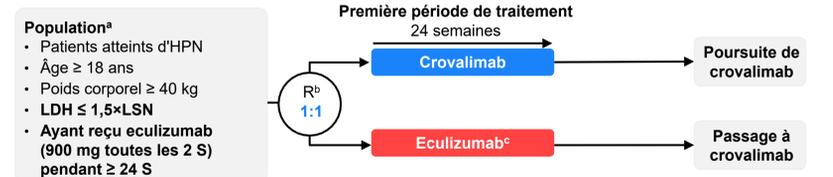


	Crovalimab (N=44)	
	Tous grades	Grade 3
Patients avec 1 réaction T3H, n (%)	7 (16)	1 (2) ^a
Manifestations de réactions T3H rapportées chez ≥2 patients, n (%) ^b		
Arthralgie	3 (7)	1 (2)
Éruption cutanée	3 (7)	0
Douleur des extrémités ^c	2 (5)	0

Cut-off clinique : 16/11/2022. Les réactions T3H et les réactions liées à l'injection ne sont pas applicables au bras eculizumab car elles sont liées à la formation de complexes DTDC propres au bras crovalimab.
^a Un patient a présenté des arthralgies, des vertiges, des douleurs abdominales hautes et des nausées de grade 3. ^b Les patients peuvent être comptés plus d'une fois s'ils présentent plusieurs manifestations de réactions T3H. ^c Douleur des membres inférieurs prédominante. T3H, événement d'hypersensibilité à complexes immuns de type III

Méthode

Schéma de l'étude COMMODORE 1 : bras de randomisation^a



^a Un bras non randomisé a inclus des patients pédiatriques (< 18 ans) recevant eculizumab, des patients recevant ravulizumab, des patients recevant eculizumab à des doses plus élevées que celles approuvées dans l'HPN et des patients avec un polymorphisme C5 connu et une hémolyse mal contrôlée avec eculizumab ou ravulizumab. Après la clôture du recrutement dans les bras de randomisation, ce bras non randomisé a été ouvert à des adultes qui avaient reçu eculizumab à la dose autorisée pendant ≥24 semaines avant l'entrée dans l'étude. ^b Stratifié selon les antécédents de transfusion de culots globulaires pendant 1 an avant la randomisation (oui / non). ^c poursuite de la dose de maintenance avec 900 mg IV toutes les 2 semaines. LDH, lactate déshydrogénase; LSN, limite supérieure de la normale

La posologie de crovalimab est adaptée au poids

Poids corporel	Dose de charge		Doses de maintenance
	Jour 1	Jours 2, 8, 15 et 22	Jour 29 puis toutes les 4 semaines
40 à < 100 kg	1000 mg IV	340 mg SC	680 mg SC
≥ 100 kg	1500 mg IV	340 mg SC	1020 mg SC

IV, intraveineux; SC, sous-cutané

Critères d'évaluation principaux

- Critère principal : tolérance^a**
 - Incidence et sévérité des événements indésirables (EI) et de certains EI^b
 - Incidence des EI conduisant à une interruption du traitement
 - Incidence et sévérité des manifestations cliniques de la formation de complexe médicament-cible-médicament (DTDC) chez les patients passés d'eculizumab à crovalimab
- Critère d'efficacité exploratoire^c**
 - Contrôle de l'hémolyse (évaluation centralisée LDH ≤ 1,5×LSN)
 - Non-recours à la transfusion
 - Poussée d'hémolyse
 - Hémoglobine stable
 - Évolution de la fatigue (score FACIT-Fatigue)^d
 - Préférence pour le traitement par crovalimab ou eculizumab (après 17 semaines de crovalimab)

- La pharmacocinétique et la pharmacodynamie ont été évaluées
- Toutes les analyses^e se rapportent à la période entre l'inclusion et la Semaine 25 et sont descriptives

^a Les données de tolérance pour le bras eculizumab sont présentées jusqu'au passage à crovalimab. ^b Réactions au site d'injection, réactions liées à la perfusion, hypersensibilité et infections (y compris la méningite à méningocoques). ^c Évalué chez les patients qui ont été randomisés ≥24 semaines avant le cut-off clinique. ^d Chez les patients âgés de ≥18 ans. ^e Évalué chez les patients ayant reçu ≥1 dose de crovalimab ou d'eculizumab.

Les caractéristiques à l'inclusion et les antécédents d'HPN étaient équilibrés dans les deux groupes de traitement

	Crovalimab (N=45)	Eculizumab (N=44)
Âge, médiane (min-max), année	42 (21-81)	49 (22-85)
Hommes, n (%)	21 (47)	22 (50)
Origine ethnique, n (%) ^a		
Asiatique	9 (20)	7 (16)
Africaine ou Afroaméricaine	2 (4)	1 (2)
Caucasienne	34 (76)	32 (73)
Poids, médiane (min-max), kg ^b	80,0 (45,2-120,0)	75,1 (47,2-126,4)
LDH (centralisée), moyenne (DS), ×LSN ^b	1,06 (0,28)	1,00 (0,24)
Taux d'hémoglobine, Médiane (min-max), g/L	112,5 (72,0-153,0)	106,5 (68,0-144,0)
Nombre d'années entre le diagnostic d'HPN et le recrutement, médiane (min-max)	6 (0-27)	10 (1-28)
Culots globulaires transfusés dans les 12 mois avant le recrutement, moyenne (DS) ^c	1,6 (3,7)	2,3 (5,4)
≥1 unité, n (%)	10 (23)	11 (25)
Taille du clone HPN, médiane (min-max), %		
Érythrocytes	44,6 (2,6-100)	46,5 (1,3-100)
Granulocytes	66,5 (1,7-92,4)	67,9 (2,2-97,8)
Monocytes	88,6 (13,8-100)	96,3 (7,6-99,9)
Antécédents d'intérêt pour l'HPN avant le recrutement/ ¹ ère administration de dose, n (%)		
Anémie aplasique	15 (33)	16 (36)
Événement vasculaires majeurs	10 (22)	10 (23)
Syndrome myélodysplasique	0	0

Cut-off clinique : 16/11/2022. Seuls les patients dont les données étaient disponibles ont été inclus dans le calcul des pourcentages. ^a Quatre patients du bras eculizumab ont indiqué une origine ethnique inconnue. ^b Des données sont manquantes pour un patient du bras crovalimab et 2 du bras eculizumab. ^c Des données sont manquantes pour un patient du bras crovalimab. DS, déviation standard; LDH, lactate déshydrogénase; LSN, limite supérieure de la normale

Résultats

Crovalimab était bien toléré pendant la période initiale de traitement chez les patients atteints de HPN déjà traités

- Le profil de tolérance de crovalimab était généralement comparable à celui d'eculizumab, à l'exception de la réaction T3H (nouveau risque pour la classe).
- Aucun événement indésirable (EI) grave n'était lié au traitement.
- Aucun EI n'a conduit à un arrêt du traitement ou au décès pendant les 24 semaines de traitement. Cependant, 1 décès dû à un cancer colorectal (non lié au traitement à l'étude) a été rapporté dans le bras crovalimab pendant la période d'extension.

	Crovalimab (N=44)	Eculizumab (N=42)
Durée du traitement, médiane (min-max), semaines ^a	20,1 (2,1-22,3)	22,1 (0,1-26,1)
Nombre total de patients avec :		
≥1 EI, n (%)	34 (77)	28 (67)
EI de Grade 3 ou 4	8 (18)	1 (2)
EI graves	6 (14) ^b	1 (2) ^c
EI conduisant à une modification/interruption de dose	1 (2) ^d	0

Cut-off clinique : 16/11/2022. Les données de tolérance ont été rapportées jusqu'à la semaine 25 pour crovalimab et jusqu'au passage à eculizumab pour le bras eculizumab. ^a La durée du traitement a été calculée comme étant la date de la dernière administration du médicament à l'étude moins la date de la première administration du médicament à l'étude plus 1 jour. ^b Huit événements ont été rapportés chez 6 patients (infections [n=3], neutropénie [n=1], pyrexie [n=1], hyperbilirubinémie [n=1], laceration de la peau [n=1] et dysplasie cervicale [n=1]). ^c Trois événements ont été rapportés chez 1 patient (infections [n=2] et accident ischémique transitoire [n=1]). ^d Pneumonie ; non lié au traitement. T3H, événement d'hypersensibilité à complexes immuns de type III

Les taux d'EI numériquement plus élevés dans le bras crovalimab comparé au bras eculizumab étaient dus à :
 • Risques propres au bras crovalimab
 • Risques moins susceptibles de se produire chez les patients stabilisés sous eculizumab
 • Autres types d'EI n'indiquant pas de problème de tolérance avec crovalimab

Le contrôle de la maladie est maintenu chez les patients passés d'eculizumab à crovalimab

- Les patients passés d'eculizumab à crovalimab et ceux qui ont continué eculizumab avaient des résultats similaires pour le contrôle de l'hémolyse, le non-recours à la transfusion, les percées d'hémolyse et la fatigue rapportée par les patients.

Critères d'efficacité exploratoire évalués entre l'inclusion et la Semaine 25	Crovalimab (N=39)	Eculizumab (N=37)
Patients atteignant le contrôle de l'hémolyse (mesure centralisée LDH ≤ 1,5×LSN), moyenne, % [IC 95%]	92,9 [86,6, 96,4]	93,7 [87,3, 97,0]
Odds ratio [IC 95%] ^a	0,88 [0,28, 2,77]	
Proportion de patients avec un événement, n (%) [IC 95%] ^b		
Non-recours à la transfusion	31 (79,5) [63,1, 90,1]	29 (78,4) [61,3, 89,6]
Différence, % [IC 95%]	1,8 [-16,7, 19,9]	
Poussée d'hémolyse	4 (10,3) [3,3, 25,2]	5 (13,5) [5,1, 29,6]
Différence, % [IC 95%]	-3,5 [-19,2, 11,7]	
Hémoglobine stable	23 (59,0) [42,2, 74,0] ^c	26 (70,3) [52,8, 83,6] ^c
Différence, % [IC 95%]	-10,8 [-30,8, 10,4]	
Moyenne ajustée de la variation du score FACIT-Fatigue [IC 95%] ^d	1,1 [-1,5, 3,7]	-2,6 [-5,4, 0,1]
Différence [IC 95%]	3,7 [0,1, 7,4]	

Cut-off clinique : 16/11/2022. Seuls les patients randomisés ≥24 semaines avant le cut-off clinique sont inclus. ^a Un odds ratio >1 est en faveur de crovalimab. ^b Les patients qui ont arrêté le traitement avant d'avoir terminé les 24 semaines de traitement ont été considérés de manière conservatrice comme ayant subi une poussée d'hémolyse, ayant eu recours à la transfusion et n'ayant pas une hémoglobine stable. ^c La différence de proportion est due à une différence de seulement 3 patients entre les bras. ^d La variation moyenne a été calculée à la Semaine 25 par rapport à l'inclusion ; une amélioration cliniquement significative du score FACIT-Fatigue est une augmentation de ≥5 points par rapport à l'inclusion (Cella D, et al. *Blood* 2021;138:1952).

La plupart des patients de COMMODORE 1 passés à crovalimab ont préféré crovalimab à eculizumab

- Les 3 raisons principales de préférer crovalimab dans le bras crovalimab étaient :
- Les 3 raisons principales de préférer crovalimab chez les patients passés d'eculizumab à crovalimab étaient :

	Randomisé dans le bras crovalimab (N=44)	Après le passage du bras de randomisation eculizumab à crovalimab (N=35) ^a
Préférence de traitement à la Semaine 17, n (%)		
Préfère crovalimab	33 (85)	27 (96)
Préfère eculizumab	1 (3) ^b	0
Pas de préférence	5 (13)	1 (4)

Cut-off clinique : 16/11/2022. ^a Les patients ayant initialement reçu eculizumab avaient la possibilité de passer à crovalimab après 24 semaines de traitement par eculizumab. ^b Seuls les patients dont les données étaient disponibles ont été inclus dans le calcul des pourcentages. ^c Les raisons de préférer eculizumab étaient "moins d'impact sur les autres activités", "une meilleure qualité de vie" et "moins d'impact sur la famille/les amis".

Conclusions

- L'étude COMMODORE 1 montre que crovalimab est bien toléré chez les patients atteints de PNH ayant déjà reçu des inhibiteurs du complément C5.
- Le contrôle de la maladie est maintenu lors du passage d'eculizumab à crovalimab.
 - Ceci est confirmé par une inhibition complète et durable du complément C5 par crovalimab.
- Les résultats de l'étude de phase III COMMODORE 1 montrent un profil bénéfice-risque de crovalimab comparable à celui d'eculizumab et globalement favorable chez les patients atteints d'HPN.
 - Les profils de tolérance des patients déjà traités par inhibiteurs du C5 et naïfs de traitement sont superposables excepté pour le risque de T3H lors du passage d'un inhibiteur à un autre.
- La majorité des patients passés d'eculizumab à crovalimab ont déclaré avoir une préférence pour crovalimab.
- Crovalimab pourrait être une nouvelle option de traitement des patients atteints d'HPN, permettant une auto-administration d'un faible volume par voie sous-cutanée en maintenance toutes les 4 semaines.

Références

- Hillmen P, et al. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43. 2. Kulasekararaj AG, et al. *Blood* 2019;133:540-9.
- Lee JW, et al. *Blood* 2019;133:530-9. 4. Röth A, et al. *Blood* 2020;135:912-20. 5. Buatois S, et al. *ASH* 2022 [abs 1247].
- Liu H, et al. *ASH* 2022 [abs 293]. 7. Scheinberg P, et al. *EHA* 2023 [abs S183]. 8. Röth A, et al. *EHA* 2023 [abs S181].
- Nishimura, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2023;113:904-15.