

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

crovalimab

PIASKY 340 mg,

solution injectable/pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 mai 2025

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement « en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, pesant 40 kg et plus, atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :

- chez les patients présentant une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie,
- chez les patients qui sont cliniquement stables après avoir été traités par un inhibiteur de la fraction C5 du complément pendant au moins les 6 derniers mois. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu des données cliniques disponibles, on ne peut, à ce jour, écarter une perte de chance tant en matière d'efficacité que de tolérance en comparaison aux autres inhibiteurs de C5 (éculizumab et ravulizumab) qui sont actuellement les traitements de référence des formes hémolytiques d'HPN et pour lesquels on dispose d'un recul d'utilisation. De plus, bien que cette nouvelle spécialité se distingue par son administration par voie sous cutanée avec une possibilité d'auto-administration, il n'a pas été démontré de bénéfice sur la qualité de vie des patients. Ainsi, la Commission considère que PIASKY (crovalimab), nouvel inhibiteur du complément C5, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'HPN, que ce soit chez les patients présentant une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément ou en relai chez ceux cliniquement stables après au moins six mois de traitement par les inhibiteurs du complément C5.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	Sans objet.

médical rendu (ASMR)	
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude COMMODORE 2 (BO42162) : population naïve de traitement par inhibiteur du complément	12
3.2.2 Etude COMMODORE 1 (BO42161) : population en <i>switch</i> de traitement	22
3.3 Profil de tolérance	27
3.3.1 Données issues de l'étude clinique COMMODORE 2 (BO42162) : patients naïfs d'inhibiteur du complément	27
3.3.2 Données issues de l'étude clinique COMMODORE 1 (BO42161) : patients stables sous éculizumab depuis au moins 6 mois	28
3.3.3 Analyse combinée des données issues des études cliniques ⁷	30
3.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	31
3.3.5 Données issues du RCP	31
3.4 Modification du parcours de soins	33
3.5 Programme d'études	33
4. Discussion	34
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	39
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	39
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	39
5.3 Service Médical Rendu	40
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	41
5.5 Population cible	41
5.6 Demande de données	41
5.7 Autres recommandations de la Commission	41

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Piasky est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, pesant 40 kg et plus, atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) : – Chez les patients présentant une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie. – Chez les patients qui sont cliniquement stables après avoir été traités par un inhibiteur de la fraction C5 du complément pendant au moins les 6 derniers mois. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	crovalimab (L04AJ07) PIASKY 340 mg/mL, solution injectable/pour perfusion – 1 flacon en verre de 2 mL (CIP : 34009 303 015 8 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2024 L'AMM s'accompagne d'un PGR ainsi que d'une distribution contrôlée. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière (PH). Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne ou médecins compétents en maladie du sang (PRS). Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
Posologie dans l'indication évaluée	Le schéma posologique recommandé est basé sur le poids corporel du patient et consiste en : – Une dose de charge administrée par perfusion intraveineuse (IV) (le jour 1) de 1 000 mg chez les patients ≥ 40 kg à < 100 kg et de 1 500 mg chez les patients ≥ 100 kg, suivie de 4 doses de charge hebdomadaires supplémentaires administrées par injection sous-cutanée (SC) (les jours 2, 8, 15 et 22) de 340 mg ; – Une dose d'entretien de 680 mg chez les patients ≥ 40 kg à < 100 kg et de 1 020 mg chez les patients ≥ 100 kg qui commence le jour 29 et administrée toutes les 4 semaines par injection SC. Pour les patients précédemment traités par un autre inhibiteur du complément, la première dose de charge IV de PIASKY (crovalimab) doit être administrée au moment de l'administration suivante prévue de l'inhibiteur du complément. Le schéma d'administration peut occasionnellement varier de ± 2 jours par rapport au jour d'administration prévu (sauf le jour 1 et le jour 2). Dans ce cas, la dose suivante doit être administrée selon le schéma habituel. Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles hématologiques. Pour plus de précisions, se référer au RCP.

Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur, inhibiteur de la fraction C5 du complément. Il s'agit de la 3 ^{ème} spécialité de cette classe pharmaco-thérapeutique indiquée dans l'HPN après SOLIRIS (éculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab).
Mécanisme d'action	Le crovalimab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant à base d'immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie spécifiquement avec une haute affinité à la fraction C5 du système du complément, inhibant son clivage en C5a et C5b et empêchant ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). Chez les patients atteints d'HPN, le crovalimab inhibe l'hémolyse intravasculaire médiée par la voie terminale du complément. A noter que le crovalimab se lie à la chaîne β du C5, un épitope différent de celui de l'éculizumab (SOLIRIS) et du ravulizumab (ULTOMIRIS).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – A ce jour, PIASKY (crovalimab) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Allemagne et au Royaume-Uni. Une demande de prise en charge est en cours dans les autres pays européens. – Aux Etats-Unis, PIASKY (crovalimab) est indiqué « pour le traitement des adultes et des enfants de 13 ans et plus atteints d'HPN et pesant au moins 40 kg » (périmètre du libellé restreint) depuis le 20/06/2024.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 mai 2025. • Date d'adoption : 28 mai 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite), association HPN FRANCE – APLASIE MEDULLAIRE (HPN-AM France). – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{1,2,3,4,5,6}

Description de la maladie

L'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie hématologique clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses.

La maladie est due à des mutations somatiques du gène PIG-A (Xp22.1), codant pour une protéine nécessaire à la biosynthèse du glycosyl-phosphatidylinositol (GPI). La mutation a lieu dans une ou plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s). Ces cellules déficientes sont appelées « clones HPN ». Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage de GPI, responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire. L'HPN est la conséquence d'un déficit

¹ HAS. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Version du 01/03/2023.

² Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2005. 106(12): p. 3699- 709.

³ Khan, M., et al., Clinico-Haematological Features of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. J Coll Physicians Surg Pak, 2017. 27(1): p. 53-54

⁴ Sutherland, D.R., et al., ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. Cytometry B Clin Cytom, 2018. 94(1): p. 23-48.

⁵ Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. British Society for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016;172(2):187-207.

⁶ Hémoglobininurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

d'ancrage membranaire des protéines CD59 et CD55 inhibitrices du complément : les cellules sanguines présentent alors une sensibilité anormale à l'activité lytique du complément, responsable de l'hémolyse intravasculaire et d'une activation des plaquettes et des cellules endothéliales.

Le diagnostic repose sur le tableau clinique et la présence d'une anémie hémolytique, et ce d'autant plus que sont associées une thrombose et/ou une cytopénie périphérique. Il est confirmé par la mise en évidence par cytométrie en flux à haute sensibilité, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans le sang (monocytes et granulocytes). L'analyse moléculaire n'est pas utilisée car les mutations responsables de la maladie ne sont ni homogènes, ni répétitives^{1,2,6}.

L'HPN peut survenir à tous les âges mais elle touche préférentiellement les jeunes adultes (médiane d'âge au diagnostic de 30 ans) avec une discrète prépondérance féminine. Elle est très rare chez l'enfant de moins de 15 ans¹, ce qui justifie une discussion de ces cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale du centre de référence en maladie rare aplasie médullaire. Dans le registre international de l'HPN en 2011, seuls 4,2 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans, avec un âge médian de 14 ans, au moment de leur inscription⁷. Le pronostic à l'ère du traitement par éculizumab est bon et la survie proche de celle des personnes de même âge et de même sexe non atteints de la maladie.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'HPN est une maladie rare, grave, et non maligne⁸. Ses manifestations cliniques sont variables. La triade classique associe une anémie hémolytique intravasculaire, une hypoplasie médullaire de degré variable, et des thromboses touchant les vaisseaux de moyen et de gros calibre, en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques ; cette triade n'étant pas systématiquement présente au moment du diagnostic.

L'anémie se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. L'hémoglobinurie, observée chez environ 25 % des patients, se traduit par des urines foncées le plus souvent plus marquées le matin, et, dans de rares cas, par une insuffisance rénale. Un ictère peut également être observé, secondaire à une hyperbilirubinémie libre induite par l'hémolyse. Des signes de dystonie peuvent parfois être rapportés.

L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse, notamment à la faveur d'événements déclenchants : infections (même banales), vaccination, intervention chirurgicale ou encore grossesse, en particulier la période péri-partum, qui est une situation à haut risque de complications thrombotiques ou hémorragiques (de Guibert et al., 2011). Les principales complications associées à une morbidité et une mortalité significatives incluent :

- des besoins transfusionnels nécessitant des hospitalisations de courte durée, itératives, avec un retentissement négatif sur la qualité de vie et des conséquences à long terme ;
- des complications thrombotiques graves pouvant engager le pronostic vital, notamment des thromboses dans des sites atypiques (thrombose mésentérique, syndrome de Budd-Chiari, thrombose veineuse cérébrale, etc.) ;
- des symptômes chroniques entraînant une altération significative de la qualité de vie, incluant une fatigue persistante, des troubles digestifs, des dysfonctions érectiles et une insuffisance rénale chronique.

Les thromboses artérielles et veineuses font la gravité de l'HPN et étaient la principale cause de morbi-mortalité avant que le traitement par éculizumab (anti-facteur C5 du complément) soit disponible¹.

⁷ EMA. Piasky : EPAR - public assessment report. 27 juin 2024.

⁸ Doutrelon C et al. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne : une cause méconnue de thrombose ? Journal des Maladies Vasculaires. 1 déc 2015;40(6):384-90.

Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner une dyspnée, des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées³. Les thromboses restent une complication de l'HPN à prévenir et dépister en particulier à la phase inaugurale de la maladie ou dans un contexte pro-inflammatoire responsable d'une augmentation de la synthèse du complément et d'une diminution de l'activité des anti C5¹.

L'HPN est intimement liée à l'aplasie médullaire acquise (AMA) : au diagnostic d'AMA, 30% des adultes ont un clone HPN, 25% développeront une HPN au cours du suivi et inversement 30% des patients HPN développeront une AMA au cours de leur suivi⁹. Les clones HPN au diagnostic sont plus rares chez l'enfant. Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulée de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique évaluée à 10% à 15 ans (mais ces événements peuvent survenir précocement au cours du suivi).

L'évolution de l'HPN est généralement lente, mais son impact sur la qualité de vie des patients demeure particulièrement important. La fatigue, qu'elle soit physique ou intellectuelle, constitue l'un des symptômes les plus prédominants. Des palpitations ainsi que des douleurs abdominales ou thoraciques peuvent contraindre les patients à limiter leurs efforts physiques. Dans certains cas, un essoufflement important est observé, rendant difficiles la marche ou la montée d'escaliers. Les difficultés d'alimentation (dysphagie) peuvent rendre le quotidien difficile avec le risque de « fausses routes ». Les associations de patients soulignent également le poids psychologique de la maladie, qui peut altérer la vie professionnelle et sociale, tout en affectant fortement les proches et les aidants.

Épidémiologie

L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/80 000 habitants en France¹⁰. L'incidence annuelle de l'HPN est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants¹¹. Par ailleurs, environ 40 % des patients sous éculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières¹².

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2023¹, **les inhibiteurs du composant 5 (C5) du système du complément, anticorps monoclonaux inhibant le clivage en C5a et C5b et empêchant ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire (éculizumab [SOLIRIS] ou ravulizumab [ULTOMIRIS]), constituent le traitement spécifique de référence des formes hémolytiques d'HPN**. Les indications à débiter un traitement spécifique chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10% sont :

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel ;
- une thrombose artérielle ou veineuse ;
- un clone HPN important (>50%) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active ;
- une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant.

⁹ Peffault de Latour R. et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. Am J Hematol. 2018 May;93(5):635-642.

¹⁰ [Hémoglobininurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019.](#)

¹¹ Stern and Connell: Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2019).

¹² Debureaux et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. BMT. 2021 Oct;56(10):2600-2602

L'introduction de l'éculizumab en 2007 a permis d'améliorer significativement la survie des patients. Son efficacité a été démontrée dans la stabilisation des taux d'hémoglobine, la réduction des besoins transfusionnels et l'amélioration de la qualité de vie¹³. Le ravulizumab, à la demi-vie plus longue, a démontré sa non-infériorité à l'éculizumab en termes de contrôle de l'hémolyse et d'évitement des transfusions chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément et en relais de l'éculizumab chez les patients stables après un traitement d'au moins 6 mois, tout en conservant un profil de tolérance similaire¹⁴. Administré toutes les huit semaines en phase d'entretien contre deux semaines pour l'éculizumab, le ravulizumab remplace progressivement celui-ci dans de nombreux pays^{1,15}.

D'autres traitements non spécifiques peuvent être intégrés à la prise en charge de l'HPN :

- des transfusions sanguines sont indiquées en cas d'anémie sévère ;
- des traitements symptomatiques, tels que les anticoagulants, peuvent être utilisés, bien qu'ils ne disposent pas d'indication validée dans l'HPN. Aucune prophylaxie primaire systématique prolongée n'est justifiée. Une anticoagulation curative à vie est cependant recommandée en cas de survenue d'une thrombose¹ ;
- la vaccination contre le méningocoque, le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* est recommandée, de même que celle contre la grippe saisonnière, cette dernière étant un facteur de risque d'infection à méningocoque et pourvoyeuse de poussées d'hémolyse ;
- un traitement préventif quotidien par pénicilline est recommandé pendant toute la durée du traitement par inhibiteur du C5 ;
- chez les patients transfusés, un dépistage régulier de la surcharge en fer est nécessaire en raison de son impact délétère sur l'hématopoïèse. En cas de surcharge avérée, une prise en charge par chélateur de fer ou par saignées peut être envisagée ;
- en présence d'aplasie médullaire sévère associée, l'algorithme thérapeutique suit les recommandations de traitement de l'aplasie, incluant un traitement immunosuppresseur ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

L'efficacité du traitement ne peut être évaluée avant 6 mois : en cas de persistance d'une anémie hémolytique pendant cette période, une simple surveillance et des transfusions à un seuil adapté à la tolérance clinique du patient sont recommandées. La persistance d'une anémie hémolytique symptomatique après 6 mois de traitement nécessite de vérifier :

- l'absence d'inflammation chronique responsable d'une augmentation de la synthèse des protéines du complément et d'un blocage incomplet de ce dernier,
- l'absence de causes additionnelles d'hémolyse (médicaments),
- sous éculizumab, l'évaluation du CH50 devant théoriquement être inférieur à 10% (ce test biologique ne permettant pas d'évaluer l'efficacité du blocage de la voie terminale du complément sous ravulizumab).

En cas d'hémolyse symptomatique persistante chronique sous éculizumab et d'un CH50 supérieur à 10% sans inflammation associée, une augmentation de la posologie d'éculizumab à 1200 mg peut être proposée. Cette dernière doit être réévaluée après 6 mois. Le ravulizumab, aux doses proposées, est équivalent à la dose de 1200 mg d'éculizumab, des augmentations de dose ne sont donc pas proposées¹.

¹³ [Avis de la Commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg.](#)

¹⁴ [Avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg.](#)

¹⁵ Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina* (Kaunas). 6 sept 2023;59(9):1612.

En 2ème intention, en cas de persistance d'une anémie hémolytique après au moins 6 mois sous inhibiteur du C5, un traitement ciblant d'autres protéines du complément peut être instauré. On dispose actuellement de :

- l'inhibiteur du C3 ASPAVELI (pegcetacoplan), administré par voie sous-cutanée, disponible dans le cadre du droit commun chez les patients adultes depuis le 24/05/2023¹⁶ ;
- l'inhibiteur du facteur B du complément FABHALTA (iptacopan), administré par voie orale, disponible dans le cadre de l'accès précoce depuis le 02/05/2024 chez les patients adultes^{17,18} ;
- l'inhibiteur du facteur D du complément VOYDEYA (danicopan), en association avec le ravulizumab ou l'éculizumab, administré par voie orale, pris en charge au titre du dispositif d'accès direct depuis le 31/01/2025¹⁹ chez les patients adultes¹⁸.

En cas d'échec des traitements médicamenteux, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares étant donné sa très forte toxicité.

L'arrêt du traitement par inhibiteur du complément ne doit être envisagé qu'après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou dans les cas exceptionnels de disparition complète du clone (à confirmer sur 2 prélèvements à 6 mois d'intervalle). Dans tous les autres cas, l'arrêt du traitement expose à une hémolyse aiguë sévère et des complications potentiellement graves.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de PIASKY (crovalimab) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'HPN chez les **patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg et plus** :

- qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ;
- qui sont cliniquement stables après avoir été traités par un inhibiteur de la fraction C5 du complément pendant au moins les 6 derniers mois.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs terminaux de la voie du complément (anti-C5)				
SOLIRIS* , solution à diluer pour perfusion (éculizumab)	SOLIRIS (éculizumab) est indiqué pour le traitement de l'HPN chez l'adulte et l'enfant [dès 5 kg]. Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des	Adultes		
		24/10/2007 (Inscription)	Important (ISP)	ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints d'HPN ayant un

¹⁶ [Avis de la Commission de la Transparence du 16/02/2022 pour l'inscription d'ASPAVELI \(pegcetacoplan\).](#)

¹⁷ [Décision du collège de la HAS du 02/05/2024 relatif à FABHALTA \(iptacopan\).](#)

¹⁸ Il convient de noter que FABHALTA (iptacopan) et VOYDEYA (danicopan) n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles du 01/03/2023.

¹⁹ Arrêté du 31 janvier 2025 relatif à la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques au titre du dispositif d'accès direct prévu à l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 - Légifrance.

Alexion Pharma France *et ses biosimilaires	symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels (voir rubrique 5.1 du RCP).			antécédent de transfusions.
		Enfants		
		Inscription non sollicitée ²⁰	-	-
ULTOMIRIS , solution à diluer pour perfusion (ravulizumab) Alexion Pharma France	ULTOMIRIS est indiqué pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes : – qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ; – qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'éculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.	16/09/2020 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	ASMR IV par rapport à SOLIRIS (éculizumab)
	ULTOMIRIS est indiqué pour le traitement de l'HPN chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus : – qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ; – qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'éculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.	29/06/2022 (Extension indication)		

Tous ces traitements sont pris en charge dans le périmètre de l'indication en France. Il convient de noter que :

- Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes sans antécédents de transfusions, SOLIRIS (éculizumab) n'est actuellement remboursé que chez les enfants et les adultes ayant un antécédent de transfusion¹³, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription chez ces populations^{20,21}.
- ULTOMIRIS (ravulizumab) est pris en charge chez les patients adultes¹⁴ et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus²², qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie et qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'éculizumab pendant au moins les 6 derniers mois²³.

ASPAVELI (pegcetacoplan), VOYDEYA (danicopan) et FABHALTA (iptacopan) ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, ces spécialités ayant obtenu un SMR insuffisant

²⁰ L'inscription de SOLIRIS (éculizumab) chez l'enfant sur n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission.

²¹ En l'absence de demande d'inscription par le laboratoire, la Commission n'a pas évalué l'éculizumab dans ces populations. Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2016 à la suite des modifications des conditions d'inscription de SOLIRIS 300 mg (variation d'AMM de mars 2015).

²² [Avis de la commission de la Transparence du 29/06/2022 pour l'extension d'indication de ULTOMIRIS 100 mg/ml.](#)

²³ A noter que la présentation ULTOMIRIS (ravulizumab) 245 mg, solution pour injection sous-cutanée permettant une auto-administration à domicile, a obtenu une AMM en mai 2023 chez les adultes atteints d'HPN qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie et qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'éculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. Cette présentation n'est cependant pas disponible à ce jour en France (inscription non sollicitée).

pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en 1ère intention, chez les patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément^{24,25,26,27}.

→ Traitements non-médicamenteux

La greffe de moelle osseuse n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent car sa place est restreinte aux patients ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique et les transfusions érythrocytaires sont considérées comme un traitement de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces pour prévenir l'hémolyse et diminuer le risque de complications thromboemboliques ainsi que les besoins transfusionnels, mieux tolérés et améliorant le parcours de santé et/ou de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande d'inscription de PIASKY (crovalimab) repose essentiellement sur deux études cliniques :

- L'étude pivot de phase III COMMODORE 2 (BO42162, NCT04434092) : étude randomisée, multicentrique, ouverte, comparative *versus* éculizumab, dont **l'objectif principal était de démontrer à 24 semaines la non-infériorité du crovalimab par rapport à l'éculizumab en matière d'efficacité** et d'évaluer la tolérance, **chez des patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteurs du complément**. Cette étude incluait un 3^{ème} groupe afin d'évaluer de façon descriptive la pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez les patients âgés de moins de 18 ans naïfs de traitement par inhibiteurs de C5.
- L'étude de support de phase III COMMODORE 1 (BO42161, NCT04432584) : étude randomisée, multicentrique, ouverte, comparative *versus* éculizumab, **dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du crovalimab par rapport à l'éculizumab chez des patients adultes préalablement traités par inhibiteur du C5 pendant au moins six mois (étude dite de switch d'inhibiteur du C5)**. Cette étude incluait également un 3^{ème} groupe regroupant les patients, adultes et pédiatriques, ayant été préalablement traités par éculizumab ou ravulizumab. A noter que l'objectif principal initial portait sur l'efficacité mais a été modifié en cours d'étude en raison de difficultés de recrutement n'ayant pas permis d'atteindre la puissance statistique initialement prévue. L'évaluation de l'efficacité faisait donc partie des objectifs exploratoires de l'étude.

L'étude COMMODORE 3 (YO42311), étude de support pour l'AMM, monobras, conduite exclusivement chez des patients chinois naïfs d'inhibiteurs du C5 et évaluée par l'EMA⁷, ne sera pas présentée

²⁴ Indication de l'AMM : « ASPAVELI est indiqué en monothérapie pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique », incluant les patients naïfs de de traitement par inhibiteur du complément et ceux non naïfs.

²⁵ [Avis de la Commission de la Transparence du 09/10/2024 pour l'extension d'indication d'ASPAVELI \(pegcetacoplan\).](#)

²⁶ [Avis de la Commission de la Transparence du 09/10/2024 pour l'inscription de VOYDEYA \(danicopan\).](#)

²⁷ [Avis de la Commission de la Transparence du 09/10/2024 pour l'inscription de FABHALTA \(iptacopan\).](#)

dans cet avis compte tenu de son caractère non comparatif et de sa faible transposabilité à la population française, dans un contexte où l'on dispose des données issues de l'étude pivot COMMODE 2 d'un meilleur niveau de preuve.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude COMMODE 2 (BO42162) : population naïve de traitement par inhibiteur du complément²⁸

3.2.1.1 Méthode

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du crovalimab par rapport à l'éculizumab en matière d'absence de recours à la transfusion (AT) et le contrôle de l'hémolyse, après 24 semaines de traitement, chez des patients adultes âgés ≥ 18 ans atteints d'HPN naïfs d'inhibiteurs du C5.

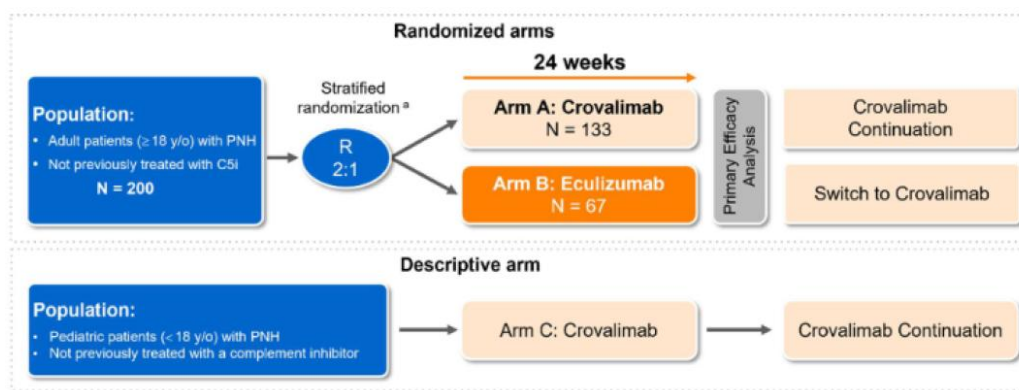


Figure 1 : Schéma de l'étude COMMODE 2

Les patients adultes inclus ont été randomisés pour recevoir soit du crovalimab (groupe A) soit de l'éculizumab (groupe B) pendant 24 semaines²⁹. Les patients pédiatriques ont été inclus dans un groupe descriptif (groupe C) et ont tous été traités par crovalimab durant la même période.

À l'issue des 24 semaines, l'ensemble des patients, pouvaient intégrer une phase d'extension en ouvert sur une durée maximale de 5 ans pendant laquelle tous recevaient du crovalimab, y compris ceux du bras B (*switch* depuis éculizumab).

L'étude a débuté le 08/05/2020 (1er patient inclus) et a été conduite dans 70 centres (67 ont inclus au moins un patient) et 25 pays dont 2 centres en France ayant inclus 3 patients. L'analyse principale correspond à la date du cut-off du 16/11/2022. À la date de dépôt du dossier, la phase d'extension était toujours en cours.

²⁸ Röth A, et al. Phase 3 randomized COMMODE 2 trial: Crovalimab versus éculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibition. Am J Hematol. sept 2024;99(9):1768-77.

²⁹ Le diagnostic était documenté et confirmé (taille de clone granulocytaire ou monocytaire $\geq 10\%$ par cytométrie de flux à haute sensibilité des globules blancs 6 mois précédant la randomisation).

Critères de sélection

Les patients inclus dans cette étude étaient des patients ≥ 40 kg, ≥ 18 ans pour les groupes A et B et < 18 ans pour le groupe C, atteints d'HPN²⁹ et répondant notamment aux critères suivants :

- naïfs de traitement par un inhibiteur du complément,
- présentant une hémolyse intravasculaire marquée définie par un taux de LDH $\geq 2 \times$ LSN,
- présentant un ou plusieurs signes ou symptômes liés à l'HPN dans les 3 mois précédant l'inclusion : fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, essoufflement (dyspnée), anémie (hémoglobine < 10 g/dl), antécédents d'événement vasculaire indésirable majeur (y compris thrombose), dysphagie ou dysfonction érectile ; ou antécédents de transfusion de concentrés de globules rouges en raison de l'HPN.

Parmi les critères de non-inclusion figuraient notamment :

- un taux d'hémoglobine ≤ 7 g/dL, ou > 7 g/dL et ≤ 9 g/dL en présence de signes et symptômes concomitants d'anémie dans les 5 jours précédant l'inclusion³⁰,
- des antécédents d'allogreffe de moelle osseuse, de syndrome myélodysplasique (avec un risque pronostique intermédiaire, élevé et très élevé), d'infection à *Neisseria meningitidis* dans les 6 mois précédant l'inclusion, de déficit immunitaire et de déficit héréditaire du complément connu ou suspecté.

Le nombre de patients sans antécédents de transfusion devait être limité à 20 % avant la randomisation. Si nécessaire, les patients pouvaient être transfusés avant la randomisation pour atteindre un taux d'hémoglobine supérieur au seuil spécifié.

Traitements reçus

Population adulte (groupes A et B)

Un total de 204 patients a été randomisé (2 :1)³¹ pour recevoir :

- **Groupe A crovalimab (n = 135), conformément à la posologie validée par l'AMM :**
 - Une dose de charge administrée par voie IV à J1 (1 000 ou 1 500 mg selon le poids du patient) suivie de 4 doses hebdomadaires de 340 mg par voie SC à J2 puis aux semaines 2, 3 et 4.
 - A la semaine 5, une dose d'entretien (680 ou 1 020 mg selon le poids du patient) était administrée toutes les 4 semaines et, à partir de la semaine 9, le crovalimab pouvait être auto-administré par le patient après une formation clinique et une auto-administration supervisée.
- **Groupe B éculizumab (n = 69) :**
 - Une dose de charge de 600 mg administrée par voie IV aux jours 1, 8, 15 et 22.
 - Une dose d'entretien de 900 mg administrée une fois toutes les deux semaines par voie IV à compter du jour 29.

La randomisation a été stratifiée selon :

³⁰ Les signes et symptômes incluaient : angine de poitrine, syncope, vertiges, confusion, essoufflement sévère ou aggravé, fatigue sévère ou aggravée, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ou apparition/aggravation d'une insuffisance cardiaque.

³¹ La taille de l'échantillon est définie en se basant sur l'évaluation de la non-infériorité des 2 co-critères de jugement principaux (groupe A et B), l'échantillon final retenu étant le critère de jugement nécessitant le plus grand nombre de patients, soit l'absence de recours à la transfusion (AT) entre l'inclusion et la semaine 25. Un échantillon d'environ 200 patients adultes randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir soit le crovalimab (n=133) soit l'écuzumab (n=67), en considérant 10% de perdu de vue, a été jugé nécessaire pour démontrer la non-infériorité du crovalimab par rapport à l'écuzumab en matière d'AT, avec une puissance de 80% et un risque alpha unilatéral à 2,5% en utilisant une marge de non-infériorité (MNI) de -20%.

- le taux de LDH (valeur la plus récente) : ≥ 2 à ≤ 4 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou $> 4 \times \text{LSN}$;
- le nombre d'unités de concentré de globules rouges administrées dans les 6 mois précédant la randomisation : 0, > 0 à ≤ 6 , ou > 6 unités.

Des modifications de dose du crovalimab pouvaient avoir lieu en cas d'importante variation du poids corporel et des augmentations de la dose d'entretien en cas d'hémolyse intravasculaire soutenue³². Une dose IV de secours du crovalimab de 340 mg pouvait être administrée si un patient traité par crovalimab présentait des signes et des symptômes de son HPN.

Aucune modification de posologie n'était cependant autorisée dans le bras éculizumab.

Le protocole de l'étude n'imposait aucune restriction en ce qui concerne la prise concomitante de médicaments. Leur utilisation est apparue comparable dans les 2 groupes, notamment pour la corticothérapie systémique (34,1 % dans le groupe A crovalimab versus 36,2 % dans le groupe B éculizumab), les anticoagulants (25,9 % versus 24,6 %) et les immunosuppresseurs (17,0 % versus 18,8 %).

Population pédiatrique (groupe C)

Six patients ont été inclus dans le bras C pour recevoir du crovalimab. Deux patients avaient initialement été inclus dans le bras éculizumab puis ont basculé vers le bras C³³ pour recevoir le crovalimab durant la période de traitement.

Les patients pédiatriques ont tous reçu de manière concomitante des traitements immunosuppresseurs, des agents stimulant les érythrocytes ainsi que antibactériens systémiques avant inclusion.

Effectifs

Population adulte (groupes A et B randomisés)

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 20,1 semaines dans le groupe de crovalimab contre 22,1 semaines dans le groupe éculizumab.

Parmi les 204 patients randomisés :

- Groupe A crovalimab : 129/135 (95,6%) ont terminé les 24 semaines de traitement et ont continué de recevoir crovalimab au cours de la période d'extension. Parmi ces patients, 127 ont continué à recevoir crovalimab jusqu'à la date d'extraction des données (16/11/2022) ;
- Groupe B éculizumab : 68/69 (98,6%) ont terminé les 24 semaines de traitement et sont passés au traitement par crovalimab au cours de la période d'extension. Parmi eux, 65 ont continué de recevoir crovalimab jusqu'à la date d'extraction des données (16/11/2022).

S'agissant des arrêts de traitement en cours d'étude :

- Durant la période de traitement de 24 semaines, les arrêts ont été faibles dans les 2 groupes, mais légèrement plus élevés sous crovalimab (groupe A crovalimab n=6 soit 4,4% et groupe B éculizumab n=1 soit 1,4%). Les arrêts de traitement du groupe A ont principalement été motivés par l'évolution de la maladie (aggravation de la thrombocytopénie [événement indésirable] et

³² Définie comme une LDH $\geq 2 \times \text{LSN}$ mesurée lors de 3 évaluations consécutives et persistant pendant au moins 4 semaines accompagnée d'au moins un signe ou symptôme ou de deux ou plus hémolyses intravasculaires, sans facteur déclenchant identifiable (infectieux par exemple).

³³ Le protocole de l'étude (version 3) a été amendé en date du 20/11/2020 afin d'ajouter un bras C dédié spécifiquement à la population pédiatrique, quel que soit l'âge. Antérieurement, les bras A et B incluaient des patients âgés de 12 ans et plus.

fièvre liées au traitement et aggravation de l'aplasie médullaire considéré comme non liée au traitement). Un perdu de vue a été recensé dans le groupe A.

- Pendant la période d'extension, 2 arrêts ont été rapportés dans le bras crovalimab pour retrait de consentement et 3 arrêts de traitements ont été rapportés dans le bras éculizumab dont 2 retraits de consentement et 1 événement indésirable (EI).

Les déviations majeures au protocoles ont été fréquentes dans les deux groupes, davantage dans le groupe A crovalimab (62,2% et 52,2% respectivement). La majorité des déviations majeures étaient de nature procédurale dans les deux groupes. Dans le groupe crovalimab, les écarts les plus fréquemment signalés étaient l'absence de collecte d'échantillons de laboratoire (20,7 %) et d'autres écarts procéduraux importants (16,3 %). Dans le groupe éculizumab, les écarts les plus fréquemment signalés ont été l'oubli de la dose ou une prise en dehors de la fenêtre autorisée (13,0 %). **Par conséquent 17,0 % des patients randomisés dans le groupe crovalimab et 14,5% de ceux du groupe éculizumab n'ont pas été retenus dans la population per protocole.**

Les effectifs des différentes populations d'analyse sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Populations d'analyse à la date de clôture des données pour l'analyse primaire (gel de base du 16/11/2022)

Nombre de patients, n (%)	Crovalimab (N=135)	Éculizumab (N=69)
Population ITT (= patients randomisés)	135	69
Population randomisée de tolérance (= patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement)	135	69
Population d'analyse principale PAP (= patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et au moins une évaluation valide du taux de LDH après la première perfusion IV)	134	69
Population PP (= population ITT sans violation du protocole pouvant impacter les évaluations d'efficacité)	112	59
Population d'efficacité du crovalimab – <i>switch</i> groupe B	0	68
Population de l'efficacité du crovalimab 24 semaines, <i>switch</i> groupe B (=tous les patients ayant <i>switché</i> vers crovalimab au moins 24 semaines avant la date d'extraction des données)	0	43

Source : Rapport d'étude clinique COMMODE 2 – Tableau 10

Population pédiatrique (groupe C)

Un total de 6 patients a été inclus dans le groupe C (patients < 18 ans). Tous ont terminé la période de traitement qui variait de 21 à 57 semaines et sont entrés dans la période d'extension. Cette cohorte a uniquement été évaluée de façon descriptive.

Population de l'étude

Population adulte (groupes A et B randomisés)

Les principales caractéristiques des patients des groupes A et B à l'inclusion, globalement comparables, sont présentées dans le tableau ci-après ; ces données correspondent à la date du cut-off du 16/11/2022. La population de l'étude était majoritairement asiatique, avec une hémoglobine moyenne à l'inclusion de l'ordre de 8,5 g/dL et des antécédents de transfusion de globules rouges dans les 12 mois précédant l'inclusion pour 75% des patients. A noter cependant que 4,4 % des patients du groupe crovalimab avaient des antécédents de syndrome myélodysplasique, contre 8,7 % dans le groupe éculizumab.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Population ITT (source : rapport d'étude clinique BO42162, analyse principale)

	Groupe A Crovalimab N = 135	Groupe B Éculizumab N = 69
Age, années		
Moyenne (ET)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Min ; max	18 – 76	17 - 78
Groupes d'âge, années (%)		
< 18	0	2 (2,9)
18 – 64	122 (90,4)	58 (84,1)
≥65	13 (9,6)	9 (13,0)
Sexe, n (%)		
Femme	58 (43,0)	34 (49,3)
Ethnie, n (%)		
Asie	86 (63,7)	51 (73,9)
Caucasien	45 (33,3)	16 (23,2)
Noir ou afro-américain	3 (2,2)	1 (1,4)
Poids, kg		
Moyenne (ET)	68,32 (15,76)	67,13 (15,26)
< 40 kg	0	0
≥ 40 - < 100 kg (%)	131 (97,0)	66 (95,7)
≥ 100 kg (%)	4 (3,0)	3 (4,3)
Age lors du diagnostic de l'HPN, années		
Moyenne (ET)	35,81 (15,53)	37,41 (16,39)
Min ; max	11,5 – 74,7	11,2 - 76,8
Temps depuis le diagnostic de l'HPN, années		
Moyenne (ET)	5,22 (7,42)	4,97 (5,91)
Min ; max	0,0 – 48,5	0,0 – 31,0
Antécédents de pathologies liées à l'HPN avant l'inclusion, n (%)		
Aplasie médullaire	53 (39,3)	26 (37,7)
Syndrome myélodysplasique	6 (4,4)	6 (8,7)
Insuffisance rénale	11 (8,1)	6 (8,7)
Evénements vasculaires majeurs	21 (15,6)	10 (14,5)
Antécédents de transfusion de globules rouges dans les 12 mois précédant la sélection		
Oui	103 (77,4)	50 (73,5)
Taux d'hémoglobine à l'inclusion, (g/L)		
Médiane	85,00	87,00
Min ; max	63,0 – 135,0	58,0 - 810,0*
Taux de LDH à l'inclusion (x LSN**)		

Moyenne (ET)	7,57 (3,38)	7,77 (3,54)
Médiane	7,0	7,74
Min ; max	2,0 – 16,3	2,0 – 20,3

Taux de LDH à l'inclusion, catégories (%)

< 2 x LSN	1 (0,7)	0
≥ 2 à ≤ 4 x LSN	22 (16,4)	10 (14,5)
> 4 x LSN	111 (82,8)	59 (85,5)

* La valeur maximale d'hémoglobine (810 g/L) dans le groupe éculizumab était due à une erreur de saisie des données.

ET : écart-type

** Le taux de LDH à l'inclusion était défini comme la moyenne de toutes les valeurs de LDH, recueillies dans les 28 jours précédant la première administration du médicament, y compris la valeur avant l'administration au J1.

Source : Rapport d'étude clinique de l'étude COMMODORE 2 – Tableaux 11 et 12

Population pédiatrique (groupe C)

Un total de 6 patients pédiatriques a été inclus dans le groupe C (n=6), âgés en médiane de 16,5 ans (min : 13 ans - max : 17 ans) et dont le poids était supérieur à 40kg. Le taux d'hémoglobine était compris entre 66 et 96 g/L et le taux de LDH entre 3,2 et 29,8 x LSN. Parmi les 6 patients, 4 avaient des antécédents de transfusions de concentrés de globules rouges dans les 12 mois précédant leur inclusion. Trois patients avaient des antécédents d'aplasie médullaire et aucun patient n'avait d'antécédent d'insuffisance rénale, événements vasculaires majeurs ou syndrome myélodysplasique.

A noter que 5 des 6 patients ont été recrutés dans un seul site en Chine et qu'un patient a été recruté en Espagne.

Critères de jugement

Population adulte randomisée (groupes A et B)

Deux critères d'évaluation de la réponse hématologique à 24 semaines ont été définis comme co-critères de jugement principaux :

- Absence de recours à la transfusion (AT) : définie par le pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion jusqu'à la semaine 25 et pour lesquels aucune transfusion n'était justifiée selon les recommandations du protocole ;
- Contrôle de l'hémolyse : définie par le pourcentage de patients ayant un taux de LDH $\leq 1,5$ x LSN entre les semaines 5 et 25.

Un recours à la transfusion était autorisé chez les patients présentant un taux d'hémoglobine ≤ 7 g/dL, ou compris entre > 7 g/dL et ≤ 9 g/dL en présence de signes ou symptômes cliniques jugés suffisamment sévères pour la justifier, selon l'appréciation de l'investigateur. Le nombre d'unités transfusées était déterminé par ce dernier et devait être faite dans les 48 heures.

L'analyse principale, de non-infériorité était réalisée sur la population d'analyse du critère principal (PAP). Des analyses de sensibilité étaient prévues au protocole, notamment sur la population PP.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation)

Si la non-infériorité était démontrée sur les co-critères principaux, les critères de jugement secondaires étaient testés dans l'ordre hiérarchique tel que décrit dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : Ordre de la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires (étude COMMODORE 2)

Critères	Test
Pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique entre l'inclusion et la semaine 25*	Non infériorité
Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 25, définie par l'absence d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl par rapport à l'inclusion et en l'absence de transfusion*	Non infériorité
Pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion jusqu'à la semaine 25 et pour lesquels aucune transfusion n'était justifiée selon les recommandations du protocole	Supériorité
Pourcentage de patients ayant un taux de LDH $\leq 1,5 \times$ LSN entre les semaines 5 et 25	Supériorité
Pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique entre l'inclusion et la semaine 25	Supériorité
Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 25	Supériorité
Variation moyenne du score FACIT-Fatigue entre l'inclusion et la semaine 25	Non infériorité
Variation moyenne du score FACIT-Fatigue entre l'inclusion et la semaine 25	Supériorité

* Non-infériorité démontrée si la borne supérieure de l'IC95% de la différence était inférieure à la marge non-infériorité prédéfinie de 20%.

Source : Rapport d'étude clinique COMMODORE 2 - Tableau 7

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. A noter que les résultats sur le score FACIT-Fatigue ne suggère pas de bénéfice du crovalimab en comparaison à l'éculizumab.

Marges de non-infériorité

Les marges de non-infériorité ont été déterminées pour les co-critères de jugement principaux et secondaires dans l'objectif de préserver environ 50 % de l'effet du traitement par éculizumab par rapport au placebo.

- Absence de recours à la transfusion : une marge de non-infériorité de –20 % a été retenue sur la base de la différence observée entre l'éculizumab et l'absence de traitement dans le registre mondial de l'HPN, comme dans l'étude PNH-301 (ravulizumab).
- Contrôle de l'hémolyse : la marge de non-infériorité s'est fondée d'une part sur la différence d'effet observée entre éculizumab et l'absence de traitement dans le registre mondial de l'HPN, et d'autre part, sur la différence observée entre ravulizumab et éculizumab dans l'étude PNH-301. Dans cette dernière, le contrôle de l'hémolyse était défini comme la normalisation du taux de LDH. Une extrapolation a ainsi été réalisée pour un seuil de LDH $\leq 1,5 \times$ LSN conformément à la définition retenue dans l'étude COMMODORE 2. La marge de non-infériorité a ainsi été fixée à un OR de 0,2.
- Critères de jugement secondaires : pour le pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique à la semaine 25 et celui des patients présentant une stabilisation du taux d'hémoglobine à la semaine 25, les marges de non-infériorité retenues sont identiques à celles utilisées dans l'étude PNH-301, soit –20 %.

Population pédiatrique (groupe C)

Les critères d'efficacité, similaires à ceux évalués chez l'adulte, ont été évalués de façon exploratoire.

Patients du groupe B ayant switché d'éculizumab au crovalimab

Les critères d'efficacité ont été évalués à titre exploratoire et de façon descriptive. A noter qu'ils ont été ajoutés au protocole en cours d'étude (amendement du 16 juillet 2021).

3.2.1.2 Résultats

Résultats sur les critères de jugement principaux

Conformément au protocole, la non-infériorité du crovalimab par rapport à l'éculizumab a été démontrée sur les deux co-critères de jugement principaux³⁴ :

- Absence de recours à la transfusion : la borne inférieure de l'IC à 95% de la différence entre crovalimab et éculizumab était supérieure à -20% ;
- Contrôle de l'hémolyse : la borne inférieure de l'IC à 95% bilatéral de l'OR était supérieure à 0,2.

Les analyses sur la population PP, plus conservatrices, de même que les analyses de sensibilité utilisant différentes méthodes d'imputation des données manquantes, ont conforté celles réalisées dans la population PAP.

Les résultats issus de l'analyse finale sont présentés dans les tableaux ci-après. Aucune analyse intermédiaire n'était prévue au protocole.

Tableau 5 : Résultats sur les co-critères de jugement principaux (étude COMMODORE 2 - population PAP).

	Groupe A crovalimab N=134	Groupe B éculizumab N=69	Différence (crovalimab - écu- lizumab)
Absence de recours à la transfusion (%) [IC95%]	65,7 % [56,91 ; 73,52]	68,1% [55,67 ; 78,53]	-2,8 % [-15,67 ; 11,14]
Contrôle de l'hémolyse (%) [IC95%]	79,27% [72,86 ; 84,48]	78,96% [69,66 ; 85,99]	OR = 1,02 [0,57 ; 1,82]

Source : Rapport d'étude clinique COMMODORE 2 – Tableaux 17 et 18

Tableau 6 : Résultats sur les co-critères de jugement principaux (étude COMMODORE 2 - population PP)

	Groupe A crovalimab N=134	Groupe B éculizumab N=69	Différence (crovalimab - écu- lizumab)
Absence de recours à la transfusion (%) [IC95%]	66,1 % [56,44 ; 74,58]	67,8 % [54,24 ; 79,03]	-2,4 % [-18,31 ; 10,78]
Contrôle de l'hémolyse (%) [IC95%]	80,3 % [70,43 ; 87,46]	79,7 % [72,64 ; 85,32]	OR = 0,96 [0,51 ; 1,81]

Source : Rapport d'étude clinique COMMODORE 2 – Tableaux 19 et 20

Les résultats des co-critères principaux dans les différents sous-groupes pré-spécifiés étaient globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale (cf. Tableaux 7 et 8).

³⁴ La différence entre les deux bras en termes de pourcentage de patients avec une absence de recours à la transfusion et son IC95% étaient calculés en utilisant la méthode de Newcombe stratifiée. La différence entre les deux bras de traitement était calculée comme une combinaison pondérée des différences entre les bras crovalimab et éculizumab dans les groupes de stratification utilisant les pondérations de Mantel-Haenszel.

Tableau 7 : Co-critère principal « absence de recours à la transfusion » : analyses en sous-groupe selon la zone géographique d'inclusion (étude COMMODORE 2 - population PAP)

Région	Groupe A crovalimab N=134	Groupe B eculizumab N=69	Différence de proportion [IC95%]
Europe / Amérique centrale, du sud et du nord (N=67)			
N	49	18	-3,40
%, [IC95%]	63,27 %, [48,25 ; 76,21]	66,67 %, [41,15 ; 85,64]	[-25,47 ; 22,50]
Japon et reste de l'Asie-Pacifique (N=136)			
N	85	51	-1,57
%, [IC95%]	67,06 %, [55,92 ; 76,64]	68,63 %, [53,97 ; 80,48]	[-16,83 ; 14,82]

Source : EPAR PIASKY – Tableau 30

Tableau 8 : Co-critère principal « contrôle de l'hémolyse » : analyses en sous-groupe selon la zone géographique d'inclusion (étude COMMODORE 2 - population PAP)

Région	Groupe A crovalimab N=134	Groupe B eculizumab N=69	Odds Ratio [IC95%]
Europe / Amérique centrale, du sud et du nord (N=67)			
N	49	18	0,53
%, [IC95%]	76,25%, [64,89 ; 84,80]	85,78%, [69,09 ; 94,21]	[0,17 ; 1,66]
Japon et reste de l'Asie-Pacifique (N=136)			
N	85	51	1,30
%, [IC95%]	81,56% ; [74,67 ; 86,90]	77,26%, [66,85 ; 85,13]	[0,67 ; 2,52]

Source : EPAR PIASKY – Tableau 31

A noter que la majorité des patients ayant reçu pendant la période de traitement principale une dose de secours IV de crovalimab dans le groupe A étaient des patients considérés comme « non-répondeurs » (n'ayant pas atteint l'AT) ou ayant rapporté un épisode hémolytique (5 patients sur 6 dans les 2 situations). Aucun n'a atteint une stabilisation de l'hémoglobine.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

La non-infériorité du crovalimab par rapport à l'eculizumab a également été démontrée dans la population PAP (borne supérieure de l'IC95% de la différence inférieure à la marge non-infériorité prédéfinie de 20%) en matière de (cf. Tableau 9) :

- **Pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique entre l'inclusion et la semaine 25** (patients ayant au moins un symptôme ou un signe d'hémolyse intravasculaire nouveau ou aggravant³⁵ entre l'inclusion et la semaine 25, en présence d'une LDH élevée $\geq 2 \times$ LSN après une réduction préalable de la LDH à $\leq 1,5 \times$ LSN sous traitement) ;
- **Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 25** (absence de diminution de ≥ 2 g/dL du taux d'hémoglobine à la semaine 25 par rapport à l'inclusion en l'absence de transfusion).

³⁵ Fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, essoufflement (dyspnée), anémie (hémoglobine <10 g/dL), événement vasculaire indésirable majeur (MAVE, y compris thrombose), dysphagie ou dysfonction érectile.

Les résultats des analyses dans la population per protocol, plus conservatrices, n'étaient pas disponibles à la date de gel de la base au 16/11/2022. Des analyses post-hoc, donc exploratoires, ont néanmoins été fournies par le laboratoire ; celles-ci semblent conforter celles réalisées dans la population PAP.

Tableau 9 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude COMMODORE 2 – population PAP)

Critère de jugement	Groupe A crovalimab N=134	Groupe B éculizumab N=69	Différence (crovalimab- éculizumab)
Crises hémolytiques (%), [IC95%]	14 (10,4 %) [6,04 ; 17,21]	10 (14,5 %) [7,54 ; 25,50]	-3,9 % [-14,82 ; 5,26]
Stabilisation du taux d'hémo- globine (%), [IC95%]	63,4 % [54,63 ; 71,45]	60,9 % [48,35 ; 72,17]	2,2 % [-11,37 ; 16,31]

Source : Rapport d'étude clinique COMMODORE 2 – Tableaux 21 et 22

La supériorité du crovalimab par rapport à l'éculizumab n'ayant pas été démontrée sur le 5^{ème} critère de la hiérarchie (absence de recours à la transfusion), la séquence hiérarchique des tests a été interrompue. Par conséquent, les résultats des analyses suivantes ne seront pas décrits.

A titre informatif, un événement vasculaire majeur (MAVE) a été rapporté dans chacun de groupes A et B.

Résultats descriptifs dans la population pédiatrique (groupe C)

Chez les 6 patients pédiatriques, les résultats descriptifs à 24 semaines sont apparus similaires à ceux observés chez l'adulte :

- Un contrôle de l'hémolyse a été observé pour 5 d'entre eux (83%). Pour un patient, le taux de LDH a été compris entre 1,41 - 1,81 x LSN entre les semaines 7 et 25 ;
- 4 patients (66%) n'ont pas eu recours à une transfusion (un patient avait reçu une seule transfusion à J2 et un patient en a reçu de multiples transfusions) ;
- Aucun patient n'a présenté d'épisode hémolytique ;
- Une stabilisation de l'hémoglobine a été obtenue pour 4 (66%) patients (les 2 patients pour lesquels l'hémoglobine n'était pas stabilisée étaient ceux ayant eu recours à des transfusions).

Aucun patient pédiatrique n'a interrompu le traitement avant la fin du cut-off clinique. L'analyse des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques a été similaire chez les enfants avec celle de la population adulte.

Résultats descriptifs chez les patients ayant switché d'éculizumab au crovalimab

Parmi les 69 patients randomisés dans le groupe B éculizumab, 68 ont terminé la période principale de 24 semaines traitement et sont passés au traitement par crovalimab dans la phase d'extension.

A la date d'extraction des données, 43 des 68 patients (63%) avaient terminé au moins 24 semaines de traitement par crovalimab et ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité. Les résultats d'efficacité à 24 semaines sont apparus similaires à ceux observés dans le groupe A crovalimab au cours de la phase principale de traitement notamment en matière de pourcentage de patients ayant

un contrôle de l'hémolyse (87,6%), de pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion (76,7%) ou de patients ayant présenté un épisode hémolytique (16,3%).

Aucun cas de MAVE n'a été rapporté.

Pour ces 43 patients, aucune donnée sur la variation des taux de LDH ou sur le contrôle de l'hémolyse depuis l'inclusion dans la phase d'extension n'est disponible.

Environ 27 % de ces patients ont initié une corticothérapie systémique et 9 % un traitement immuno-suppresseur après *switch*, dont 3 patients par ciclosporine, 1 patient par ravulizumab et 1 patient par éculizumab.

3.2.2 Etude COMMODORE 1 (BO42161) : population en *switch* de traitement³⁶

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du crovalimab par rapport à l'éculizumab après 24 semaines de traitement chez des patients adultes atteints d'HPN, avec un poids ≥ 40 kg, préalablement traités par un inhibiteur du C5 pendant au moins six mois (étude dite de *switch* d'inhibiteur du C5).

Toutes les analyses d'efficacité sont descriptives, sans aucun test statistique effectué, et sont donc exploratoires.

A noter que cette étude reposait initialement sur une méthodologie similaire à celle de l'étude COMMODORE 2. Néanmoins, en raison de difficultés de recrutement n'ayant pas permis d'atteindre la puissance statistique initialement prévue³⁷, l'objectif principal initial de l'étude qui portait sur l'efficacité a été modifié en objectif de tolérance (amendement au protocole du 30 septembre 2022) et l'évaluation de l'efficacité est devenue un objectif exploratoire de l'étude.

Cette étude comportait 3 groupes de traitement (cf.) :

- 2 groupes de patients adultes précédemment traités par éculizumab depuis au moins 24 semaines, randomisés pour recevoir soit du crovalimab (groupe A) soit de l'éculizumab (groupe B) ;
- Un groupe descriptif (groupe C), recevant du crovalimab, composé de 5 cohortes de patients :
 - Patients pédiatriques précédemment traités par éculizumab ;
 - Patients précédemment traités par ravulizumab, de tout âge ;
 - Patients précédemment traités par éculizumab à une posologie supérieure à celle validée par l'AMM, de tout âge ;
 - Patients présentant un polymorphisme connu de C5 ;
 - Patients répondant aux critères d'éligibilité pour la randomisation (cohorte ajoutée suite à l'amendement modifiant l'objectif de l'étude et ayant conduit à l'arrêt de la randomisation dans les groupes A et B, afin de maintenir l'accès à l'étude aux patients éligibles à la randomisation).

À l'issue des 24 semaines, les patients des groupes B et C pouvaient intégrer une phase d'extension en ouvert sur une durée maximale de 5 ans, pendant laquelle tous recevaient du crovalimab.

L'étude a débuté le 08/05/2020 (1er patient inclus) et a été conduite dans 84 sites, dont 82 ayant inclus au moins un patient, et dans 25 pays. Les données présentées par le laboratoire sont issues d'une

³⁶ Scheinberg P et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus éculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2024.

³⁷ Le protocole initial prévoyait de randomiser environ 200 patients dans les groupes A et B.

extraction avec un gel de base en date du 16/11/2022. À la date de dépôt du dossier, la phase d'extension était toujours en cours.

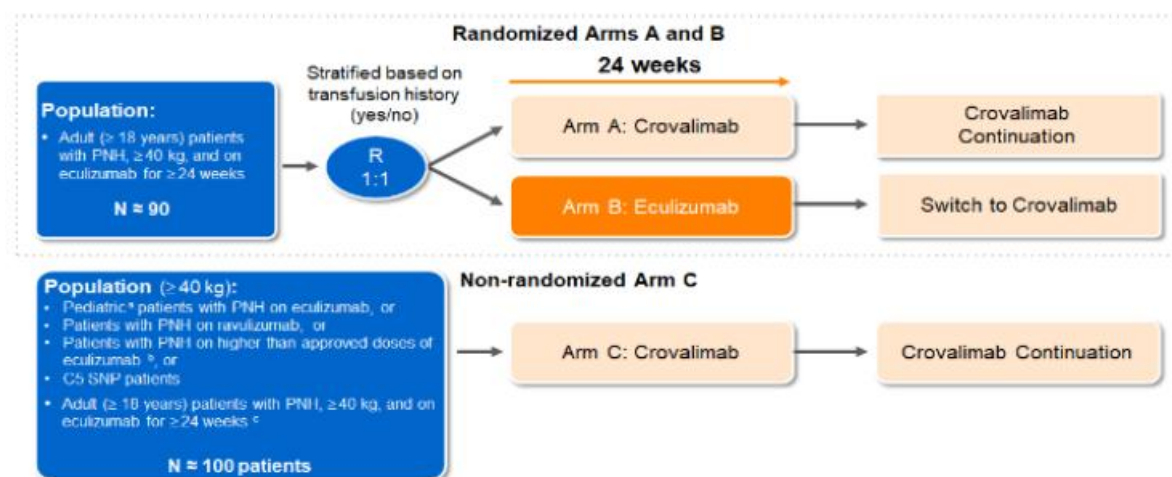


Figure 2 : Schéma initial de l'étude COMMODORE 1

Critères de sélection

Pour pouvoir être inclus et randomisés dans les groupes A et B, les patients devaient répondre aux critères de sélection suivants à l'inclusion :

- ≥ 18 ans ;
- **Traitement par éculizumab à la dose validée par l'AMM (900 mg toutes les 2 semaines) depuis au moins 24 semaines ;**
- **Avoir un taux de LDH $\leq 1,5 \times$ LSN ;**
- **Ne pas avoir présenté d'événement vasculaire majeur (MAVE) dans les 6 derniers mois.**

Les autres critères de sélection étaient globalement similaires à ceux de l'étude COMMODORE 2, en particulier le fait que ne pouvaient pas être inclus les patients avec un taux d'hémoglobine ≤ 7 g/dL ou > 7 et ≤ 9 g/dL avec des signes et symptômes concomitants d'anémie dans les 5 jours précédant l'inclusion³⁸.

Dans le groupe C, des critères additionnels s'appliquaient pour les sous-populations autres que celle des adultes en cours de traitement par éculizumab à la dose validée par l'AMM :

- pour les patients pédiatriques traités par éculizumab : traitement documenté pendant au moins 12 semaines et taux de LDH $\leq 2 \times$ LSN à la sélection,
- pour les patients (tout âge) traités par ravulizumab : traitement documenté pendant au moins 16 semaines et taux de LDH $\leq 2 \times$ LSN à la sélection,
- pour les patients (tout âge) recevant de l'éculizumab à dose ou fréquence supérieure à celle validée par l'AMM : traitement documenté pendant au moins 12 semaines, avec un taux de LDH $\leq 2 \times$ LSN à la sélection,
- pour les patients (tout âge) présentant un polymorphisme C5 connu: présence du polymorphisme et contrôle insuffisant de l'hémolyse sous éculizumab ou ravulizumab selon l'investigateur.

³⁸ Comme dans l'étude COMMODORE 2, si nécessaire les patients pouvaient être transfusés avant la randomisation pour atteindre le taux seuil.

Traitements reçus

Les posologies de crovalimab et d'éculizumab reçues dans le cadre de l'étude étaient identiques à celles de l'étude COMMODORE 2, avec notamment pour les patients traités par crovalimab uniquement la possibilité de modifier la dose (en cas d'importante variation du poids corporel et ou d'hémolyse intravasculaire soutenue³⁹) et d'administrer des doses de secours en présence de signes ou symptômes d'HPN.

A noter que la prise de médicaments concomitants dans les groupes randomisés a été globalement plus fréquente dans le groupe A crovalimab que dans le groupe B éculizumab, en particulier les traitements immunosuppresseurs (42,2 % versus 27,3 %), dont la ciclosporine (15,6 % versus 9,1 %), les corticostéroïdes à usage systémique (11,1 % versus 6,8 %) et les antibactériens à usage systémique (71,1 % versus 50,0 %).

Population de l'étude

Au total, 127 patients ont été inclus dans l'étude.

Groupes A et B : population adulte randomisée

Un total de 89 patients a été randomisé⁴⁰ (1 :1) soit dans le groupe A crovalimab (n = 45), soit dans le groupe B éculizumab (n = 44). La randomisation était stratifiée en fonction des antécédents transfusionnels dans les 12 mois précédents.

Parmi les 89 patients randomisés, à la date de gel de base (16/11/2022) :

- Groupe A crovalimab : 39 patients (86,7%) avaient terminé les 24 semaines de traitement et étaient entrés dans la phase d'extension (5 étaient toujours traités dans la période de traitement principale et 1 patient n'a pas reçu le traitement), dont 37 toujours en cours de traitement par crovalimab dans la phase d'extension ;
- Groupe B éculizumab : 35 patients (79,5%) avaient terminé le traitement de 24 semaines et étaient entrés dans la phase d'extension (5 étaient toujours traités dans la période de traitement principale et 2 patients n'ont pas reçu le traitement), dont 32 patients toujours en cours de traitement par crovalimab dans la phase d'extension.

Durant la phase principale de traitement, la durée moyenne d'exposition a été de 20,1 semaines dans le groupe crovalimab contre 22,1 semaines dans le groupe éculizumab.

Les raisons d'arrêt de traitement avant la semaine 24 ont été :

- Groupe A crovalimab : aucun arrêt ;
- Groupe B éculizumab (n=2) : déviation au protocole (1 patient), autre raison non précisée (1 patient)

Les raisons d'arrêt de traitement au cours de la période d'extension ont été :

- Groupe A crovalimab (n=2): retrait du consentement (1 patient), décès (1 patient en raison d'un cancer colorectal) ;
- Groupe B éculizumab (n=3) : événement indésirable (1 patient), retrait de consentement (1 patient), décision du médecin (1 patient).

³⁹ Définie comme une LDH $\geq 2 \times$ LSN mesurée lors de 3 évaluations consécutives et persistant pendant au moins 4 semaines accompagnée d'au moins un signe ou symptôme ou de deux ou plus hémolyses intravasculaires, sans facteur déclenchant identifiable (infectieux par exemple).

⁴⁰ Soit environ 45% de l'effectif prévu dans le protocole initial.

Les principales caractéristiques initiales des patients des groupes A et B étaient globalement comparables ; ces données correspondant à la date du cut-off du 16/11/2022. Les patients étaient en moyenne âgés de 47 ans dans les deux groupes. La population d'étude était majoritairement caucasienne (75,6% dans le groupe crovalimab et 72,7% dans le groupe éculizumab) et asiatique (20,0 % dans le groupe crovalimab et 15,9 % dans le groupe éculizumab).

A l'inclusion le taux moyen d'hémoglobine était de 10,8 g/dL et 24% des patients avait des antécédents de transfusions de globules rouges dans les 12 mois précédant l'inclusion (22,7 % dans le groupe crovalimab et 25,0 % dans le groupe éculizumab). La valeur moyenne de LDH était comparable à l'inclusion (1,1 x LSN pour le groupe crovalimab et 1,0 x LSN pour le groupe éculizumab). Le délai médian entre le diagnostic de l'HPN et l'inclusion était de 6,3 ans dans le groupe crovalimab contre 10,4 ans dans le groupe éculizumab.

Les patients des deux groupes crovalimab et éculizumab présentaient des antécédents de pathologies liées à l'HPN comparables, notamment d'aplasie médullaire (33,3% versus 36,4%). Des antécédents d'événements vasculaires majeurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Aucun patient n'avait d'antécédents de syndrome myélodysplasique. A noter que respectivement 6,8% (n=3) et 4,8% (n=2) des patients (n=3) avaient un taux de LDH > 1,5 x LSN.

Groupe C

A la date d'extraction des données, 38 patients avaient été inclus dans le bras C :

- Cohorte en *switch* de ravulizumab : 21 patients ;
- Cohorte en *switch* d'éculizumab à haute dose⁴¹ : 10 patients ;
- Cohorte polymorphisme C5 : 6 patients ;
- Cohorte pédiatrique : 1 patient.

Dans la cohorte en *switch* de ravulizumab, l'âge médian des patients était de 45 ans, la plupart des patients étant des hommes (57,1 %), de population asiatique (52,4 %) ou caucasienne (42,9 %). Parmi ces patients, 14,3% (n=3) avaient reçu des transfusions dans les 12 derniers mois, le taux moyen d'hémoglobine était de 11,0 g/dL (min : 7,6 – max : 15,1) et le taux moyen de LDH de 1,0 x LSN (< 1,5 x LSN pour tous les patients). Aucun patient n'avait d'antécédents de syndrome myélodysplasique, 42,9% (n=9) avaient des antécédents d'aplasie médullaire et 19,0% (n=4) des antécédents d'insuffisance rénale.

Dans la cohorte en *switch* d'éculizumab à haute dose, l'âge médian des patients était de 23 ans, 40,0% (n=4) avaient reçu des transfusions dans les 12 derniers mois, le taux moyen d'hémoglobine était de 9,8 g/dL (min : 6,0 – max : 11,9) et le taux moyen de LDH de 1,0 x LSN (< 1,5 x LSN pour tous les patients). Aucun patient n'avait d'antécédents de syndrome myélodysplasique, 20,0% (n=2) avaient des antécédents d'aplasie médullaire et 10,0% (n=1) des antécédents d'insuffisance rénale.

Critères de jugement

Tous les critères de jugement de l'efficacité, similaires à ceux de l'étude COMMODORE 2, étaient exploratoires.

⁴¹ Plus de 900 mg par dose et/ou fréquence supérieure à 2 fois/semaine.

Résultats

Les résultats sur les principaux critères d'efficacité sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous. Pour le groupe C, compte tenu des faibles effectifs des cohortes « pédiatrique » et « polymorphisme du C5 connu », seuls les résultats des deux autres cohortes y sont présentés.

Dans les groupes A et B qui incluaient des patients adultes stables sous éculizumab à la posologie validée par l'AMM depuis au moins 6 mois, les résultats descriptifs à la semaine 25 suggèrent une efficacité du crovalimab globalement similaire à celle observée chez les patients poursuivant l'écuzumab pour les critères « contrôle de l'hémolyse », « absence de recours à la transfusion » et « épisode hémolytique ». Cependant, pour le critère « stabilisation du taux d'hémoglobine », les résultats semblent moins favorables dans le groupe crovalimab que dans le groupe éculizumab avec une différence de -10,8 %. Par ailleurs, à l'exception du critère « pourcentage de patients ayant un contrôle de l'hémolyse », l'efficacité du crovalimab est apparue moindre dans les cohortes du groupe C, de plus faibles effectifs, *switchant* depuis le ravulizumab ou depuis l'écuzumab haute dose que dans le groupe A.

Tableau 10 : Principaux résultats d'efficacité dans les bras A, B et C (étude COMMODORE 1)

Critères	Bras A Crovalimab N = 39	Bras B Éculizumab N = 37	Bras C Cohorte ra- vulizumab swit- chant pour crovalimab N=19	Bras C Cohorte eculizumb haute dose swit- chant pour crovali- mab N=9
Pourcentage de patients ayant un contrôle de l'hémolyse (LDH ≤ 1,5 x LSN) entre l'inclusion et la semaine 25				
Moyenne, % [IC95%]	92,93 [86,62 ; 96,39]	93,74 [87,26 ; 97,04]	95,8 [89,11 ; 98,43]	91,0 [71,49 ; 97,60]
OR [IC95%]	0,88 [0,28 ; 2,77]		-	-
Pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion entre l'inclusion et la semaine 25				
N (%) [IC95%]	31 (79,5%) [63,06 ; 90,13]	29 (78,4%) [61,34 ; 89,58]	11 (57,9%) [33,97 ; 78,88]	3 (33,3%) [9,04 ; 69,08]
Différence, % [IC95%]	1,8 [-16,67 ; 19,94]		-	-
Pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique entre l'inclusion et la semaine 25				
N (%) [IC95%]	4 (10,3%) [3,34 ; 25,16]	5 (13,5%) [5,08 ; 29,57]	7 (36,8%) [17,23 ; 61,37]	3 (33,3%) [9,04 ; 69,08]
Différence, % [IC95%]	-3,5 [-19,20 ; 11,68]		-	-
Pourcentage de patients avec une stabilisation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 25				
N (%) [IC95%]	23 (59,0%) [42,19 ; 74,02]	26 (70,3%) [52,83 ; 83,56]	10 (52,6%) [29,50 ; 74,79]	2 (22,2%) [3,95 ; 59,81]
Différence, % [IC95%]	-10,8 [-30,84 ; 10,39]		-	-

Source : Rapport d'étude clinique COMMODORE 1 – Tableaux 15, 17, 19 et 20, pages 171-173

3.2.2.1 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les études COMMODORE 2 et 1 sur la base des échelles EORTC QLQ-C30 et QLQ AA/PNH. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire des analyses, d'autant que l'étude a été conduite en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

A noter qu'une évaluation de la fatigue a été réalisée dans l'étude COMMODORE 2 à partir du score FACIT-Fatigue⁴², néanmoins en raison de la nature descriptive et exploratoire des résultats (test de non-infériorité non réalisé car séquence hiérarchique interrompue – cf. 3.2.1 de l'avis), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude clinique COMMODORE 2 (BO42162) : patients naïfs d'inhibiteur du complément

Au cours de la phase principale de l'étude, la durée médiane d'exposition au traitement était de 20,1 semaines dans le groupe A crovalimab et de 22,1 semaines dans le groupe B éculizumab. Sur l'ensemble de l'étude, la durée médiane d'exposition au crovalimab pour les patients du groupe A était de 48,3 semaines (min : 0,1 – max : 107,9), avec 57,0% des patients ayant eu une durée de traitement d'au moins 48 semaines.

Dans le groupe C, la durée d'exposition variait de 21 à 57 semaines.

Tolérance générale

Au cours de la période d'évaluation principale, 77,8% des patients du groupe crovalimab et 79,7% de ceux du groupe éculizumab ont présenté au moins un événement indésirable (EI). La majorité des EI rapportés était de grade 1-2. L'EI le plus fréquent dans le groupe crovalimab a été la réaction liée à la perfusion (15,6%, versus 13,0% dans le groupe éculizumab).

Au moins un EI de grade 3-4 a été rapporté par 17,8% des patients du groupe crovalimab et 24,6% du groupe éculizumab, en majorité des anomalies des paramètres biologiques, et aucun EI de grade 5 n'a été rapporté. Des EIG ont été rapportés chez 10,4% des patients du groupe crovalimab et 13,0% des patients du groupe éculizumab et ont été considérés comme liés au traitement chez 4 patients du groupe crovalimab (thrombocytopénie, fièvre, épistaxis, réaction liée à la perfusion) et 1 patient du groupe éculizumab (thrombocytopénie).

Un EI ayant conduit à l'arrêt ou la modification du traitement a été rapporté par 3,7% des patients du groupe crovalimab versus 4,3% du groupe éculizumab. Deux patients du groupe crovalimab et un du groupe éculizumab ont présenté des EI ayant conduit au décès, non considérés liés au traitement par l'investigateur.

Des réactions d'hypersensibilité (autres que les réactions de type III) ont été rapportées sous crovalimab (5,9% contre 0 sous éculizumab) ainsi que des réactions au site d'injection (5,2% contre 0 sous éculizumab).

Dans le groupe C pédiatrique, l'EI le plus fréquent a été une hyperuricémie (2/5). Aucun patient n'a rapporté d'EIG ni d'EI conduisant à l'arrêt ou à une modification du traitement.

Aucun cas d'infection à *Neisseria meningitidis* n'a été rapporté dans l'ensemble des groupes.

⁴² L'échelle FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) est basée sur un questionnaire (13 items) visant à évaluer la gestion des symptômes de fatigue en cas de maladie chronique. Le patient évalue lui-même sa fatigue et son impact sur ses activités la vie quotidienne au cours des 7 jours précédents. Chaque item est coté sur une échelle de 5 points : 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup). Le score total va de 0 à 52, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie.

EI d'intérêt particulier : réactions d'hypersensibilité de type III chez les patients ayant *switché* de l'éculizumab au crovalimab (réactions à complexes immuns de type III)

Le crovalimab et l'éculizumab se liant à des épitopes différents sur le complément C5, des complexes crovalimab-C5-éculizumab peuvent se former transitoirement, entraînant des réactions d'hypersensibilité de type III.

Au cours de la phase d'extension, un total de 12 réactions d'hypersensibilité de type III a été rapporté chez 16,2% des patients (n=11/68) ayant *switché* de l'éculizumab au crovalimab à l'issue des 24 semaines de traitement :

- 8 de grade 1-2 dont la majorité a été résolue sans modification/interruption du traitement ;
- 4 de grade 3 dont 2 ont été résolus sans modification/interruption du traitement, 1 n'était pas résolu à la date d'extraction des données et 1 a entraîné l'arrêt du traitement.

Les symptômes associés ont été une arthralgie (11,8%), un rash (5,9%) et une céphalée (2,9%). Aucune des réactions d'hypersensibilité de type III n'a été associée à des symptômes rénaux.

A noter que la réaction d'hypersensibilité de type III a été l'EI le plus fréquent dans cette population, suivie de la réaction liée à l'injection (5,9%) ; 8,8% des patients (n=6) a rapporté un EIG.

3.3.2 Données issues de l'étude clinique COMMODORE 1 (BO42161) : patients stables sous éculizumab depuis au moins 6 mois

Pour rappel, l'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance du crovalimab par rapport à l'éculizumab, notamment l'incidence et la gravité des manifestations cliniques de réactions d'hypersensibilité de type III.

Les données présentées ci-après sont issues de l'extraction du 16/11/2022.

La durée médiane d'exposition au traitement était de 20,1 semaines dans le groupe crovalimab et de 22,1 semaines dans le groupe éculizumab. Chez les patients du groupe B ayant *switché* de l'éculizumab vers le crovalimab à l'issue des 24 semaines initiales, la durée médiane d'exposition était de 32,1 semaines à la date d'extraction des données. Dans le groupe C, la durée médiane d'exposition était de 36,0 semaines pour la cohorte de patients précédemment traités par ravulizumab.

Tolérance générale

Au cours de la période d'évaluation principale de 24 semaines, 77,3% des patients du groupe crovalimab ont présenté au moins un EI contre 66,7% % chez les patients du groupe éculizumab. La majorité des EI étaient de grade 1-2 (respectivement 59,1% contre 64,3%), et les EI rapportés avec une différence $\geq 5\%$ entre les deux groupes ont été :

- groupe crovalimab : réaction d'hypersensibilité de type III (15,9% *versus* 0%), fièvre (15,9% *versus* 2,4%), réactions liées à la perfusion (13,6% *versus* 0%), céphalées (11,4% *versus* 2,4%), réaction liée à l'injection (6,8% *versus* 0%), diarrhées (6,8% contre 2,4%), et arthralgie et rash (6,8% *versus* 0% chacun) ;
- groupe éculizumab : fièvre et céphalées (2,4% chacun).

Les réactions réaction d'hypersensibilité de type III et les réactions liées au point d'injection étaient propres au crovalimab.

Aucun arrêt de traitement en raison d'un EI n'a été observé dans les deux groupes traitement, et l'incidence des EI d'issue fatale a été comparable dans les deux groupes. Toutefois, une différence importante a été observée concernant la survenue d'EI de grade 3-4 qui a concerné 18,2 % (n=8/44) dans le groupe crovalimab contre 2,4 % (n=1/42) dans le groupe éculizumab, avec notamment, dans

le groupe crovalimab, 2 cas (4,5 %) de neutropénie (EI de grade 3-5), 1 cas d'hémolyse extravasculaire, 1 cas d'hypersensibilité et 1 cas de réaction d'hypersensibilité de type III. L'incidence des EI a également été plus élevée dans le groupe crovalimab (13,6%, n=6/44) que dans le groupe éculizumab (2,4%, n=1/44), en particulier en ce qui concerne les infections (6,8% contre 2,4%). Aucun EI n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Un patient du groupe crovalimab a présenté un EI ayant conduit à une modification ou une interruption de dose et aucun patient n'a présenté d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Parmi les 35 patients ayant basculé de l'éculizumab au crovalimab après 24 semaines de traitement dans l'étude, 85,7 % ont rapporté au moins un EI, dont la majorité était de grade 1 ou 2. Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 16 patients (45,7 %), les plus fréquents étant :

- des réactions d'hypersensibilité de type III (22,9 %),
- des réactions au site d'injection (14,3 %),
- des réactions liées à la perfusion (11,4 %).

Un patient a interrompu le traitement par crovalimab à la suite d'une réaction d'hypersensibilité de type III. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI était de 11,4 % (n=4/35). L'ensemble de ces événements est survenu chez un seul patient et comprenait : un épisode d'hémolyse intercurrente, une pancréatite obstructive, des réactions d'hypersensibilité de type III et une infection par COVID-19.

Parmi les 21 patients ayant basculé du ravulizumab au crovalimab (groupe C), 85,7% (n=18/21) ont rapporté au moins un EI. Les EIs liés au traitement ont été rapportés chez 10 patients (47,6%) dont les plus fréquents ont été :

- des réactions d'hypersensibilité de type III (n= 5, 23,8 %),
- des réactions liées au site d'injection (n= 4, 19 %).

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI a été de 33,3 % (n=7/21), dont 5 considérés par l'investigateur comme liés au traitement :

- réactions d'hypersensibilité de type III : 14,3% (3/21),
- septicémie : 4,8 % (1/21),
- neuropathie axonale : 4,8 % (1/21).

Une interruption définitive du crovalimab a été rapportée chez un patient en raison d'un sepsis, et une modification ou interruption temporaire du traitement a été observée chez deux patients (rhinopharyngite et réaction liée à la perfusion).

Au total, aucun décès n'a été rapporté dans les groupes A, B et C durant la période principale d'évaluation. Aucun cas d'infection à *Neisseria meningitidis*, y compris de méningite à méningocoque, n'a été observé. Un décès lié à un cancer colorectal a été signalé dans le groupe crovalimab après la fin de la période principale de tolérance et avant la date d'extraction des données, mais cet événement n'a pas été considéré comme lié au traitement. Ces EI sont résumés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Résumé des EI au cours de la période principale de tolérance (étude COMMODORE 1 - population de tolérance randomisée)

n (%)	Groupe A Crovalimab N = 44	Groupe B Éculizumab N = 42	Groupe B Éculizumab switchant vers crovalimab N = 35	Groupe C Ravulizumab switchant vers crovalimab N = 21
Nombre de patients ayant rapporté au moins un EI	34 (77,3 %)	28 (66,7 %)	30 (85,7 %)	18 (85,7 %)
Nombre total d'EI	127	67	121	129

Nombre de patients ayant rapporté au moins un :

EI ayant entraînant un décès	0	0	0	0
EIG	6 (13,6 %)	1 (2,4 %)	4 (11,4 %)	7 (33,3 %)
EIG lié au traitement	0	0	1 (2,9 %)	3 (14,3 %)
EI lié au traitement	14 (31,8 %)	0	16 (45,7 %)	10 (47,6 %)
EI lié au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement	0	0	1 (2,9 %)	1 (4,8 %)
EI de grade 3-5	8 (18,2 %)	1 (2,4 %)	9 (25,7 %)	9 (42,9 %)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0	0	1 (2,9 %)	1 (4,8 %)
EI ayant entraîné une modification/interruption de la dose	1 (2,3 %)	0	0	2 (9,5 %)

Source : Rapport d'étude clinique COMMODE 1 – Tableaux 25, 38 et 56

➔ **El d'intérêt particulier : réaction de type III à médiation par un complexe immunitaire**

Au cours de la phase principale de l'étude, 7 patients (15,9 %) sous crovalimab ont présenté des réactions d'hypersensibilité de type III, aucun dans le groupe éculizumab. Les principaux symptômes associés étaient une arthralgie (6,8 %), un rash (6,8 %) et une douleur aux extrémités (4,5%). La majorité de ces réactions étaient de grade 1 ou 2 et se sont résolues sans nécessiter de modification ni d'interruption du traitement par crovalimab. Un patient a présenté une réaction d'hypersensibilité de type III de grade 3, qui a également été résolue après traitement symptomatique, sans modification ni interruption du crovalimab.

Parmi les 35 patients ayant basculé de l'éculizumab vers le crovalimab après 24 semaines de traitement, des réactions d'hypersensibilité de type III ont été rapportées chez 8 patients (22,9 %) dont 3 cas de grade 3 (8,6 %), ayant conduit à un arrêt du traitement chez un patient (2,9 %).

Parmi les 21 patients ayant basculé du ravulizumab au crovalimab, des réactions d'hypersensibilité de type III ont été rapportées chez 5 patients (23,8 %). Parmi eux, un patient a présenté deux épisodes distincts : un événement de grade 2, résolu sans modification du traitement, et un événement grave de grade 3, survenu après l'arrêt du crovalimab et la reprise du ravulizumab, également résolu à la date d'extraction des données. Deux autres patients ont présenté un événement grave de grade 3, et deux patients ont présenté un événement de grade 2 ; tous se sont résolus sans nécessité d'arrêt ou d'ajustement du traitement.

Tous ces événements ont été considérés liés au crovalimab par l'investigateur.

3.3.3 Analyse combinée des données issues des études cliniques⁷

Les données de tolérance issues des 3 principales études cliniques disponibles⁴³ ont été analysées de manière combinée dans l'EPAR, soit un total de 377 patients exposés au crovalimab (192 patients naïfs d'inhibiteur du complément et 185 patients stables en relais d'un anti-C5) et 111 à l'éculizumab (69 patients naïfs d'inhibiteur du complément et 42 patients stables sous anti-C5).

L'incidence globale des EI observés dans ces études a été de 74,8% sous éculizumab et de 86,6% sous crovalimab, en majorité des non graves, avec un profil d'EI similaire. L'incidence des arrêts définitifs de traitement en raison d'un EI, de même que celle des EI d'issue fatale et de la mortalité globale ont été faibles et comparables avec les deux traitements. Toutefois, l'incidence des EI graves est

⁴³ Etudes cliniques des phases 3 COMMODE 2 (BO42162), COMMODE 3 (YO42311) et COMMODE 1 (BO42161).

apparue globalement plus élevée sous crovalimab (15,1 % contre 9,0 % sous éculizumab) tout comme celle des EI de grade 3-5 (25,5 % contre 16,2 %) et celle des EI considérés comme liés au traitement (43,2% contre 21,6%, en notant pour le crovalimab une incidence plus élevée chez les patients naïfs que chez ceux en relais d'un anti-C5).

Des réactions au site d'injection ont été rapportées uniquement sous crovalimab, chez 6,6 % des patients au total. Des réactions liées à la perfusion ou des réactions systémiques (allergiques ou d'hypersensibilité) ont été observées chez 10,6 % des patients sous crovalimab contre 8,1 % sous éculizumab.

Parmi les patients en relais de l'éculizumab par le crovalimab, 17,8 % ont présenté une réaction immunitaire de type III médiée par des complexes immuns.

3.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PIASKY (crovalimab) (version 1.0 du 03/05/2023, approuvée par le CHMP le 27/06/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infections graves – Réactions liées à la perfusion et à l'injection – Réactions à complexes immuns de type III (lors du passage chez un patient d'un traitement par éculizumab ou ravulizumab à crovalimab (et vice-versa)) – Infection méningococcique – Immunogénicité
Risques importants potentiels	– Hémolyse sévère après arrêt du traitement – Tumeurs malignes et anomalies hématologiques
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte et/ou en cas d'allaitement

3.3.5 Données issues du RCP

Section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

– Réactions à complexes immuns de type III

Des complexes immuns se forment chez les patients passant d'un inhibiteur du complément à un autre, chacun se liant à différents épitopes (voir rubrique 4.5). Les études cliniques menées avec le crovalimab ont rapporté des événements indésirables de réactions à complexes immuns de type III (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes observés dans les études cliniques étaient les suivants : arthralgies et autres troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif, éruption cutanée et autres troubles cutanés et sous-cutanés, fièvre, asthénie/fatigue, trouble gastro-intestinal, céphalées et neuropathie axonale.

Compte tenu du délai d'apparition de ces réactions, il est recommandé de surveiller les patients durant les 30 premiers jours suivants le passage de l'éculizumab ou ravulizumab au crovalimab (ou inversement) afin de détecter l'apparition des symptômes de réactions à complexes immuns de type III. En cas de réactions à complexes immuns de type III légères ou modérées, l'administration d'un traitement symptomatique (par exemple corticoïdes topiques, antihistaminiques, antipyrétiques et/ou antalgiques) peut être envisagée. En cas de réactions sévères, un traitement par corticoïdes oraux ou systémiques peut être instauré et puis diminué progressivement selon l'évaluation clinique du patient.

– Immunogénicité entraînant une exposition moindre voire une perte d'efficacité

Les patients peuvent développer des anticorps anti-médicament (ADA) qui peuvent interférer avec l'exposition au crovalimab. Une perte d'efficacité et une exposition moindre résultant du développement d'ADA ont été observées chez des patients traités par crovalimab dans les études cliniques. Les patients doivent être surveillés régulièrement pour détecter des signes cliniques indiquant une moindre

exposition et une perte d'efficacité, y compris une hémolyse intravasculaire grave. En cas d'hémolyse intravasculaire grave persistante malgré une bonne observance au traitement par crovalimab, les patients doivent être rapidement contrôlés afin d'en évaluer l'étiologie et la possibilité de développement d'ADA doit être envisagée. Une évaluation des bénéfices par rapport aux risques de la poursuite du traitement par crovalimab doit être réalisée et le passage à une alternative thérapeutique doit être envisagé. Voir rubriques 4.8 et 5.1. du RCP.

Section 4.8 Effets indésirables

– Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents observés étaient les réactions à complexes immuns de type III (18,9 % chez les patients qui sont passés d'un traitement avec un autre inhibiteur du C5 à crovalimab), les infections des voies aériennes supérieures (18,6 %), la fièvre (13,5 %), les céphalées (10,9 %) et les réactions liées à la perfusion (10,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents observés étaient des réactions à complexes immuns de type III (4,0 % chez les patients qui sont passés d'un traitement avec un autre inhibiteur de C5 à crovalimab) et des pneumonies (1,5 %).

Description de certains effets indésirables

– Réactions à complexes immuns de type III (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Dans les études de phase III, 19,4 % (39 sur 201) des patients qui sont passés d'un traitement par éculizumab ou ravulizumab au crovalimab ont présenté une réaction à complexes immuns de type III. Parmi ces 39 patients, 2 patients ont présenté une seconde réaction à complexes immuns de type III après l'arrêt de crovalimab et le passage au ravulizumab. Les signes et symptômes les plus fréquemment rapportés étaient des arthralgies et des éruptions cutanées, et les autres symptômes rapportés comprennent : fièvre, céphalées, myalgies, douleurs abdominales, asthénie/fatigue et neuropathie axonale. Le délai médian de survenue d'une réaction à complexes immuns de type III chez les patients qui sont passés d'un traitement par éculizumab ou ravulizumab au crovalimab a été de 1,6 semaine (intervalle : 0,7 – 4,4 semaines), et 5,1 % des patients (2 sur 39) ont présenté une réaction à complexes immuns de type III avec un délai de survenue supérieur à 4 semaines. **La plupart des cas de réaction à complexes immuns de type III étaient transitoires et d'une durée médiane de 1,7 semaine (intervalle : 0,4 – 34,1 semaines). Parmi les patients traités par crovalimab précédemment traités par éculizumab ou ravulizumab, la majorité a présenté un événement de grade 1 ou 2 (23 sur 39 patients), 8 % (16 sur 39) ont présenté des événements de grade 3. La plupart des événements ont été résolus sans modification du traitement par crovalimab.**

– Immunogénicité

Dans deux études randomisées de phase III (COMMODORE 1 et COMMODORE 2) et une étude de phase III à un seul groupe (COMMODORE 3), le statut d'ADA était évaluable chez 392 patients. Sur ces 392 patients, 118 (30,1 %) étaient ADA-positifs. Aucune différence n'a été observée au niveau des taux d'effets indésirables généralement associés à l'immunogénicité (telles que les réactions liées à la perfusion, les réactions au site d'injection ou l'hypersensibilité) entre les patients ADA-positifs et les patients ADA-négatifs (voir rubrique 5.1). »

– Immunogénicité entraînant une exposition moindre et une perte d'efficacité

Les patients peuvent développer des ADA susceptibles d'interférer avec l'exposition au crovalimab. Sur les 392 patients dont le statut ADA a été évalué, une diminution partielle ou totale de l'exposition associée à l'apparition des ADA a été observée chez 23 patients (5,9 %) ; parmi eux, 17 (4,3 %) ont présenté une perte d'activité pharmacologique coïncidant avec une diminution d'exposition et une perte d'efficacité, se manifestant par une perte durable du contrôle de l'hémolyse chez 7 patients (1,8 %) ».

3.4 Modification du parcours de soins

PIASKY (crovalimab) s'administre en monothérapie, avec une dose de charge par perfusion IV (60 à 90 min) puis par injections SC hebdomadaire pendant les 4 premières semaines puis toutes les 4 semaines. Après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection SC, le patient pourra s'auto-administrer le traitement à domicile. PIASKY (crovalimab) est à conserver au réfrigérateur ; le flacon non ouvert peut être conservé pendant 7 jours à une température ne dépassant pas 30°C.

Chez les patients qui présentent une hémolyse symptomatique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément, on dispose actuellement (spécialités autorisées et prises en charge en France) :

- De la spécialité SOLIRIS (éculizumab), un inhibiteur de C5 pris en charge dans le cadre du droit commun. SOLIRIS (éculizumab) s'administre dans le cadre d'une hospitalisation (HAD possible) une fois toutes les deux semaines par perfusion IV ;
- De la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab), un inhibiteur de C5 pris en charge dans le cadre du droit commun, qui s'administre dans le cadre d'une hospitalisation (HAD possible) une fois toutes les huit semaines par perfusion IV (durée minimale de 1,7 à 2,7 heures selon le RCP).

Chez les patients stables sur le plan clinique après un traitement par éculizumab (SOLIRIS) pendant au moins les 6 derniers mois, un relai par ULTOMIRIS (ravulizumab) est possible. Ces traitements sont destinés à être poursuivis de manière chronique, à vie.

Il convient de noter que, compte tenu du risque d'anticorps anti-médicament (ADA) sous PIASKY (crovalimab), susceptibles d'entraîner une perte d'efficacité, une surveillance clinique régulière afin de détecter précocement les signes évocateurs d'un développement d'ADA est recommandée (cf. RCP). Par ailleurs, chez les patients recevant le crovalimab en relai d'un autre anti-C5, des réactions à complexes immuns de type III peuvent survenir et nécessitent une surveillance clinique étroite durant les 30 jours suivant l'instauration du crovalimab (cf. RCP). En cas de réactions immunes de type III légères à modérées, un traitement symptomatique (par exemple : corticoïdes topiques, antihistaminiques, antipyrétiques et/ou antalgiques) peut être instauré. En présence de réactions sévères, un traitement par corticoïdes oraux ou systémiques peut être nécessaire, avec une réduction progressive des doses en fonction de l'évolution clinique du patient.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique	COMMUTEa et COMMUTEp, phases 3, patients naïfs ou en <i>switch</i> de traitement anti C5.	Fin 2026
Drépanocytose	CROSSWALKa et CROSSWALK c, phase I/II, études de tolérance et d'efficacité	Fin 2025

4. Discussion

La demande d'inscription du crovalimab (PIASKY) repose principalement sur une étude de phase III (COMMODORE 2), randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du crovalimab par rapport à l'éculizumab en termes d'efficacité à 24 semaines, chez des **patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément, présentant une forte activité de la maladie définie par un taux de LDH $\geq 2 \times$ LSN et par la présence d'un ou plusieurs signes ou symptômes liés à l'HPN au cours des 3 derniers mois**. Cette étude incluait un groupe descriptif évaluant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez les patients pédiatriques de plus de 40kg.

Le laboratoire a également versé les résultats d'une seconde étude de phase III (COMMODORE 1), randomisée, en ouvert, contrôlée versus éculizumab, ayant inclus des **patients atteints d'HPN sous eculizumab depuis au moins six mois (étude dite de *switch* d'inhibiteur du C5), avec une maladie stable** définie par un taux de LDH ne dépassant pas $1,5 \times$ LSN à l'inclusion et l'absence d'événement vasculaire majeur au cours des 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude. L'**objectif principal était l'évaluation de la tolérance, en notant que l'objectif initial était l'évaluation de l'efficacité qui est devenu un objectif exploratoire en raison de problèmes de recrutement**.

Les patients présentant des valeurs d'hémoglobine ≤ 7 g/dL, ou comprises entre > 7 g/dL et ≤ 9 g/dL avec des signes et symptômes concomitants d'anémie (voir ci-dessus) étaient exclus des études.

Efficacité

Patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément

Dans l'étude COMMODORE 2, la non-infériorité du crovalimab en comparaison à l'éculizumab a été démontrée après 24 semaines de traitement chez des patients adultes (n=204) en matière :

- D'absence de recours à la transfusions (co-critère principal de jugement) : 66,1% dans le groupe A crovalimab versus 67,8% dans le groupe B éculizumab, soit une différence entre les groupes de -2,4 % IC95% [-18,31 ; 10,78] (population PP) ;
- De contrôle de l'hémolyse (co-critère principal de jugement) : 80,3% versus 79,7%, soit un OR de 0,96 IC95% [0,51 ; 1,81] (population PP) ;
- De survenue d'épisodes hémolytiques intercurrents (critère secondaire hiérarchisé) : 10,4 % versus 14,5 %, soit une différence entre les groupes de -3,9 % IC95% [-14,82 ; 5,26] (population PAP) ;
- De stabilisation du taux d'hémoglobine (critère secondaire hiérarchisé) : 63,4% versus 60,9% (population PAP).

La supériorité du crovalimab n'ayant pas été démontrée sur l'absence de recours à la transfusion, la séquence hiérarchique des analyses a été interrompue. Les critères de qualité de vie et du symptôme fatigue ont été évalués à titre exploratoire.

Les résultats descriptifs de l'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique chez les 6 patients pédiatriques du groupe C ont montré un profil comparable à celui de l'adulte pendant toute la durée du traitement. Les résultats sur les principaux critères d'efficacité ont été globalement similaires à ceux observés chez l'adulte.

Patients cliniquement stables après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins les 6 derniers mois

Dans l'étude COMMODORE 1 qui incluait des patients stables sous éculizumab, les résultats d'efficacité descriptifs disponibles à 24 semaines sont apparus globalement similaires chez les patients du

groupe A (n=39) passés sous crovalimab et ceux du groupe B (n=37) qui ont poursuivi l'éculizumab (groupes randomisés de patients adultes), à l'exception de la stabilisation de l'hémoglobine qui a été obtenue chez davantage de patients dans le groupe éculizumab (70,3 % contre 59 %).

Les critères de qualité de vie et du symptôme fatigue ont été évalués à titre exploratoire.

Le groupe C comportait également une cohorte descriptive de l'efficacité du crovalimab dans la population pédiatrique préalablement traités par inhibiteurs du complément. Cependant, elle n'a inclus qu'un seul patient.

Dans l'étude COMMODORE 2, parmi les 69 patients randomisés dans le groupe éculizumab, 68 sont passés au traitement par crovalimab dans la phase d'extension. Les données descriptives et non comparatives disponibles pour les 43 patients (63%) qui avaient terminé au moins 24 semaines de traitement par crovalimab suggèrent des résultats d'efficacité similaires à ceux observés dans le groupe A au cours de la phase principale de traitement, notamment le pourcentage de patients ayant un contrôle de l'hémolyse et le pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion.

Tolérance

La fréquence globale des EI est apparue similaire sous éculizumab et crovalimab dans l'ensemble, représentés en majorité par des EI non graves. Les arrêts de traitement en raison d'un EI ont été faibles : environ 1% dans les deux groupes chez les patients naïfs et aucun cas en relais de l'éculizumab. L'incidence des EI d'issue fatale et de la mortalité globale ont également été comparables dans les deux groupes.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques (cf. RCP) étaient les réactions à complexes immuns de type III (18,9 % chez les patients qui sont passés d'un traitement avec un autre inhibiteur du C5 à crovalimab), les infections des voies aériennes supérieures (18,6 %), la fièvre (13,5 %), les céphalées (10,9 %) et les réactions liées à la perfusion (10,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des réactions à complexes immuns de type III (4,0 % chez les patients qui sont passés d'un traitement avec un autre inhibiteur de C5 à crovalimab) et des pneumonies (1,5 %).

Le profil de tolérance du crovalimab est apparu globalement comparable à celui de l'éculizumab, en notant toutefois que :

- Chez les patients stables sous anti-C5 en relais de traitement dans l'étude COMMODORE 1, l'incidence des EI graves et des EI de grade 3-5 est apparue plus élevée sous crovalimab que sous éculizumab (respectivement 13,6% et 18,2% contre 2,4%), en particulier en ce qui concerne les infections (6,8% contre 2,4%). Par ailleurs, le profil de toxicité du crovalimab s'est distingué de celui de l'éculizumab par la survenue plus fréquente de fièvre (15,9% contre 2,4%), de réactions à la perfusion (13,6% contre 0), de diarrhées (6,8% contre 2,4%), d'arthralgies (6,8% contre 0) et de céphalées (11,4% contre 2,4%) ;
- Chez les patients naïfs de l'étude COMMODORE 2, une incidence plus élevée de diarrhées et de céphalées a été observée sous crovalimab (respectivement 7,4% et 8,1% contre 0% et 4,3% sous éculizumab) ;
- Des réactions au site d'injection (5,2% chez les patients naïfs dans COMMODORE 2 et 6,8% chez les patients en relais de COMMODORE 1) et des réactions d'hypersensibilité autres que les réactions de type III (5,9% chez les patients naïfs et 2,3 % chez les patients en relais) ont uniquement été rapportées sous crovalimab. Les réactions à complexes immuns de type III, observés dans un contexte de relais d'un autre anti-C5, étaient parfois associées à des signes et symptômes tels qu'arthralgie, myalgie, fièvre, fatigue et céphalée ;

- Sur l'ensemble des trois études de phase III (COMMODORE 1, 2 et 3), des anticorps anti-crovalimab ont été observés chez environ 30 % des patients. Aucune différence n'a été observée sur les taux d'effets indésirables généralement associés à l'immunogénicité (telles que les réactions liées à la perfusion, les réactions au site d'injection ou l'hypersensibilité) entre les patients ADA-positifs et les patients ADA-négatifs.

Ces données sont corroborées par celles issues de l'analyse combinée des 3 études cliniques de phase III.

La portée de ces résultats est cependant limitée par les points suivants :

- Chez les patients stables sous anti-C5 depuis au moins 6 mois : aucune démonstration robuste de l'efficacité du crovalimab en comparaison à la poursuite de l'anti-C5 n'est disponible. En effet, les principales données d'efficacité disponibles dans cette population, issues de l'étude COMMODORE 1 dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance, sont purement descriptives et exploratoires, et portent sur un nombre limité de patients (45% de l'effectif initialement ciblé). De plus, les analyses d'efficacité n'ont pas porté sur l'ensemble des patients randomisés puisque 11 % d'entre eux dans chaque groupe (n=5/45 et n=5/44) étaient toujours en cours de traitement au moment du gel de base du 16/11/2022 et n'ont donc pas été inclus dans ces analyses⁴⁴, ce qui est susceptible d'introduire un biais et limite davantage la robustesse et l'interprétation des résultats. A noter par ailleurs que l'on dispose de très peu de données en relais du ravulizumab, anti-C5 qui devient progressivement le traitement standard^{1,15}. Ainsi, chez les patients stables sous inhibiteur de C5, une éventuelle perte de chance d'un relais par crovalimab en comparaison au maintien de l'anti-C5 ne peut être exclue, dans un contexte où ces traitements de référence sont largement utilisés et leurs efficacité et tolérance bien établis.
- Chez les patients naïfs de traitement :
 - L'analyse principale de non-infériorité pour l'ensemble des critères d'efficacité a été conduite dans une population ITT, moins conservatrice qu'une analyse dans la population PP. L'analyse PP a néanmoins été réalisée dans le cadre des analyses de sensibilité prédéfinies, confortant celle dans la population ITT, mais uniquement pour les 2 co-critères de jugement principaux. L'absence de cette analyse de sensibilité pour les 2 premiers critères secondaires hiérarchisés limite fortement la robustesse de la démonstration de non-infériorité sur ces critères d'autant plus que 17% des patients randomisés dans le groupe crovalimab et 15% de ceux du groupe éculizumab n'ont pas été retenus la population PP en raison de déviations majeures au protocole. A noter qu'à la demande de la HAS, le laboratoire a fourni les résultats d'analyses dans la population PP, mais celles-ci ont été réalisées à titre exploratoire de façon post-hoc et ne sont rapportées dans aucun des rapports d'étude fournis.
 - Les marges de non-infériorité (MNI) définies au protocole sur la différence de proportions du critère principal dans les deux groupes étaient de -20%. Cette marge correspond à une perte consentie relative de 50% de l'effet de l'éculizumab vs placebo. Bien que cette même marge ait également été retenu dans les études pivot ayant évalué le ravulizumab, sa pertinence clinique peut être discutée au regard de la gravité de la pathologie, en notant de plus que :
 - Pour le co-critère de jugement principal « absence de recours à la transfusion », bien que la non-infériorité ait effectivement été démontrée, la borne inférieure (-18,31%) de l'intervalle de confiance de la différence entre les groupes dans la population PP est

⁴⁴ L'analyse principale de l'étude COMMODORE 1 a été alignée sur celle de l'étude COMMODORE 2 à la suite de l'amendement de novembre 2022 ayant conduit à l'arrêt des inclusions dans les groupes A et B. Les patients devaient avoir terminé 24 semaines de traitement et avoir reçu au moins une dose de crovalimab ou d'éculizumab pour être inclus dans les analyses d'efficacité.

apparue proche de la marge de non-infériorité (-20%). Ce résultat semble par ailleurs moins favorable que celui rapporté dans l'étude PNH 301, laquelle avait démontré une non-infériorité en population PP sur ce critère avec une différence plus favorable au ravulizumab avec une borne inférieure (- 4,27%) de l'intervalle de confiance plus éloignée de la MNI.

- Pour le co-critère de jugement principal « contrôle de l'hémolyse », la MNI a été calculée à partir d'extrapolations issues de l'étude PNH-301 (ravulizumab) en raison de l'absence de données historiques directes, rendant sa pertinence plus incertaine. De plus, ce critère a été défini dans les études COMMODORE par un taux de LDH $< 1,5 \times \text{LSN}$ et non une normalisation du taux de LDH. La LDH étant un marqueur reflétant le contrôle de l'hémolyse, la pertinence du seuil retenu peut être questionnée. A noter que dans l'étude PNH-301 ce critère était plus stringent car défini par la normalisation du taux de LDH ($< 1 \times \text{LSN}$).
- Malgré la randomisation, un déséquilibre entre les groupes de traitement a été observé concernant la part de patients atteints de syndromes myélodysplasiques à l'inclusion (4,4 % sous crovalimab versus 8,7 % sous éculizumab), pathologies associées à des cytopénies non hémolytiques indépendantes de l'HPN qui ne relèvent donc pas d'un traitement par inhibiteur du complément. Ainsi, on ne peut exclure que ce déséquilibre ait impacté les résultats d'efficacité en faveur du crovalimab.
- La majorité des patients inclus dans l'étude COMMODORE 2, seule étude ayant démontré la non-infériorité du crovalimab par rapport à l'éculizumab chez les patients naïfs de traitement, étaient d'origine asiatique (environ 70 %). Cette surreprésentation soulève des incertitudes quant à la transposabilité des résultats à la population française. Les analyses en sous-groupes selon la région géographique d'inclusion suggèrent une possible hétérogénéité de l'effet sur le critère « contrôle de l'hémolyse » (Europe/Amériques : OR=0,53, IC_{95%} [0,17–1,66] ; Japon/Asie-Pacifique : OR=1,30, (IC_{95%} [0,67–2,52]). Néanmoins, compte tenu des faibles effectifs et de l'absence de test d'interaction, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et ne permettent pas de conclure à une éventuelle hétérogénéité de l'effet selon la zone géographique.
- La conduite de ces études de non-infériorité en ouvert, justifiée par le laboratoire par la voie d'administration différente entre le crovalimab et l'éculizumab, ne permet pas d'exclure un biais de suivi ainsi qu'un biais de mesure notamment pour le besoin en transfusions qui était laissé à l'appréciation de l'investigateur pour les patients avec un taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL et pour l'évaluation de la qualité de vie. Néanmoins, ces biais semblent toutefois limités pour les critères de jugement biologiques et eu égard au fait que l'analyse de sensibilité imputant comme transfusés les patients remplissant les critères de transfusion mais non transfusés (5 patients dans le groupe crovalimab et 1 dans le groupe éculizumab) conforte les résultats de l'analyse principale.
- On ne peut exclure que certains patients auraient pu bénéficier d'une augmentation de la posologie d'eculizumab à 1 200 mg, non autorisée dans les deux études alors qu'elle habituellement proposée en France à certains patients en cas de blocage incomplet du complément (monitoré par le taux de CH50), en accord avec les recommandations du PNDS. Cette absence de possibilité d'ajustement a pu favoriser le groupe crovalimab, d'autant qu'une modification de posologie et un recours à des doses IV de secours étaient possibles dans les groupes crovalimab.
- En dépit des modalités d'administration du crovalimab en partie différentes des anti-C5 déjà disponibles (administration SC et auto-administration possible), il n'y a à ce jour aucune démonstration d'une amélioration de la qualité de vie ou du parcours de soins des patients en comparaison à ces alternatives dont l'administration peut également être réalisée à domicile

(HAD) et à des intervalles plus longs pour le ravulizumab (IV de 2h toutes les 8 semaines contre une injection en sous-cutanée toutes les 4 semaines pour le crovalimab). L'intérêt des modalités d'administration du crovalimab doivent également être mises au regard de son efficacité et de son profil de tolérance, notamment des risques importants identifiés de perte d'efficacité lié aux anticorps neutralisants et de formation de complexes immuns pouvant conduire à renforcer la surveillance des patients en pratique clinique.

- Il n'existait pas de règles prédéfinies dans le protocole encadrant l'initiation ou la modification des traitements concomitants d'intérêt (immunosuppresseurs notamment) en cours d'étude, décisions laissées à la discrétion de l'investigateur. On peut en particulier noter un déséquilibre entre les groupes sur l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs dans l'étude de *switch* (COMMODE 1), notamment de la ciclosporine. Cette différence est source d'interrogations quant au motif de prescription, a fortiori dans le cadre d'un essai mené en ouvert, et d'autant que la proportion de patients présentant une aplasie médullaire, principale pathologie pouvant justifier l'usage de tels traitements chez les patients HPN, était comparable dans les 2 groupes (33,3 % contre 36,4 % dans le groupe éculizumab). On ne peut donc écarter le fait que ces traitements aient pu avoir un impact sur les résultats observés.
- Aucune donnée comparative robuste à plus long terme permettant d'évaluer l'impact du crovalimab par rapport à l'éculizumab notamment sur la survenue d'événements thrombotiques, l'une des principales causes de morbi-mortalité, n'est disponible, dans un contexte où le traitement devrait être administré à vie.
- On dispose à ce jour de peu de données dans la population pédiatrique (9 patients inclus dans l'étude chez les patients naïfs et 1 seul dans l'étude de *switch*), uniquement descriptives. Selon l'EPAR, cela est néanmoins acceptable eu égard à la rareté de la maladie dans cette population, aux données d'efficacité cohérentes avec celles obtenues chez l'adulte et considérant que les données disponibles chez l'adulte peuvent être extrapolées à la population pédiatrique. A noter qu'une étude de modélisation et de simulation évaluant le crovalimab chez les enfants âgés de 2 à 18 ans et pesant plus de 5 kg sont attendus pour mars 2028⁷.
- Les études disponibles prévoyaient uniquement des comparaisons à l'éculizumab. On peut regretter l'absence de comparaisons versus le ravulizumab, désormais reconnu comme traitement spécifique de référence de l'HPN au même titre que l'éculizumab, en particulier pour évaluer l'impact sur la qualité de vie. Cette comparaison aurait été possible puisque celui-ci disposait déjà d'une AMM (02/07/2019 en Europe) à la date d'inclusion du 1^{er} patient (08/05/2020 dans les deux études). Le ravulizumab ayant démontré une efficacité non-inférieure à celle de l'éculizumab, ces comparaisons auraient été particulièrement intéressantes.
- Bien que le profil de tolérance du crovalimab soit globalement comparable à celui des autres anti-C5, deux risques figurent comme « risque important identifié » uniquement dans le PGR du crovalimab :
 - Le risque de réactions de complexe immunitaire de type III, uniquement pour les patients passés de l'éculizumab ou ravulizumab au crovalimab. Bien que majoritairement de faible gravité et transitoires, ces réactions s'accompagnent généralement de symptômes typiques d'une maladie sérique pouvant nécessiter des traitements symptomatiques en cas de réaction légère à modérée (par exemple corticoïdes topiques, antihistaminiques, antipyrétiques et/ou antalgiques) voire des corticoïdes oraux ou systémiques en cas de réactions sévères. Le RCP recommande de surveiller les patients durant les 30 premiers jours suivant le passage d'éculizumab ou ravulizumab au crovalimab (ou inversement). On peut ainsi noter dans l'étude COMMODE 1 une utilisation plus fréquente de corticostéroïdes à usage systémique dans le groupe crovalimab que dans le groupe éculizumab (11,1 % versus 6,8 %). Ce risque n'a néanmoins pas été identifié pour le ravulizumab, déjà autorisé dans cette indication. Ces réactions s'expliquent par la liaison à des épitopes distincts de la protéine C5, induisant

potentiellement la formation de complexes médicament-cible-médicament (DTDC) lorsque les deux anticorps sont simultanément présents dans la circulation.

- Le risque d'immunogénicité, mentionné dans le PGR des autres anti-C5 comme risque important « potentiel ». D'après leurs RCP respectifs, la formation d'ADA est apparue plus fréquente sous crovalimab que sous éculizumab ou ravulizumab au cours des études cliniques (30,1%, 3,4% et 0,3% respectivement)⁴⁵. Il a par ailleurs été observé une corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique uniquement pour le crovalimab : les ADA anti-crovalimab ont été associés à une diminution partielle ou totale de l'exposition chez certains patients (5,9 %), avec, dans certains cas, une perte d'activité pharmacologique coïncidant avec une diminution d'exposition et une perte d'efficacité (4,3 %), se manifestant par une perte durable du contrôle de l'hémolyse chez certains (1,8 %).

Compte tenu de ces données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré que ce soit chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément C5 ou chez les patients stables sous inhibiteur du complément C5 depuis au moins 6 mois passés sous crovalimab. De même, l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins et sur le parcours de vie du patient, notamment en lien avec les modalités d'administration du crovalimab n'est pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des données cliniques disponibles, on ne peut, à ce jour, écarter une perte de chance tant en matière d'efficacité que de tolérance en comparaison aux autres inhibiteurs de C5 (éculizumab et ravulizumab) qui sont actuellement les traitements de référence des formes hémolytiques d'HPN et pour lesquels on dispose d'un recul d'utilisation. De plus, bien que cette nouvelle spécialité se distingue par son administration par voie sous cutanée avec une possibilité d'auto-administration, il n'a pas été démontré de bénéfice sur la qualité de vie des patients.

Ainsi, la Commission considère que PIASKY (crovalimab), nouvel inhibiteur du complément C5, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'HPN, que ce soit chez les patients présentant une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément ou en relai chez ceux cliniquement stables après au moins six mois de traitement par les inhibiteurs du complément C5

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

⁴⁵ Dans les études réalisées chez les patients traités par ravulizumab (ULTOMIRIS) notamment dans l'HPN (n = 475), seuls 2 patients (0,3 %) ont développé des ADA au cours du traitement par le ravulizumab, dont 1 seul patient adulte atteint d'HPN pour qui les ADA ont été de nature transitoire, de faible titre et non corrélés à la réponse clinique ou aux événements indésirables. De même, dans l'HPN, des taux faibles d'immunogénicité ont également été rapportés avec l'éculizumab (SOLIRIS), avec une fréquence de 3,4 %.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection rare (maladie orpheline) et grave résultant d'une mutation clonale acquise affectant l'ensemble des lignées hématopoïétiques. La maladie est polymorphe mais se traduit le plus fréquemment (90% des patients) par une hémolyse due à la sensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques (responsables de 40 à 67% des décès), hémorragies, infections, insuffisance rénale et médullaire.
- ➔ La spécialité PIASKY (crovalimab) est un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de PIASKY (crovalimab) dans le traitement de l'HPN est mal établi dans l'ensemble des indications de l'AMM compte tenu des données cliniques disponibles qui ne permettent pas d'écarter une perte de chance au regard des comparateurs cliniquement pertinents (ravulizumab et éculizumab) que ce soit en matière d'efficacité ou de tolérance, et en l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie et le parcours de soins (cf. section 4 Discussion).
- ➔ Il existe actuellement des alternatives thérapeutiques médicamenteuses remboursées : SOLIRIS (éculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab).
- ➔ PIASKY (crovalimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes et pédiatriques > 12 ans atteints d'HPN présentant une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie ou cliniquement stables après avoir été traités par un inhibiteur de la fraction C5 du complément pendant au moins les 6 derniers mois.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital par ses complications et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié, que ce soit chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément C5 ou chez les patients stables sous inhibiteur du complément C5 depuis au moins 6 mois compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et l'amélioration du parcours de santé,

PIASKY (crovalimab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PIASKY (crovalimab) 340 mg, solution injectable/pour perfusion, est insuffisant dans les indications de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de PIASKY (crovalimab) 340 mg, solution injectable/pour perfusion, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés

sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.