Essai de phase III randomisé COMMODORE 2 : résultats d'une étude multicentrique évaluant crovalimab vs eculizumab chez des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) naïfs de traitement par un inhibiteur du complément

89e CONGRÈS de la SNFMI NANCY

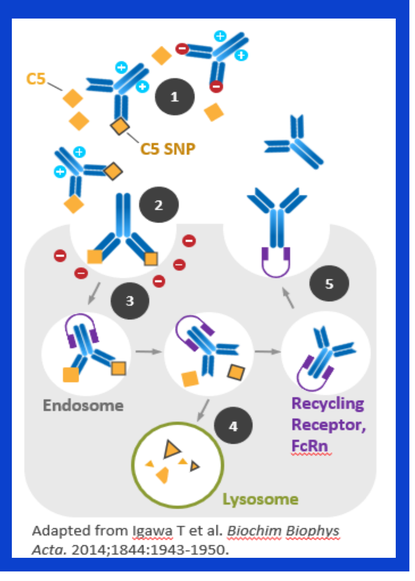
CA115

C. Tessier,[1] L. Terriou,[2] A. Röth,[3] F. Brochet,[4] G. He,[5] A. Brodsky,[6] C. Chai- Adisaksopha,[7] T. Dumagay,[8] R. Demichelis Gómez,[9] M. Höglund,[10] RJ. Kelly,[11] JH. Lee,[12] JI. Nishimura,[13] N. Obara,[14] A. Risitano,[15] A. Gaya,[16] A. Appius,[17] B. Gentile,[18] R. Negricea,[19] Z. Zhang,[20] S. Buatois,[21] B. Han[22]

1. Roche, Boulogne-Billancourt, France ; **2.** Unité d'immunologie clinique, ea2686, CHRU Lille, Lille ; **3.** Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, University Hospital Essen, Essen, Allemagne ; **4.** Urgences, C.H. de Montlucon, Montluçon ; **5.** Hematologie, Jiangsu Province Hospital, Nankin, Chine ; **6.** Hospital de Clínicas "José de San Martín" Hematology Division, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentine ; **7.** Hématologie, Faculty of Medicine Chiang Mai University , Chiang Mai, Thaïlande ; **8.** Division of Hematology, University of the Philippines, Manille, Philippines ; **9.** Hématologie, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico, Mexique ; **10.** Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Suède ; **11.** Hématologie, St James's, University Hospital, Leeds, Royaume Uni ; **12.** Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, Séoul, République de Corée ; **13.** Department of hematology and oncology, Université d'Osaka, Suita, Japon ; **14.** Hématologie, University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japon ; **15.** Hematology, Université de Naples - Frédéric-II, Napoli, Italie ; **16.** Hospital clinic, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelone, Espagne ; **17.** Department of hematology, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Suisse ; **18.** Hématologie, Genentech, San Francisco, États-Unis ; **19.** Haemato- oncology, F. Hoffman-La Roche Limited, Mississauga, Canada ; **20.** Product Development, Roche, Shanghai, Chine ; **21.** Hématologie, Roche, Bâle, Suisse ; **22.** Hématologie, Peking Union Medical College, Pékin, Chine.

Introduction

- Malgré des améliorations significatives dans le traitement de l'hémoglobinurie 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 maintient le contrôle de la maladie des patients **précédemment traité avec eculizumab**.[4,7]
- **COMMODORE 2** (NCT04434092) est un essai international, randomisé, ouvert, multicentrique, de phase III évaluant crovalimab vs. eculizumab chez des patients atteints d'HPN **naïfs d'inhibiteurs du C5.**

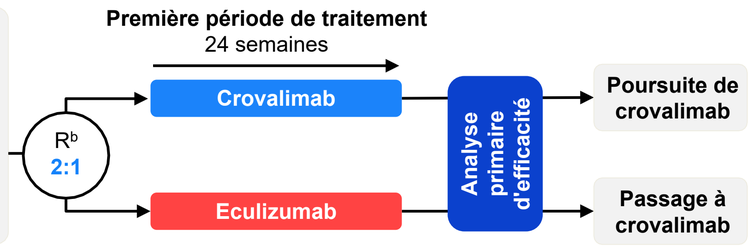


Adapted from Igawa T et al. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1844:1943-1950.

Méthode

Schéma de l'étude COMMODORE 2 : bras de randomisation[a]

Population[a]
- Patients atteints d'HPN
- Âge ≥ 18 ans
- Poids corporel ≥ 40 kg
- **LDH ≥ 2×LSN**
- **Naïf de traitement avec un inhibiteur du complément**



[a] Les patients pédiatriques ont été inclus dans un bras non randomisé pour recevoir crovalimab. [b] Facteur de stratification : dernière valeur de la LDH en mesure locale (≥ 2 à ≤ 4×LSN vs > 4×LSN) et antécédents de transfusion dans les 6 derniers mois (0, > 0 à ≤ 6 et > 6 culots globulaires administrés).
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 principaux d'efficacité

Critères	Définition
Critères co-primaires d'efficacité	
Contrôle de l'hémolyse	Proportion moyenne de patients avec une hémolyse contrôlée selon LDH ≤ 1,5×LSN de la semaine 5 à la semaine 25 (mesure centralisée)
Non-recours à la transfusion	Proportion de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion entre le début de l'étude et la semaine 25
Critères secondaires d'efficacité	
Poussée d'hémolyse	Proportion de patients avec une poussée d'hémolyse entre l'inclusion et la semaine 25
Hémoglobinémie stable	Proportion de patients avec une hémoglobinémie stable entre l'inclusion et la semaine 25
Score FACIT-Fatigue	Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 25 de la fatigue (patients âgé ≥18 ans)

- Les deux critères co-primaires sont testés en non-infériorité[a]
- La tolérance, la préférence des patients, les pharmacocinétique/ pharmacodynamie ont été également évaluées

[a] Si la non-infériorité est établie pour le critère co-primaire, alors d'autres tests de non-infériorité et de supériorité seront réalisés sur les critères primaires et secondaires.
FACIT, Functional assessment of chronic illness therapy, **LDH,** lactate déshydrogénase; **LSN,** limite supérieure de la normale

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

	Crovalimab (N=135)	Eculizumab (N=69)
Âge, médiane (min-max), année	**36** (18–76)	**38** (17–78)
≥18 ans, n (%)	135 (**100**)	67 (**97**)[a]
Hommes, n (%)	77 (**57**)	35 (**51**)
Origine ethnique, n (%)		
Asiatique	86 (**64**)	51 (**74**)
Caucasienne/Africaine ou Afroaméricaine	48 (**36**)	17 (**25**)
Poids, médiane (min-max), kg[b]	**66,1** (42,0–140,3)	**62,2** (47,0–122,0)
LDH (centralisée), moyenne (DS), ×LSN	**7,6** (3,4)	**7,8** (3,5)
Facteurs de stratification : LDH à l'inclusion (mesure locale), n (%)		
≥2 à ≤4×LSN	24 (**18**)	11 (**16**)
>4×LSN	111 (**82**)	58 (**84**)
Taux d'hémoglobine, Médiane (min-max), g/L	**85,0** (63,0–135,0)	**87,0** (58,0–810,0)
Culots globulaires transfusés dans les 12 mois avant le recrutement, moyenne (DS)[c]	**6,5** (8,3)	**6,6** (8,9)
≥1 unité, n (%)[d]	103 (**77**)	50 (**74**)
Facteurs de stratification : Culots globulaires transfusés dans les 6 mois avant la randomisation, n (%)		
0 unités	33 (**24**)	17 (**25**)
>0 à ≤6 unités	68 (**50**)	34 (**49**)
>6 unités	34 (**25**)	18 (**26**)
Taille du clone HPN, médiane (min-max), %		
Érythrocytes	**25,1** (3,5–96,0)	**44,6** (0,1–88,9)
Granulocytes	**60,3** (0,8–96,1)	**74,6** (1,3–95,2)
Monocytes	**90,8** (42,5–100)	**95,1** (41,5–99,9)
Antécédents d'intérêt pour l'HPN avant le recrutement/1ère administration de dose, n (%)		
Anémie aplasique	53 (**39**)	26 (**38**)
Événements vasculaires majeurs	21 (**16**)	10 (**14**)
Syndrome myélodysplasique	6 (**4**)	6 (**9**)

- Le bras eculizumab comprenait une proportion plus élevée de patients d'origine asiatique

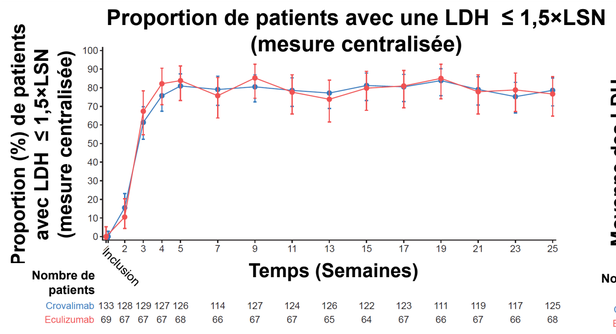
Cut-off clinique : 13/11/2022. Seuls les patients dont les données étaient disponibles ont été inclus dans le calcul des pourcentages. [a] Deux patients âgés de 17 ans ont été randomisés dans le groupe eculizumab avant l'ouverture du groupe pédiatrique distinct non randomisé. [b] La valeur maximale de l'hémoglobine à l'inclusion dans le groupe eculizumab de 810 g/L était due à une saisie erronée des données. [c] Les données sont manquantes pour trois patients du groupe crovalimab et deux du groupe eculizumab. [d] Les données sont manquantes pour deux patients du groupe crovalimab et un patient du groupe eculizumab.
DS, déviation standard; **LDH,** lactate déshydrogénase; **LSN,** limite supérieure de la normale

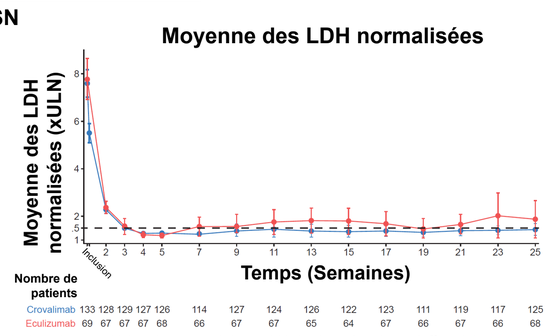
Résultats

Crovalimab est non-inférieur à eculizumab pour le critère co-primaire de contrôle de l'hémolyse

	Crovalimab (N=134)[a]	Eculizumab (N=69)
Contrôle de l'hémolyse (mesure centralisée LDH ≤ 1,5×LSN) de la Semaine 5 à la Semaine 25, moyenne, % [IC 95%]	**79,3** [72,9, 84,5]	**79,0** [69,7, 86,0]
Odds ratio [IC 95%]	**1,02** [0,57, 1,82]	

Un odds ratio >1 est en faveur de crovalimab ; Limite inférieure de l'IC à 95% >MNI (0.2)





Cut-off clinique : 16/11/2022. [a] Un patient n'a pas été évalué pour la LDH après l'inclusion ; ainsi seulement 134 patients ont été considérés dans l'analyse d'efficacité.

Crovalimab est non-inférieur à eculizumab pour le critère co-primaire de non-recours à la transfusion

	Crovalimab (N=134)[a]	Eculizumab (N=69)
Non-recours à la transfusion entre l'inclusion et la Semaine 25, n (%) [IC 95%]	88 (**65,7**)[b] [56,9, 73,5]	47 (**68,1**) [55,7, 78,5]
Différence pondérée, % [IC 95%]	**−2.8** [−15.7, 11.1]	

Limite inférieure de l'IC à 95% >MNI (-20%)

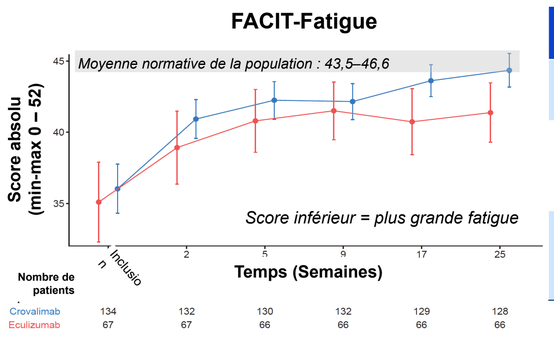
Cut-off clinique : 16/11/2022. [a] Un patient n'a pas été évalué pour la LDH après l'inclusion ; ainsi, seulement 134 patients ont été considérés dans l'analyse d'efficacité. [b] Un patient du bras crovalimab qui a interrompu le traitement avant la Semaine 25 sans transfusion a été considéré comme ayant reçu une transfusion (décision conservatrice). MNI, marge de non-infériorité.

Crovalimab est non-inférieur à eculizumab pour les critères de poussée d'hémolyse et stabilisation de l'hémoglobine

	Crovalimab (N=134)[a]	Eculizumab (N=69)	
Poussées d'hémolyse entre l'inclusion et la Semaine 25, n (%)[b] [IC 95%]	14 (**10,4**) [6,0, 17,2]	10 (**14,5**) [7,5, 25,5]	Limite supérieure de l'IC à 95% <MNI (20%)
Différence pondérée, % [IC 95%]	**−3,9** [−14,8–5,3]		
Hémoglobine stable entre l'inclusion et la Semaine 25, n (%)[c] [IC 95%]	85 (**63,4**) [54,6–71,5]	42 (**60,9**) [48,4–72,2]	Limite inférieure de l'IC à 95% >MNI (-20%)
Différence pondérée, % [IC 95%]	**2,2** [−11,4–16,3]		

Cut-off clinique : 16/11/2022. [a] Un patient n'a pas été évalué pour la LDH après l'inclusion ; ainsi seulement 134 patients ont été considérés dans l'analyse d'efficacité. [b] Quatre patients du bras crovalimab et 1 patient du bras eculizumab ont arrêté le traitement avant la Semaine 25 et ont été considérés comme ayant eu un événement de poussée d'hémolyse (décision conservatrice). [c] Un patient du bras crovalimab qui a arrêté le traitement avant la Semaine 25 avec une hémoglobine stable a été considéré comme n'ayant pas une hémoglobine stable (décision conservatrice). MNI, marge de non-infériorité.

Amélioration cliniquement significative du score FACIT-Fatigue dans les deux bras



	Crovalimab (N=134)[a]	Eculizumab (N=69)
Score FACIT-Fatigue à l'inclusion moyenne (ES)	n=134 **36,0** (0,9)	n=67[b] **35,1** (1,4)
Variation ajustée du score FACIT-Fatigue à S25, moyenne (ES)[c] [IC 95%]	n=128 **7,8** (0,7) [6,5, 9,1]	n=66 **5,2** (0,9) [3,4, 6,9]
Différence des moyennes ajustées de l'inclusion à S25 [IC 95%]	**2,6** [0,7, 4,6]	

La non-infériorité n'a pas été formellement testée

Cut-off clinique : 16/11/2022. ES, erreur standard. [a] Pour un patient la LDH post-inclusion n'a pas été évaluée. [b] Seuls les patients âgés de ≥18 ans et recrutés ≥24 semaines avant le cut-off clinique sont inclus. [c] Une amélioration cliniquement significative du score FACIT-Fatigue correspond à une augmentation de ≥5 points par rapport au score à l'inclusion. (Cella D, et al. ASH 2021; [abs 1952]). **ES,** erreur standard; **FACIT,** functional assessment of chronic illness therapy, **S,** semaine, **IC,** intervalle de confiance

Crovalimab était bien toléré pendant la 1ère période de traitement chez les patients naïfs atteints d'HPN

- Le **profil de tolérance du crovalimab** était **comparable à celui de l'eculizumab**

	Crovalimab (N=135)	Eculizumab (N=69)
Durée du traitement, médiane (min-max), semaines[a]	**19,7** (0,1–23,1)	**22,0** (6,1–26,1)
Nombre total de patients avec :		
≥1 EI, n (%)	105 (**78**)	55 (**80**)
EI de Grade 3–5	24 (**18**)	17 (**25**)
EI graves	14 (**10**)	9 (**13**)
EI graves liés au traitement	4 (**3**)	1 (**1**)
EI liés au traitement conduisant à une sortie de l'étude	**0**	**0**
EI liés au traitement conduisant à une modification/interruption de dose	1 (**1**)	**0**
EI conduisant à un arrêt du traitement	1 (**1**)	1 (**1**)
EI conduisant à une modification/interruption de dose	5 (**4**)	3 (**4**)

- Des infections graves sont rapportées chez 3% des patients traités avec crovalimab et 7% des patients traités avec eculizumab, **sans infection à méningocoques.**
- Trois événements fatals ont été rapportés, tous non liés au traitement ;
  2 avec crovalimab (infarctus du myocarde [n=1]; hémorragie respiratoire après l'arrêt du traitement [n=1]) et 1 avec eculizumab (accident vasculaire cérébral ischémique).

Cut-off clinique : 16/11/2022. EI, événement indésirable. Les données de tolérance sont rapportées jusqu'à la semaine 25 pour le crovalimab et jusqu'au moment du changement de traitement pour l'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. **EI,** événement indésirable

Crovalimab et eculizumab ont des profils de tolérance comparables

EI rapportés chez ≥10% des patients, quel que soit le bras, n (%)	Crovalimab (N=135)	Eculizumab (N=69)
Réaction liée à la perfusion	21 (**16**)	9 (**13**)
Taux de neutrophiles bas	17 (**13**)	7 (**10**)
Taux de lymphocytes bas	16 (**12**)	7 (**10**)
Hypokaliémie	15 (**11**)	9 (**13**)
Pyrexie	12 (**9**)	7 (**10**)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (**8**)	9 (**13**)
Hypocalcémie	8 (**6**)	7 (**10**)

- Les EI les plus fréquents dans les bras crovalimab et eculizumab étaient les réactions liées à la perfusion.
  - Ces événements sont survenus pendant ou 24 heures après la perfusion, et les symptômes les plus fréquents étaient des céphalées (**13,3%**) et des douleurs abdominales (**1,5%**) pour crovalimab, et des céphalées (**8,7%**) pour eculizumab.
- Les anomalies biologiques signalées en tant qu'EI étaient généralement présentes à l'inclusion ou associées à des antécédents médicaux, à la maladie sous-jacente ou à des traitements concomitants. Ces effets indésirables n'ont généralement pas eu de conséquences cliniques et n'étaient pas graves.

Cut-off clinique : 16/11/2022. Les données de tolérance sont rapportées jusqu'à la semaine 25 pour le crovalimab et jusqu'au moment du changement de traitement pour l'eculizumab.

La plupart des patients de COMMODORE 2 ont préféré crovalimab à eculizumab

- Dans une analyse exploratoire, la préférence de traitement a été évaluée chez les patients randomisés dans le bras eculizumab et passés à crovalimab au cours de la période d'extension.[a]

Préférence à la Semaine 17 de traitement, n (%)	Après le passage d'eculizumab à crovalimab (N=68)[b]
	n=38[c]
Préfère crovalimab	32 (**84,2**)
Préfère eculizumab	4 (**10,5**)
Pas de préférence	2 (**5,3**)

- Les **3 raisons principales de préférer crovalimab** étaient :
  1. Un mode d'administration plus simple
  2. Moins de consultations à l'hôpital en lien avec le traitement
  3. Une durée d'administration plus courte

Environ 84 % des patients de COMMODORE 2 ayant répondu au questionnaire ont préféré crovalimab à eculizumab.

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] Un patient randomisé dans le bras eculizumab est décédé au cours des 24 premières semaines. [c] Seuls les patients dont les données étaient disponibles (ayant rempli le questionnaire) ont été inclus dans le calcul des pourcentages.

Conclusions

- L'étude COMMODORE 2 a atteint ses critères d'efficacité co-primaires, démontrant la non-infériorité du crovalimab par rapport à l'eculizumab pour le contrôle de l'hémolyse et le non-recours aux transfusions.
  - Crovalimab est également non-inférieur à eculizumab pour les poussées d'hémolyse et la stabilisation de l'hémoglobine.
  - Une amélioration cliniquement significative des scores FACIT-Fatigue a été observée dans les deux bras ; l'amélioration étant numériquement plus importante avec le crovalimab.
- Les résultats de l'étude de phase III COMMODORE 2 montrent un profil bénéfice-risque de crovalizumab 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 atteint d'HPN, permettant une auto-administration d'un faible volume par voie sous-cutanée en maintenance toutes les 4 semaines.

Références

1. Hillmen P, et al. N Engl J Med 2006;355:1233–43. **2.** Kulasekararaj AG, et al. Blood 2019;133:540–9.
3. 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].
6. Liu H, et al. ASH 2022 [abs 293]. **7.** Scheinberg P, et al. EHA 2023 [abs S183].