

Résumé des résultats de l'essai clinique

Étude à long terme visant à évaluer l'innocuité du crovalimab et son efficacité chez les personnes atteintes d'un trouble sanguin appelé « hémoglobinurie paroxystique nocturne » (HPN)

Voir la fin du résumé pour le titre complet de l'étude.

À propos de ce résumé

Il s'agit d'un résumé des résultats d'un essai clinique (appelé « étude » dans le présent document), destiné :

- au grand public ; et
- aux personnes ayant participé à l'étude.

Ce résumé est basé sur des informations connues au moment de la rédaction.

L'étude a débuté en mai 2017 et ce résumé comprend certains résultats recueillis et analysés en janvier 2020 et certains résultats recueillis et analysés en novembre 2021. Ce résumé présente les résultats de la partie initiale de l'étude (après que les personnes de l'étude avaient pris un traitement pendant 20 semaines, appelée « phase de traitement primaire ») et une partie prolongée de l'étude (après que les personnes de l'étude avaient pris un traitement pendant environ 3 ans, appelée « phase d'extension du traitement »). Au moment de la rédaction de ce résumé, cette étude est toujours en cours. Les médecins continuent de recueillir des informations sur les risques et les bénéfices à long terme du médicament.

Aucune étude ne peut à elle seule nous révéler tous les risques et bénéfices d'un médicament. Il faut un grand nombre de personnes participant à de nombreuses études pour connaître toutes les données dont nous avons besoin. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études menées sur le même médicament. Ce médicament a été administré à des personnes pour la première fois dans le cadre de cette étude.

Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décisions sur la base de ce seul résumé. Vous devez toujours consulter votre médecin avant de prendre toute décision concernant votre traitement.

Table des matières

1. Informations générales concernant cette étude
2. Qui participe à cette étude ?
3. Que s'est-il passé jusqu'à présent au cours de l'étude ?
4. Quels sont les résultats de l'étude à ce jour ?
5. Quels sont les effets secondaires à ce jour ?
6. De quelle manière cette étude a-t-elle contribué à la recherche ?
7. D'autres études sont-elles prévues ?
8. Où puis-je trouver des informations complémentaires ?

Glossaire

- HPN = hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Éculizumab = inhibiteur de C5
- Hémolyse = destruction des globules rouges

Merci aux personnes qui participent à cette étude

Les personnes qui participent ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et le médicament à l'étude, le « crovalimab ».

Informations importantes concernant cette étude

- Cette étude a été réalisée pour évaluer le profil d'innocuité du crovalimab chez les personnes atteintes d'HPN.
 - Certaines personnes n'avaient jamais pris ce type de médicament contre l'HPN auparavant.
 - D'autres personnes avaient pris un type similaire de médicament contre l'HPN appelé « éculizumab » avant de participer à cette étude.
- Dans cette étude, toutes les personnes ont reçu du crovalimab, mais elles ont été réparties en groupes qui ont pris différentes quantités à différents intervalles. Les résultats ont été recueillis et analysés à deux moments différents :
 - Une fois que les personnes de l'étude avaient pris un traitement par crovalimab pendant 20 semaines, soit « phase de traitement primaire ».
 - Une fois que les personnes avaient pris du crovalimab pendant environ 3 ans, soit « phase d'extension du traitement ».
- Quarante-quatre personnes atteintes d'HPN, réparties dans 6 pays, participent à cette étude.
- Après que les participants ont pris du crovalimab pendant environ 3 ans, l'étude a montré que :
 - Au total, 32 % des personnes (14 personnes sur 44 participant à l'étude) ont présenté des effets secondaires, qui selon leur médecin, étaient causés par le crovalimab.
 - Environ 5 % des personnes (2 personnes sur 44 participant à l'étude) ont présenté un effet secondaire grave, qui selon leur médecin, était causé par le crovalimab.
 - Les taux de lactate déshydrogénase (LDH - protéine qui augmente dans le sang lorsque les globules rouges éclatent) sont restés constamment inférieurs au taux considéré comme « élevé » dans cette étude, chez 80 à 100 % des personnes à chaque visite, pendant la phase d'extension du traitement. Des taux élevés de LDH peuvent signifier que la dégradation des globules rouges se produit.
 - Les taux d'hémoglobine (une protéine dans les globules rouges qui peut être mesurée et dont le taux diminue lorsqu'un plus grand nombre de globules rouges sont détruits) sont restés stables chez 79 à 88 % des personnes, au cours des huit périodes de 24 semaines de la phase d'extension du traitement.
 - Entre 83 et 92 % des personnes n'ont pas eu besoin de transfusions sanguines au cours des huit périodes de 24 semaines que dure la phase d'extension du traitement.
- Après avoir pris du crovalimab pendant 10 à 20 semaines, les personnes qui n'avaient pas pris de médicament pour l'HPN auparavant se sont senties moins

fatiguées, plus capables de faire leurs activités quotidiennes, et se sentaient mieux dans l'ensemble (elles avaient une meilleure « qualité de vie ») qu'avant de commencer à prendre le crovalimab.

- Chez les personnes qui avaient pris de l'éculizumab avant de participer à cette étude, leur niveau de fatigue, leur capacité à effectuer leurs activités quotidiennes et leur qualité de vie sont restées stables pendant la prise de crovalimab.
- Au moment de la rédaction de ce résumé, le suivi à long terme est toujours en cours.

1. Informations générales concernant cette étude

Pourquoi cette étude est-elle menée ?

L'HPN est un trouble du sang qui entraîne la dégradation des globules rouges (hémolyse).

L'HPN est causée par une modification génétique (mutation) des cellules sanguines. Cette mutation entraîne la destruction de certaines protéines dans l'organisme, provoquant une anémie (faible taux d'hémoglobine – expliqué ci-dessous) et d'autres problèmes. Cela peut entraîner des symptômes tels que fatigue, maux de tête, difficultés respiratoires, perte d'appétit, difficulté à faire de l'exercice ou à se concentrer, douleur à l'estomac ou à la poitrine. Si l'hémolyse détruit un trop grand nombre de globules rouges, une personne peut avoir besoin de recevoir du sang d'un donneur (transfusion de sang). Les personnes atteintes d'HPN ont également un risque plus élevé de caillots sanguins.

Les médecins peuvent mesurer le degré de dommages aux globules rouges chez les personnes atteintes d'HPN en effectuant des tests sanguins pour examiner les niveaux :

- de lactate déshydrogénase (LDH, une protéine qui augmente dans le sang lorsque les globules rouges éclatent). Des taux élevés de LDH peuvent signifier que la dégradation des globules rouges se produit.
- d'hémoglobine (protéine dans les globules rouges qui donne au sang sa couleur rouge et transporte l'oxygène des poumons vers le reste du corps). Si le taux d'hémoglobine est bas, cela peut signifier que les globules rouges sont détruits.

L'HPN peut être traitée par un type de médicament appelé « inhibiteur de C5 ». Ce type de médicament bloque (inhibe) la C5, l'une des protéines responsables de la destruction des globules rouges. Les inhibiteurs de C5 qui sont déjà approuvés pour le traitement de l'HPN réduisent les symptômes et les effets de l'HPN chez de nombreuses personnes. Les inhibiteurs de C5 actuellement disponibles sont principalement administrés par injection dans une veine (appelée perfusion IV), ce qui signifie que les personnes se rendent chez leur médecin ou à l'hôpital pour recevoir le traitement. En outre, ces inhibiteurs de C5 peuvent ne pas être efficaces chez certaines personnes présentant une mutation génétique particulière. Certaines personnes qui prennent des inhibiteurs de C5 ont encore des dommages aux globules rouges si le médicament ne bloque pas complètement les protéines C5, c'est ce que l'on appelle la « crise d'hémolyse ».

Par conséquent, il existe encore un besoin de nouveaux traitements améliorés pour l'HPN.

Le crovalimab est un nouvel inhibiteur de C5 qui, après les premières doses administrées par le médecin ou à l'hôpital, peut être pris à domicile sous la forme d'une injection sous la peau (appelée injection sous-cutanée). Une personne atteinte d'HPN peut recevoir l'injection à domicile (auto-administrée ou administrée par un aidant) ou recevoir l'injection dans un établissement de soins de santé. Le processus d'injection du crovalimab ne prend que quelques minutes.

Dans cette étude, les chercheurs veulent voir si le crovalimab est sûr et dans quelle mesure il est efficace chez les personnes atteintes d'HPN qui :

- n'ont jamais pris d'inhibiteur de C5 auparavant ; ou
- qui ont pris un inhibiteur de C5 appelé éculizumab avant de rejoindre cette étude.

Les chercheurs ont mesuré l'innocuité en examinant les effets secondaires que les personnes ont eus au cours de cette étude et leur degré de gravité. Les effets secondaires

sont des problèmes médicaux (par exemple des vertiges) qui se sont produits chez les personnes prenant du crovalimab. Les chercheurs ont également mesuré l'efficacité du crovalimab en examinant les taux sanguins de LDH et d'hémoglobine, et en observant combien d'entre eux avaient eu une crise d'hémolyse ou ont eu besoin de transfusions sanguines. Ils ont également utilisé des questionnaires pour évaluer comment les personnes se sentaient pendant le traitement par crovalimab.

Quel est le médicament à l'étude ?

Le **crovalimab** est le médicament étudié ici.

- On prononce comme ceci : « croh-VA-lih-mab ».
- Le crovalimab est un type de médicament appelé « inhibiteur de C5 ».
- Le crovalimab agit en bloquant la C5, l'une des protéines de l'organisme qui permet la dégradation des globules rouges.
- Le crovalimab peut réduire l'hémolyse et les problèmes causés par l'hémolyse, de sorte que les personnes peuvent se sentir mieux et faire plus de choses dans leur vie quotidienne.

Qu'est-ce que les chercheurs veulent découvrir ?

Les chercheurs mènent cette étude pour déterminer l'innocuité du crovalimab en vérifiant combien de personnes ont des effets secondaires pendant cette étude et en examinant leur gravité (voir la section 5 « Quels sont les effets secondaires à ce jour ? »). Ils veulent également voir dans quelle mesure le crovalimab agit pour prévenir l'hémolyse et ses effets.

Les principales questions auxquelles les chercheurs veulent répondre sont les suivantes :

1. Combien de personnes ont eu des effets secondaires pendant la prise de crovalimab ?
2. Combien de personnes ont eu des effets secondaires graves pendant la prise de crovalimab ?

Autres questions auxquelles les chercheurs veulent répondre pour évaluer l'efficacité du crovalimab :

3. Quelle a été l'évolution des taux sanguins de LDH chez les personnes qui ont pris du crovalimab ?
4. Quelle a été l'évolution des taux d'hémoglobine chez les personnes qui ont pris du crovalimab ?
5. Combien de personnes ayant pris du crovalimab n'ont pas eu besoin de transfusions sanguines ?
6. Combien de personnes ont eu une crise d'hémolyse pendant qu'elles prenaient du crovalimab ?
7. Quelle était la « qualité de vie » des personnes pendant la prise de crovalimab (se sentaient-elles mieux ou moins bien) ?

De quel type d'étude s'agit-il ?

Il s'agit d'une étude de **phase 1/2**, qui indique qu'il s'agit de la première étude sur le crovalimab.

Cette étude se divise en 4 parties. Les résultats de **la Partie 2**, de **la Partie 3** et de **la Partie 4** sont inclus dans ce résumé, car ce sont les parties qui impliquent des personnes atteintes d'HPN.

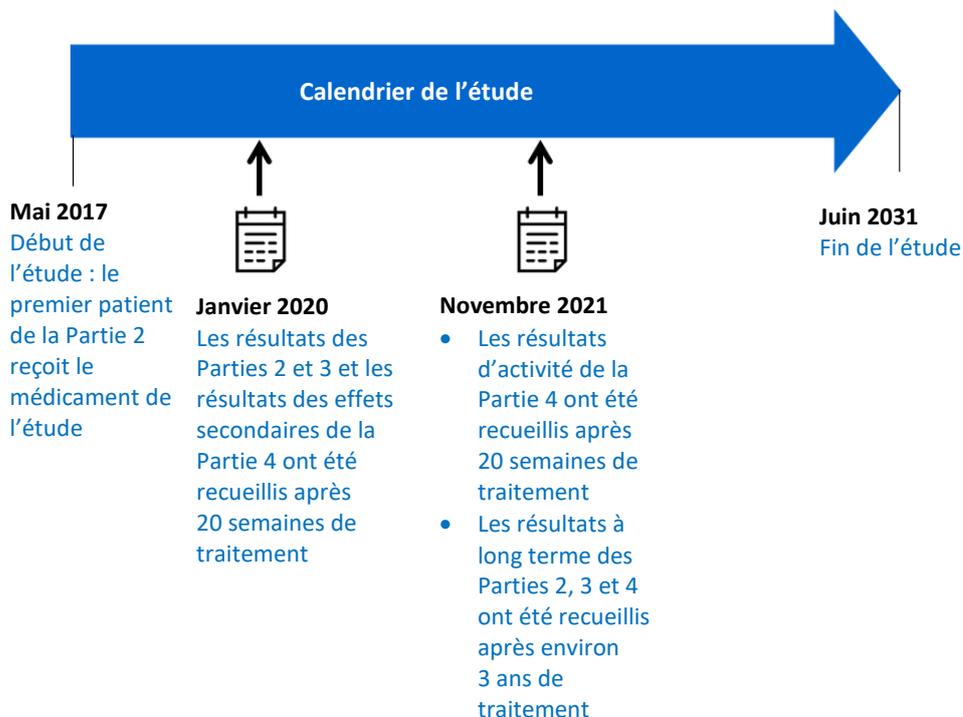
- Dans **la Partie 1**, un petit nombre de personnes en bonne santé ont pris du crovalimab, et les chercheurs ont fait des tests médicaux pour en savoir plus sur le crovalimab et sur son impact.
 - L'objectif était de déterminer l'innocuité du crovalimab chez l'homme et quelle dose de crovalimab pourrait être utilisée en toute sécurité dans les prochaines parties de l'étude.
 - **Les résultats de la Partie 1 ne sont pas présentés dans ce résumé** parce qu'elle a été réalisée chez des personnes en bonne santé et non chez des personnes atteintes d'HPN.
- Dans **la Partie 2**, un petit nombre de personnes atteintes d'HPN ont pris du crovalimab. Ces personnes n'avaient jamais pris de médicament inhibiteur de C5 pour l'HPN auparavant.
 - L'objectif était de déterminer si le crovalimab était sans danger chez les personnes atteintes d'HPN qui n'avaient pas pris d'inhibiteur de C5 auparavant.
- Dans **la Partie 3**, un petit nombre de personnes atteintes d'HPN ont pris différentes doses de crovalimab à différents intervalles de temps. Avant d'intégrer cette étude, ces personnes prenaient un inhibiteur de C5 appelé éculizumab.
 - L'objectif était de déterminer si le crovalimab était sans danger chez les personnes atteintes d'HPN qui avaient pris de l'éculizumab auparavant et pour trouver la dose la plus adaptée pour d'autres tests dans la Partie 4.
- Dans **la Partie 4**, deux groupes de personnes atteintes d'HPN ont participé :
 1. Personnes n'ayant jamais pris d'inhibiteur de C5 auparavant (appelé **Groupe A**)
 2. Personnes ayant pris de l'éculizumab pour traiter leur HPN avant de rejoindre l'étude (appelé **Groupe B**)
 - **La Partie 4 a testé** la dose et le calendrier de traitement du crovalimab qui avaient été les plus efficaces et les plus sûrs dans la Partie 3 chez un plus grand nombre de personnes atteintes d'HPN avant utilisation dans de futurs essais.
- Les résultats de cette étude ont été analysés et recueillis à deux moments différents :
 - Une fois que les personnes avaient pris 20 semaines de traitement par crovalimab, soit « phase de traitement primaire ».
 - Une fois que les personnes avaient pris du crovalimab pendant environ 3 ans, soit « phase d'extension du traitement ». Cela signifie que les personnes ayant participé à la partie antérieure de l'étude (la phase de traitement primaire) ont continué à prendre du crovalimab après avoir terminé 20 semaines de traitement. Les chercheurs voulaient voir à quel point le crovalimab était sûr à long terme. Ils voulaient également voir comment l'organisme des participants a supporté le crovalimab à long terme.

La Partie 3 de l'étude était « **randomisée** ». Cela signifie qu'il a été décidé au hasard laquelle des trois doses différentes de crovalimab les personnes allaient prendre. Le choix aléatoire de la dose administrée permet d'augmenter la probabilité que les types de personnes dans chaque groupe de dose (par exemple, l'âge, l'origine) soient similaires. En dehors des différentes doses testées dans chaque groupe de la Partie 3, toutes les autres caractéristiques des soins étaient les mêmes entre les groupes.

Toutes les parties de l'étude sont « **en ouvert** ». Cela signifie que tous les médecins et toutes les personnes de l'étude savent qu'elles prennent du crovalimab et à quelle dose.

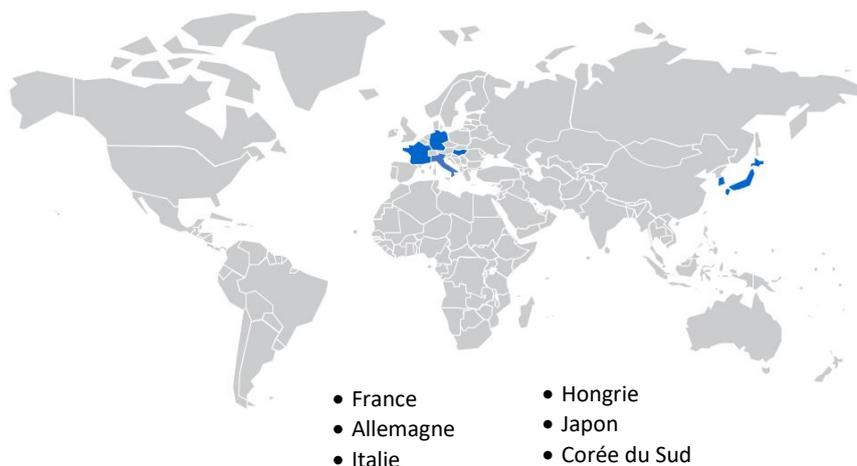
Quand et où l'étude se déroule-t-elle ?

L'étude a débuté en mai 2017 et ce résumé inclut les résultats recueillis jusqu'en novembre 2021. D'autres informations continuent à être collectées au moment où ce résumé est rédigé.



Cette étude est toujours en cours, c'est la raison pour laquelle les symboles qui figurent sur la frise chronologie (📅) indiquent à quelle date les informations de ce résumé ont été recueillies (janvier 2020, environ 32 mois ou presque 3 ans après le début de l'étude et novembre 2021, environ 4 ans et 6 mois après le début de l'étude).

L'étude se déroule dans 15 centres d'étude répartis dans 6 pays d'Europe et d'Asie. Cette carte indique les pays où se déroule cette étude.



2. Qui participe à cette étude ?

Quarante-quatre personnes atteintes d'HPN ont rejoint l'étude : 10 personnes dans la **Partie 2**, 19 personnes dans la **Partie 3** et 15 personnes dans la **Partie 4**. Quarante-trois de ces 44 personnes ont continué à prendre du crovalimab après 20 semaines de traitement et ont été incluses dans la phase d'extension du traitement de l'étude. Vous trouverez ci-dessous plus d'informations sur ces personnes.

Les personnes ayant participé à l'étude étaient âgées de 29 à 74 ans. Trente-et-une des 44 personnes (70 %) étaient des hommes et 13 des 44 personnes (30%) étaient des femmes.

Les personnes pouvaient participer à l'étude si :

- Elles étaient atteintes d'HPN.
- Elles étaient âgées de 18 à 75 ans.
- Elles n'avaient pas pris un type de médicament appelé « inhibiteur de C5 » pour l'HPN auparavant (**Partie 2** et Groupe A de la **Partie 4**), OU
- Elles avaient pris un inhibiteur de C5 appelé éculizumab pendant 3 mois ou plus avant de rejoindre cette étude (**Partie 3** et Groupe B de la **Partie 4**).
- Elles avaient été vaccinées contre une infection causée par une bactérie appelée *Neisseria meningitidis*.

Les personnes ne pouvaient pas participer à l'étude si elles avaient :

- présenté une réaction allergique ou engageant le pronostic vital (anaphylaxie) aux médicaments anti-anticorps avant de participer à l'étude.
- subi une intervention chirurgicale visant à retirer la rate moins de 1 an avant l'inclusion dans l'étude.
- présenté une infection appelée méningite à méningocoque avant de participer à l'étude.

Les personnes pouvaient participer à l'extension du traitement si elles avaient terminé les Parties 2, 3 ou 4 de l'étude et si le médecin estimait qu'elles avaient tiré des bénéfices du traitement par crovalimab.

3. Que s'est-il passé jusqu'à présent pendant l'étude ?

Au cours de l'étude, les 44 personnes ont pris du crovalimab. Elles ont été réparties en différents groupes qui ont pris différentes doses de crovalimab à différents intervalles.

Les groupes de traitement étaient les suivants :

- **Partie 2** (10 personnes n'ayant pas pris d'inhibiteur de C5 pour l'HPN auparavant)
 - Toutes les personnes de la Partie 2 ont pris les mêmes doses de crovalimab pendant 20 semaines.
- **Partie 3** (19 personnes ayant déjà pris de l'éculizumab)
 - Ces personnes ont été réparties en 3 groupes plus petits, chaque groupe prenant du crovalimab à des doses et à des heures différentes pendant 20 semaines (appelés Groupes A, B et C).
- **Partie 4** (15 personnes, dont 8 personnes n'ayant pas pris d'inhibiteur de C5 pour l'HPN auparavant [appelé Groupe A] et 7 personnes ayant pris de l'éculizumab auparavant [appelé Groupe B])
 - Ces personnes ont toutes pris du crovalimab à la même dose et à la même heure pendant 20 semaines. Les doses et les heures d'administration utilisées dans la Partie 4 ont été sélectionnées en fonction des résultats des parties 1, 2 et 3.

Pendant la phase d'extension du traitement, toutes les personnes ayant participé aux parties 2, 3 et 4 ont pris du crovalimab aux mêmes doses pendant environ 3 ans.

Ce tableau indique le nombre de personnes dans chaque groupe et le mode d'administration du médicament.

Au cours de la phase de traitement primaire, les personnes ont initialement pris du crovalimab par injection dans la veine (injection intraveineuse). Ces premières doses sont appelées « doses initiales ». Ce tableau montre les doses initiales pour chaque groupe de l'étude.

	Partie 2	Partie 3			Partie 4	
		Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe A	Groupe B
Nombre de personnes ayant pris du crovalimab	10	7	6	6	8	7
Fréquence et quantité auxquelles les doses initiales ont été prises	375 mg le Jour 1 500 mg le Jour 8	1000 mg le Jour 1			1000 mg le Jour 1 injectés dans une veine puis 340 mg les jours 2, 8, 15 et 22 injectés sous la peau	

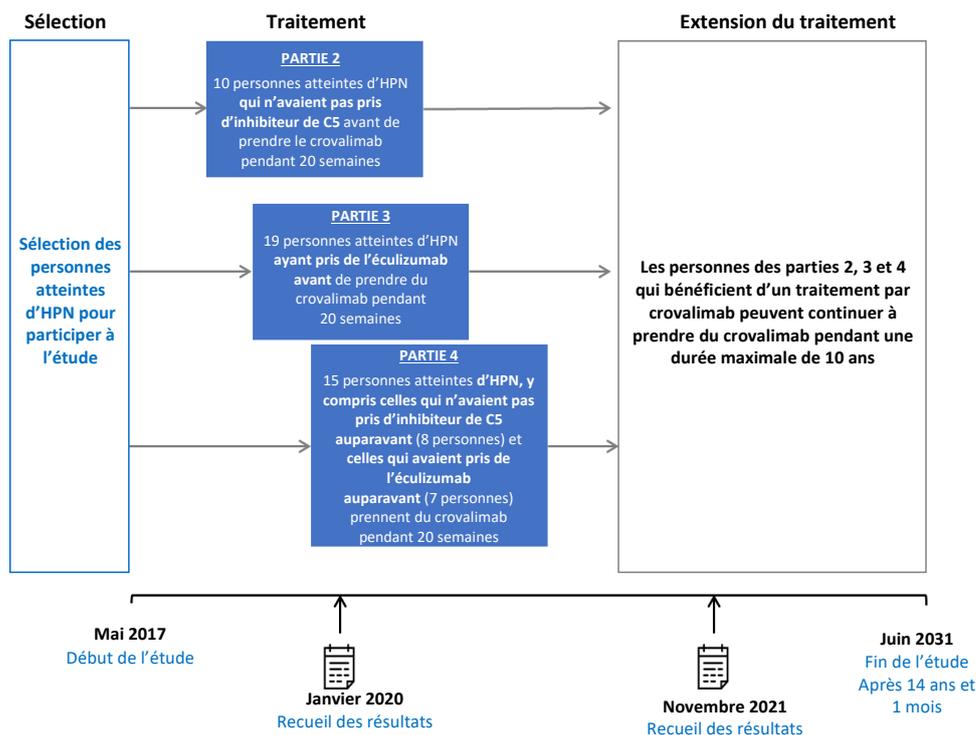
	1000 mg le Jour 22		
--	-----------------------	--	--

Après avoir pris les doses initiales, les personnes ont ensuite reçu du crovalimab par injection sous-cutanée. Ces doses suivantes sont appelées « doses d'entretien ». Ce tableau présente les doses d'entretien pour chaque groupe de l'étude.

	Partie 2	Partie 3			Partie 4	
		Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe A	Groupe B
Nombre de personnes ayant pris du crovalimab	10	7	6	6	8	7
Fréquence et quantité auxquelles des doses d'entretien ont été prises	170 mg chaque semaine, à partir du Jour 29	170 mg toutes les semaines pendant 8 semaines à partir du Jour 8, puis 680 mg toutes les 4 semaines	340 mg toutes les 2 semaines, à partir du Jour 8	170 mg chaque semaine, à partir du Jour 8	680 mg (si la personne pesait entre 40 et 100 kg) ou 1020 mg (si la personne pesait plus de 100 kg) toutes les 4 semaines à partir du jour 29	

Pendant la phase d'extension du traitement, toutes les personnes ont pris du crovalimab en injection sous-cutanée à une dose de 680 mg (si la personne pesait entre 40 et 100 kg) ou 1020 mg (si la personne pesait plus de 100 kg) toutes les 4 semaines.

Ce schéma fournit plus d'informations sur ce qui s'est passé pendant l'étude et sur les prochaines étapes.



Les symboles qui figurent sur la frise chronologique (📅) indiquent à quelle date les informations de ce résumé ont été recueillies (janvier 2020, environ 32 mois ou presque 3 ans après le début de l'étude et novembre 2021, environ 4 ans et 6 mois après le début de l'étude).

Lorsque les personnes participant à l'étude cessent de prendre ce médicament, il leur est demandé de rester en contact avec leur centre d'étude pendant 6 mois afin que leur état de santé puisse être contrôlé.

4. Quels sont les résultats de l'étude à ce jour ?

Les chercheurs ont examiné l'innocuité du crovalimab, et dans quelle mesure il a été efficace, chez les personnes atteintes d'HPN qui n'avaient pas pris d'inhibiteur de C5 auparavant (**Partie 2** et Groupe A de la **Partie 4**), et ceux qui avaient pris de l'éculizumab avant de rejoindre cette étude (**Partie 3** et Groupe B de la **Partie 4**) à la fois à court terme (plus de 20 semaines de traitement pendant la phase de traitement primaire) et à long terme (plus de 3 ans de traitement pendant la phase d'extension du traitement).

Question 1 : Combien de personnes ont eu des effets secondaires pendant la prise de crovalimab ?

- L'étude a montré que 32 % des personnes (14 personnes sur 44 ayant participé à l'étude) ont eu des effets secondaires qui, selon leur médecin, étaient causés par le crovalimab à long terme (environ 3 ans de traitement).
- Les types d'effets secondaires sont décrits dans la section 5.

Question 2 : Combien de personnes ont eu des effets secondaires graves pendant la prise de crovalimab ?

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il met la vie en danger, s'il nécessite des soins hospitaliers ou s'il provoque des problèmes durables.

- À long terme (environ 3 ans de traitement), 5 % des personnes (2 personnes sur 44 dans l'étude) ont présenté un effet secondaire grave qui, selon leur médecin, était causé par le crovalimab.
- Les effets secondaires graves qui, selon les médecins, étaient causés par le crovalimab étaient les suivants :
 - « Crise d'hémolyse » qui se produit lorsque le médicament inhibiteur de C5 d'une personne ne bloque pas complètement la C5 et qu'une destruction des globules rouges se produit.
 - Infection des voies respiratoires supérieures.
- Des crises d'hémolyse et des infections des voies respiratoires supérieures sont survenues chez 2 % des personnes (1 personne sur 44 ayant participé à l'étude).

Question 3 : Quelle a été l'évolution des taux sanguins de LDH chez les personnes qui ont pris du crovalimab ?

Lors du traitement des personnes atteintes d'HPN, les médecins visent à obtenir des taux de LDH inférieurs à un certain niveau considéré comme « élevé » dans cette étude.

Pendant la phase de traitement primaire (20 premières semaines de traitement) :

- Chez les 10 personnes (100 %) de la **Partie 2**, les taux de LDH ont diminué peu de temps après avoir commencé à prendre du crovalimab.
 - Lorsque les médecins ont mesuré les taux de LDH dans le sang environ 1 mois après le début du traitement par crovalimab, les taux de LDH étaient tombés en dessous du niveau considéré comme « élevé » dans cette étude chez 8 personnes sur 10 (80 %). Les médecins ont mesuré les taux de LDH chaque fois qu'un participant à l'étude s'est rendu à l'hôpital pendant les 20 semaines de traitement par crovalimab. Sur un total de 10 visites (avec une visite toutes les 1 à 2 semaines), les taux de LDH sont restés stables et inférieurs au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude chez 70 à 90 % des personnes à chaque visite.
- Dans la **Partie 3**, 6 personnes sur 19 (32 %) qui avaient pris de l'éculizumab présentaient des taux de LDH supérieurs à ceux considérés comme « élevés » dans cette étude avant de commencer à prendre du crovalimab.
 - Chez ces 6 personnes (100 %), le taux de LDH était inférieur au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude peu après le début du traitement par crovalimab.
 - Toutes les autres personnes (13 sur 19) de la Partie 3 (68 %) présentaient des taux de LDH stables ou inférieurs après avoir commencé le traitement par crovalimab.
 - Ces améliorations des taux de LDH ont également été constatées chez 2 personnes qui avaient des mutations génétiques qui avaient empêché l'éculizumab d'agir pour traiter l'HPN dont elles sont atteintes.
- Chez les 8 personnes du **Groupe A** de la **Partie 4** qui n'avaient pas pris d'inhibiteur de C5 pour l'HPN auparavant, les taux de LDH étaient supérieurs au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude avant de commencer à prendre du crovalimab.

- Chez ces 8 personnes (100 %), le taux de LDH était inférieur au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude peu de temps (au Jour 22) après avoir commencé à prendre le crovalimab.
- Les taux de LDH sont alors restés stables et inférieurs au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude chez ces 8 personnes jusqu'à la semaine 20, à l'exception d'une personne qui a eu une augmentation temporaire de la LDH à un niveau jugé « élevé » dans cette étude le Jour 29, car elle a présenté une infection qui a provoqué un gonflement dans les tubes qui transportent l'air vers les poumons (bronchite), entraînant une augmentation de l'hémolyse.
- Chez les 7 personnes atteintes d'HPN dans le **Groupe B** de la **Partie 4** qui avaient pris de l'éculizumab, le taux de LDH était inférieur au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude avant de commencer à prendre du crovalimab, et le taux de LDH est resté stable jusqu'à 20 semaines de traitement.

Pendant la phase d'extension du traitement (environ 3 ans de traitement) :

- Les médecins ont mesuré les taux de LDH chaque fois qu'un participant à l'étude s'est rendu à l'hôpital. Les personnes se sont généralement rendues à l'hôpital toutes les 8 semaines pour 26 visites maximum. À chaque visite, les taux de LDH sont généralement restés stables et inférieurs au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude pour les 43 personnes participant à l'étude testées.
 - Entre 80 et 100 % des personnes ayant participé à l'étude présentaient une LDH inférieure au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude à chaque visite chez le médecin pendant la phase d'extension du traitement.

Question 4 : Quelle a été l'évolution des taux d'hémoglobine chez les personnes qui ont pris du crovalimab ?

Les personnes atteintes d'HPN ont souvent un faible taux d'hémoglobine en raison d'une hémolyse. Pendant la phase de traitement primaire (20 premières semaines de traitement) :

- Une fois que les personnes de la **Partie 2** ont commencé à prendre du crovalimab, leur taux d'hémoglobine a augmenté, puis est resté stable. Au total, 8 personnes sur 10 (80 %) présentaient des taux d'hémoglobine stables alors qu'elles prenaient du crovalimab pendant 20 semaines.
- Une fois que les personnes de la **Partie 3** ont commencé à prendre du crovalimab, leur taux d'hémoglobine est resté stable. Au total, 12 personnes sur 19 (63 %) présentaient des taux d'hémoglobine stables alors qu'elles prenaient du crovalimab pendant 20 semaines.
- Dans la **Partie 4**, 5 personnes sur 8 (63 %) n'ayant pas pris d'inhibiteur de C5 pour l'HPN et 5 personnes sur 7 (71 %) qui avaient pris de l'éculizumab présentaient des taux d'hémoglobine stables alors qu'elles prenaient du crovalimab pendant 20 semaines.

Pendant la phase d'extension du traitement (environ 3 ans de traitement) :

Les taux d'hémoglobine ont été mesurés sur plusieurs périodes de temps, chaque période comprenant 24 semaines (ou 6 mois), avec un maximum de huit périodes au total. Les taux d'hémoglobine sont restés stables pour 79 % à 88 % des personnes participant à l'étude pendant qu'elles prenaient du crovalimab. Cela signifie que le nombre le plus faible (pourcentage de personnes dont le taux d'hémoglobine était stable) au cours de toutes ces périodes était de 79 et le plus élevé était de 88.

Question 5 : Combien de personnes ayant pris du crovalimab n'ont pas eu besoin de transfusions sanguines ?

Pendant la phase de traitement primaire (20 premières semaines de traitement) :

- Dans la **Partie 2**, 8 personnes sur 10 (80 %) n'ont pas eu besoin de transfusions sanguines pendant qu'elles prenaient du crovalimab pendant 20 semaines.
- Dans la **Partie 3**, 14 personnes sur 19 (74 %) n'ont pas eu besoin de transfusions sanguines pendant qu'elles prenaient du crovalimab pendant 20 semaines.
- Dans la **Partie 4**, 5 personnes sur 8 (63 %) n'ayant pas pris d'inhibiteur de C5 pour l'HPN et 6 personnes sur 7 (86 %) qui avaient pris de l'éculizumab n'ont pas eu besoin de transfusions sanguines pendant qu'elles prenaient du crovalimab pendant 20 semaines.

Pendant la phase d'extension du traitement (environ 3 ans de traitement) :

- Le nombre de personnes nécessitant au moins 1 transfusion sanguine a été mesuré sur plusieurs périodes de temps, chaque période étant composée de 24 semaines (ou 6 mois) avec un maximum de huit périodes au total. Entre 83 et 92 % de l'ensemble des personnes ayant participé à l'étude n'ont pas eu besoin de transfusions sanguines pendant la prise de crovalimab pendant environ 3 ans. Cela signifie que le nombre le plus faible (pourcentage de personnes n'ayant pas eu besoin de transfusions) au cours de toutes ces périodes était de 83 et le plus élevé était de 92.

Question 6 : Combien de personnes ont eu une crise d'hémolyse pendant qu'elles prenaient du crovalimab ?

La « crise d'hémolyse » se produit lorsque le médicament inhibiteur de C5 que prend une personne ne bloque pas complètement la C5, ce qui entraîne la destruction de ses globules rouges.

Pendant la phase de traitement primaire (20 premières semaines de traitement) :

- Aucune des 10 personnes (0 %) de la **Partie 2** n'a eu de crise d'hémolyse.
- Dans la **Partie 3**, 2 des 19 personnes (11 %) ont eu une crise d'hémolyse.
- Aucune des 15 personnes (0 %) de la **Partie 4** n'a eu de crise d'hémolyse.

Pendant la phase d'extension du traitement (environ 3 ans de traitement) :

- Cinq personnes sur 43 (12 %) ont eu une crise d'hémolyse.

Question 7 : Quelle était la « qualité de vie » des personnes pendant la prise de crovalimab (se sentaient-elles mieux ou moins bien) ?

Les chercheurs peuvent vérifier comment les personnes se sentent pendant qu'elles prennent un médicament à l'étude (ils évaluent leur « qualité de vie ») en leur demandant de remplir des questionnaires chaque fois qu'elles se rendent au centre de l'étude pour obtenir leur médicament ou faire un bilan de santé. Ces questionnaires portent sur le niveau de fatigue que les personnes ressentent, et si elles se sentent capables d'effectuer des activités quotidiennes normales comme se laver, accomplir les tâches ménagères, ou leur travail, etc. Les réponses sont évaluées, afin que les chercheurs puissent voir si la personne se sent mieux ou moins bien avec le temps.

- Après les 10 premières semaines de prise de crovalimab, les personnes qui n'avaient pas pris d'inhibiteur de C5 auparavant (**Partie 2**) se sentaient moins fatiguées, plus aptes à faire des activités quotidiennes et mieux qu'avant de commencer à prendre le médicament.

- Chez les personnes ayant pris un inhibiteur de C5 auparavant (**Partie 3**), leurs scores pour la fatigue, les activités quotidiennes et la façon dont elles se sentaient sont globalement restés stables au cours des 20 premières semaines de prise du crovalimab.
- Après 20 semaines de prise de crovalimab, les personnes qui n'avaient pas pris d'inhibiteur de C5 auparavant (**Groupe A** de la **Partie 4**) se sentaient moins fatiguées et plus capables de faire des activités quotidiennes qu'avant de prendre le médicament. Chez les personnes ayant déjà pris de l'éculizumab auparavant (**Groupe B** de la **Partie 4**), les scores pour la fatigue, les activités quotidiennes et la façon dont elles se sentaient globalement sont restés stables pendant les 20 premières semaines de la prise de crovalimab.

Cette section ne présente que les principaux résultats de cette étude. Vous trouverez des informations sur tous les autres résultats sur les sites Web à la fin de ce résumé (voir section 8).

5. Quels sont les effets secondaires à ce jour ?

Les effets secondaires sont des problèmes médicaux (par exemple des vertiges) qui surviennent pendant l'étude chez les personnes prenant du crovalimab.

- Les médecins de l'étude ont estimé que les effets secondaires décrits dans ce résumé étaient liés au traitement de l'étude.
- Toutes les personnes participant à cette étude n'ont pas eu les mêmes effets secondaires.
- Les effets secondaires peuvent aller de légers à très graves et varier d'une personne à l'autre.
- Il est important de savoir que les effets secondaires rapportés ici proviennent de cette étude. Ils peuvent être différents des effets secondaires observés dans d'autres études ou de ceux mentionnés dans la notice du médicament.

Les effets secondaires graves et fréquents sont énumérés dans les sections suivantes.

Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il met la vie en danger, s'il nécessite des soins hospitaliers ou s'il provoque des problèmes durables.

Au cours de cette étude :

- À long terme (pendant l'administration d'environ 3 ans de traitement), 5 % des personnes (2 personnes sur 44 ayant participé à l'étude) ont présenté un effet secondaire grave qui, selon leurs médecins, était causé par le crovalimab.
- Ces effets secondaires graves qui, selon les médecins, étaient causés par le crovalimab étaient les suivants :
 - « Crise d'hémolyse » qui se produit lorsque le médicament inhibiteur de C5 d'une personne ne bloque pas complètement la C5 et qu'une destruction des globules rouges se produit. Des crises d'hémolyse sont survenues chez 2 % des personnes (1 personne sur 44 ayant participé à cette étude).

- Des infections des voies respiratoires supérieures, qui sont également survenues chez 2 % des personnes (1 personne sur 44 ayant participé à cette étude).

Effets secondaires fréquents

À long terme (pendant 3 ans de traitement), 14 des 44 personnes de cette étude (environ 32 %) ont présenté un effet secondaire qui, selon leurs médecins, était causé par le crovalimab.

Au cours de l'étude, aucune des personnes n'a dû arrêter de prendre le crovalimab en raison des effets secondaires causés par le crovalimab.

Ces effets secondaires sont présentés dans le tableau suivant. Certaines personnes ont eu plusieurs effets secondaires. Cela signifie qu'elles sont incluses dans plusieurs lignes du tableau.

À long terme (pendant 3 ans de traitement) :

Effets secondaires rapportés dans cette étude ^a	44 personnes au total
Maux de tête	7 % (3 sur 44)
Infection virale	5 % (2 sur 44)
Boutons rouges avec démangeaisons sur la peau (urticaire)	5 % (2 sur 44)
Destruction de globules rouges (hémolyse)	5 % (2 sur 44)

^a Seuls les effets secondaires survenus chez 2 personnes ou plus sont inclus dans ce tableau.

Les personnes qui prenaient un autre inhibiteur de C5 (comme l'éculizumab) pour traiter leur HPN avant de passer au crovalimab peuvent ressentir un effet secondaire sous forme d'éruptions cutanées légères ou modérées qui apparaissent sur les bras ou les jambes ainsi que des douleurs articulaires. Dans cette étude, 2 personnes sur 26 (8 %) qui prenaient de l'éculizumab avant le crovalimab ont présenté ces effets secondaires, apparus 6 à 9 jours après la prise du traitement par crovalimab, ces effets ont duré quelques semaines. Ces 2 personnes ont été traitées avec des stéroïdes, des antihistaminiques et des antibiotiques. Les éruptions cutanées et les douleurs articulaires ont disparu sans modification du traitement par crovalimab.

6. De quelle manière cette étude a-t-elle contribué à la recherche ?

Les informations présentées ici portent sur 44 personnes ayant participé à une seule étude sur l'HPN. Ces résultats ont aidé les chercheurs à en savoir plus sur l'HPN et le crovalimab.

Cette étude a montré qu'environ 32 % des personnes atteintes d'HPN ayant pris du crovalimab ont présenté des effets secondaires liés à ce médicament, mais qu'aucun de ces effets secondaires n'était grave. L'étude a également montré ce qui suit :

- Chez toutes les personnes ayant pris du crovalimab dans le cadre de cette étude, entre 80 et 100 % des personnes à un moment donné pendant la phase de traitement d'environ 3 ans ont présenté des taux de LDH stables inférieurs au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude.
- Chez les personnes qui n'avaient pas pris d'inhibiteur de C5 auparavant, leurs taux de LDH ont diminué peu de temps après avoir commencé à prendre du crovalimab.
 - Chez les personnes ayant pris de l'éculizumab avant cette étude, les taux de LDH ont diminué ou ont été inférieurs au niveau considéré comme « élevé » dans cette étude, et/ou sont restés stables en dessous du niveau considéré comme « élevé » dans cette étude.
 - Ces améliorations des taux de LDH se sont également produites chez 2 personnes qui présentaient des mutations génétiques, ce qui signifie que l'éculizumab n'était pas efficace pour eux.
- Les taux d'hémoglobine ont augmenté chez les personnes qui n'avaient pas pris d'inhibiteur de C5 auparavant et sont restés stables chez celles qui avaient pris de l'éculizumab avant de participer à l'étude.
- À tout moment au cours de la période d'environ 3 ans, entre 83 et 92 % des personnes n'avaient pas eu besoin de transfusions sanguines pendant qu'elles prenaient du crovalimab.
- Au total, 5 personnes sur 43 ayant participé à l'étude (12 %) ont eu une crise d'hémolyse alors qu'elles prenaient du crovalimab.
- Les personnes qui n'avaient pas pris d'inhibiteur de C5 auparavant (Partie 2 et Groupe A de la Partie 4) avaient une meilleure qualité de vie après 10 à 20 semaines de prise du crovalimab, et les personnes qui avaient pris de l'éculizumab avant de rejoindre l'étude (Partie 3 et Groupe B de la Partie 4) ont conservé les améliorations en termes de qualité de vie qu'elles avaient obtenues sous éculizumab, après être passées au crovalimab pendant 20 semaines.

Les résultats de cette étude avec le crovalimab ne peuvent pas être comparés directement à ceux de l'éculizumab, car l'éculizumab n'était pas l'un des médicaments testés dans le cadre de cette étude.

Aucune étude à elle seule ne peut tout révéler sur l'innocuité d'un médicament et son efficacité. Il faut un grand nombre de personnes participant à de nombreuses études pour connaître toutes les données dont nous avons besoin. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études menées sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décisions sur la base de ce seul résumé. Vous devez toujours consulter votre médecin avant de prendre toute décision concernant votre traitement.**

7. D'autres études sont-elles prévues ?

D'autres études sur le crovalimab sont en cours et portent sur de plus grands groupes de personnes atteintes d'HPN. Ces études comparent le crovalimab à l'éculizumab. Les chercheurs comparent l'efficacité de ces médicaments et leur innocuité chez :

- les personnes qui n'ont pas pris d'inhibiteurs de la C5 auparavant (études appelées COMMODORE 2 et COMMODORE 3) ; et
- les personnes qui ont pris d'autres inhibiteurs de la C5 avant de participer à l'étude (une étude appelée COMMODORE 1).

Vous pouvez trouver des informations complémentaires au sujet de cette étude sur les sites Web suivants :

- COMMODORE 1 : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584>
- COMMODORE 2 : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434092>
- COMMODORE 3 : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654468>

8. Où puis-je trouver des informations complémentaires ?

Vous pouvez trouver des informations complémentaires au sujet de cette étude sur les sites Web suivants :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157635>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002128-10>

Si vous souhaitez en savoir plus sur les résultats de cette étude, les titres complets des articles scientifiques sont les suivants :

« The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria » (L'inhibiteur du complément C5 crovalimab dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne). Auteurs de l'étude : Alexander Röth, Jun-ichi Nishimura, Zsolt Nagy, Julia Gaál-Weisinger, Jens Panse, et autres. Cet article est publié dans la revue « Blood », numéro de volume 135, pages 912-920.

« Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): (Traitement par Crovalimab chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :) Long-term results from the Phase I/II COMPOSER trial » (Résultats à long terme de l'essai COMPOSER de phase I/II). Auteurs de l'étude : Alexander Röth, Satoshi Ichikawa, Yoshikazu Ito, Jin Seok Kim, Zsolt Nagy et autres. Cet article est publié dans la revue *European Journal of Haematology*, 2023;111:300-310. <https://doi.org/10.1111/ejh.14011>.

Qui puis-je contacter si j'ai des questions concernant cette étude ?

Si vous avez d'autres questions après la lecture de ce résumé :

- Contactez un représentant de votre bureau Roche local.

Si vous avez participé à cette étude et que vous avez des questions concernant les résultats :

- Veuillez consulter le médecin ou l'équipe de l'étude à l'hôpital ou à la clinique de l'étude.

Si vous avez des questions à propos de votre propre traitement :

- Veuillez consulter le médecin responsable de votre traitement.

Qui a organisé et financé cette étude ?

Cette étude a été organisée et financée par F. Hoffmann-La Roche Ltd, dont le siège social est situé à Bâle, en Suisse et par Chugai Pharmaceutical, dont le siège social est situé à Tokyo, au Japon.

Titre complet de l'étude et autres informations d'identification

Le titre complet de cette étude est le suivant : « Étude visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du crovalimab chez des volontaires sains et des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ».

L'étude est appelée « COMPOSER ».

- Le numéro de protocole de cette étude est le suivant : BP39144.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov pour cette étude est le suivant : NCT03157635.
- Le numéro EudraCT de cette étude est le suivant : 2016-002128-10.