

Décision n° 2022.0127/DC/SEM du 14 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SCEMBLIX

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 14 avril 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Novartis Pharma SAS pour la spécialité SCEMBLIX, reçue le 6 janvier 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 14 janvier 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 19 janvier 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} février 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 4 mars 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 10 et 11 mars 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 1^{er} avril 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 avril 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SCEMBLIX, dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ;
- ou ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué ».

Le laboratoire Novartis Pharma SAS s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la leucémie myéloïde chronique est une maladie rare avec une incidence chez l'adulte estimée à 1 à 1,5 cas pour 100 000 personnes, et sa prévalence à 1 sur 17 000. Bien que la maladie évolue lentement, le pronostic vital des patients est toujours engagé à plus ou moins long terme selon le stade de diagnostic et de mise sous traitement.

- Il n'existe pas de traitement approprié. Si l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est identifiée comme seul comparateur cliniquement pertinent, sa réalisation dépend de la disponibilité d'un donneur compatible. Cette thérapeutique ne peut donc être considérée comme un traitement approprié.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. La supériorité de SCEMBLIX par rapport au bosutinib a été démontrée dans l'étude de phase III comparative (ASCEMBL) chez des patients atteints de LMC en phase chronique à partir de la 2ème ligne, sur un critère de jugement considéré comme cliniquement pertinent à ce stade de la maladie, à savoir l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 24 semaines et sans critère d'échec au traitement, avec une différence intergroupe de + 12,2 % [IC95% : 2,19 – 22,3 %] (p = 0,029). Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient. On note une absence d'inconnue importante relative à la tolérance.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

SCEMBLIX 20 mg, comprimé pelliculé (ASCIMINIB)

SCEMBLIX 40 mg, comprimé pelliculé (ASCIMINIB)

du laboratoire Novartis Pharma SAS

dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 14 avril 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****asciminib****SCSEMBLIX 20 mg et 40 mg,****comprimé pelliculé****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 6 avril 2022**

- Leucémie
- Secteur : Hôpital et Ville

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué. »

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	3
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2 Existence de traitements appropriés	6
4.3 Mise en œuvre du traitement	7
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5. Conclusions de la Commission	14
6. Recommandation de la Commission	14
7. Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité SCEMBLIX (asciminib), comprimé pelliculé, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ;
- ou ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué ».

A ce jour, la spécialité SCEMBLIX (asciminib) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'AMM européenne a été déposée auprès des autorités compétentes dans une indication plus large que celle concernée par le présent avis, à savoir : « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase ».

Cette spécialité est actuellement disponible en France via des ATU (autorisations temporaires d'utilisation) nominatives octroyées par l'ANSM depuis le 25 juillet 2019 (et depuis le 1^{er} juillet 2021, via des autorisations d'accès compassionnel) dans l'indication suivante¹ :

« traitement, en monothérapie, de la leucémie myéloïde chronique avec ou sans mutation T315I :

- chez les patients préalablement traités par tous les inhibiteurs de la tyrosine kinase disponibles sur le marché et ayant rechuté,
- ou chez les patients réfractaires ou intolérants aux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou pour qui le traitement par un ou plusieurs ITK disponibles est contre-indiqué. »

L'asciminib est désigné orphelin par l'EMA dans l'indication « traitement de la leucémie myéloïde chronique » depuis le 1^{er} avril 2020.

L'asciminib est un inhibiteur allostérique non-ATP compétitif de la tyrosine kinase BCR-ABL1 qui cible spécifiquement la poche myristoylé de l'ABL (STAMP - *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*).

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée revendiquée pour l'accès précoce en date du 01/04/2022.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- **précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou**

¹ L'asciminib dispose également d'une autorisation d'accès compassionnel dans le « traitement, en monothérapie, de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie, avec ou sans mutation T315I et en l'absence d'alternative thérapeutique : chez les patients préalablement traités par tous les inhibiteurs de la tyrosine kinase disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou chez les patients réfractaires ou intolérants aux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou pour qui le traitement par un ou plusieurs ITK disponibles est contre-indiqué ».

- **ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué.**

A noter qu'il s'agit d'une indication restreinte par rapport à l'indication sollicitée dans le cadre de la demande d'AMM européenne, en cours d'évaluation à la date du présent avis (cf. rubrique 1 du présent avis). Cette demande d'accès précoce ne concerne pas les patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase et qui seraient éligibles à un autre ITK. Cette demande d'accès précoce ne concerne pas les patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) ayant la mutation T315I.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par asciminib doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la leucémie.

Posologie

La dose quotidienne totale recommandée d'asciminib est de 80 mg. Asciminib doit être pris par voie orale à raison de 40 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

[...]

Durée du traitement

Le traitement par asciminib doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'il entraîne une toxicité inacceptable.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Pour la prise en charge des effets indésirables, la dose peut être réduite en fonction de la sécurité et tolérance de chaque patient, comme indiqué dans le Tableau 1.

Si les effets indésirables sont pris en charge efficacement, le traitement par asciminib peut être repris comme indiqué dans le Tableau 1. Il doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose quotidienne totale de 40 mg.

Tableau 1 Modification de la dose d'asciminib

Dose initiale	Dose réduite	Dose de reprise
40 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	40 mg deux fois par jour

[...]

Mode d'administration

Asciminib doit être pris par voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être cassés, écrasés ni mâchés. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SCEMBLIX (asciminib) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie rare avec une incidence chez l'adulte estimée à 1 à 1,5 cas pour 100 000 personnes, et sa prévalence à 1 sur 17 000².

La LMC est une maladie lentement évolutive dont on distingue trois phases : une phase chronique, une phase d'accélération et une phase de leucémie aiguë ou crise blastique. La majorité des patients est diagnostiquée durant la phase chronique avec une maladie généralement asymptomatique ou peu symptomatique. Une fatigue physique, une légère splénomégalie accompagnées par une hyperleucocytose, une myélémie et une basophilie peuvent être observées.

La LMC est une hémopathie myéloïde de pronostic globalement favorable sous traitement avec une survie nette standardisée estimée à 96 % à 1 an et 85 % à 5 ans³. La survie nette à 5 ans varie selon l'âge au diagnostic, elle est relativement stable jusqu'à 60 ans puis diminue pour les personnes diagnostiquées à un âge plus avancé⁷. Une étude, de faible effectif, suggère que le taux de survie est dégradé chez les patients traités en 3^{ème} ligne et plus d'ITK, avec un taux à 22 % à 8 ans alors qu'il est de 83 % chez les patients en 1^{ère} ligne⁴. Des taux de survie inférieurs à 47 % à 30 mois ont également été rapportés chez des patients en 3^{ème} ligne⁵.

Bien que la maladie évolue lentement, le pronostic vital des patients est toujours engagé à plus ou moins long terme selon le stade de diagnostic et de mise sous traitement. Sans traitement, un patient passe en moyenne 3 à 5 ans en phase chronique, 6 à 18 mois en phase accélérée et 3 à 9 mois en phase blastique. L'objectif du traitement de la LMC est d'empêcher le passage de la phase chronique à la phase accélérée puis blastique ayant le plus mauvais pronostic⁶.

Par ailleurs, la LMC est associée à une dégradation de la qualité de vie des patients, notamment due à la fatigue, à la dégradation des capacités physiques, et aux différents symptômes de la maladie et effets indésirables des traitements. Cette dégradation de la qualité de vie est d'autant plus marquée à mesure que le patient reçoit des lignes de traitements plus avancées⁷.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

² Orphanet. Leucémie myéloïde chronique. Disponible en ligne : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521

³ Monnereau A, Cornet E, Maynadié E, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Leucémie Myéloïde Chronique. Mars 2021.

⁴ Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? Hematology, transfusion and cell therapy 41(3): 222-228. 2019

⁵ Ibrahim AR et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. Blood. 2010;116:5497-500

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de TASIGNA, 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-16675_TASIGNA_PIC_EI%20p%C3%A9diatrie_Avis2_CT16675.pdf

⁷ Trask PC et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia. Leuk Res 37(1): 9-13. 2013

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant aux syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée, dans 95 % des cas, par la présence d'un chromosome Philadelphie (Ph+) résultant d'une translocation t(9;22)(q34;q11). Cette translocation est à l'origine d'un gène de fusion BCR-ABL1 codant pour une protéine à fonction tyrosine kinase, elle-même responsable de l'hyperplasie de la lignée granuleuse dans la moelle osseuse et dans le sang.

Le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique repose essentiellement sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Selon les recommandations internationales^{8,9,10}, les ITK indiqués en 1^{ère} ligne de traitement sont ceux de 1^{ère} et de 2^{ème} génération (imatinib, dasatinib, bosutinib, et nilotinib), le dasatinib n'étant remboursé en France qu'à partir de la 2^{ème} ligne de traitement^{11,12}. Le choix de l'ITK doit être fait selon les objectifs du traitement, de l'âge et des comorbidités et doit prendre en considération le profil de tolérance des médicaments disponibles. A noter que les recommandations du NCCN¹⁰ préconisent de privilégier les ITK de 2^{ème} génération (dasatinib, bosutinib et nilotinib) chez les patients avec un score de risque de la maladie (sokal ou Euro score) intermédiaire ou élevé.

Les ITK autorisés en 1^{ère} ligne peuvent être utilisés en 2^{ème} ligne, le choix se basant sur les mêmes critères qu'en 1^{ère} ligne, ainsi que sur la toxicité de l'ITK utilisé en 1^{ère} ligne et le statut mutationnel du patient. De plus, le ponatinib (un ITK de 3^{ème} génération) peut également être utilisé à partir de la 2^{ème} ligne de traitement¹³. A noter que le ponatinib ne doit pas être prescrit chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, à moins que le bénéfice attendu soit supérieur au bénéfice favorable¹⁴.

En 3^{ème} ligne de traitement et plus, il n'existe pas de recommandation précise sur la stratégie thérapeutique à adopter. En l'absence d'alternative, le choix d'un ITK doit être guidé par le profil de sensibilité des mutations de BCR-ABL1.

Selon les recommandations européennes, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une option thérapeutique pour les patients atteints de LMC en phase chronique qui ne répondent pas (ou avec une réponse sous-optimale) à au moins deux ITK ou qui sont potentiellement porteurs de la mutation T315I. Les patients présentant un risque élevé de transformation doivent également être envisagés pour une allogreffe. De plus, l'allogreffe de CSH peut être également une option thérapeutique chez les patients développant une phase avancée pendant le traitement par ITK.

⁸ Hochhaus A et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl_4): iv41-iv51. 2017

⁹ Hochhaus A et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia (2020) 34:966–984.

¹⁰ Deininger MW et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2022-August 19, 2021.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SPRYCEL, 2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/sprycel_18012012_retrait_ct10141.pdf

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SPRYCEL, 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12246_SPRYCEL_PIS_RI_Avis2_CT12246.pdf

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'ICLUSIG, 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf

¹⁴ ANSM. Iclusig® (ponatinib) : nouvelles recommandations concernant les risques d'évènements vasculaires occlusifs - Lettre aux professionnels de santé (05/12/2013). Disponible sur : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-secu-rite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/lclusig-R-ponatinib-nouvelles-recommandations-concernant-les-risques-d-evenements-vasculaires-occlusifs-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

4.2.2.1 Médicaments

Dans l'indication de la demande d'accès précoce, il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent puisque l'asciminib doit être utilisé en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'ensemble des ITK disponibles sur le marché.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une alternative non pharmacologique chez les patients atteints de LMC en phase chronique avec une résistance ou une intolérance à de multiples ITK ou à risque élevé de transformation.

→ Conclusion

Il existe un comparateur cliniquement pertinent non médicamenteux à l'asciminib, au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, il s'agit de l'allogreffe de CSH.

4.2.3 Traitements appropriés

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, identifiée comme seul comparateur cliniquement pertinent, est recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique et prise en charge par la solidarité nationale.

Cependant, sa réalisation dépend de l'âge, l'état général, les comorbidités du patient ainsi que de la disponibilité d'un donneur compatible. De plus, on ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 17/03/2022 que l'efficacité et la sécurité de l'asciminib sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I : précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué, l'asciminib représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance reposent principalement sur les résultats de l'étude de phase III (ASCEMBL). Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude de phase I (CSCSEMBLIX2101), les résultats de cette étude ne seront pas présentés dans cet avis dans la mesure où l'objectif était l'identification de la dose maximale tolérée ou la dose recommandée.

4.5.2.1 Efficacité

Méthodologie

L'étude ASCEMBL est une étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, comparative vs bosutinib et menée en ouvert chez des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC), ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement par ITK et en échec ou intolérants au dernier ITK reçu. L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité de l'asciminib à celle du bosutinib sur le critère de réponse moléculaire majeure (RMM) à 24 semaines. Les patients dont le dossier médical faisait état de mutations T315I ou V299L ainsi que les patients ayant des antécédents de phase accélérée ou de phase blastique de la LMC, avant rétablissement vers une seconde phase n'étaient pas éligibles pour cette étude. Les patients ayant reçu ou prévoyant de recevoir une greffe de CSH n'ont pas été inclus dans l'étude.

La randomisation (ratio 2 :1) était stratifiée uniquement selon la réponse cytogénétique à l'inclusion (réponse cytogénétique majeure/pas de réponse cytogénétique majeure).

Les patients du groupe asciminib recevaient 80 mg d'asciminib en comprimé administré en deux prises de 40 mg par jour et les patients du groupe bosutinib recevaient 500 mg de bosutinib en comprimé administré en une prise par jour.

L'intolérance ou l'échec du traitement aboutissait à l'arrêt prématuré du traitement, les patients rentraient alors dans une phase de suivi et pouvaient recevoir un autre traitement de la LMC. A noter que les patients du groupe bosutinib en échec de traitement pouvaient passer vers un traitement par asciminib administré jusqu'à la fin de la période de traitement de l'étude.

Des ajustements de dose et des interruptions temporaires du traitement étaient autorisés dans les 2 groupes en cas de survenue d'événements indésirables des interruptions et/ou des réductions de dose¹⁵ ont été recommandées ou imposées afin de permettre au patient de poursuivre le traitement de l'étude.

¹⁵ 1 palier de réduction de dose était permis pour asciminib (20 mg 2 fois par jour) et 2 pour bosutinib (400 mg 1 fois par jour puis 300 mg 1 fois par jour)

Le critère de jugement principal était la RMM¹⁶ obtenue après 24 semaines de traitement sans qu'aucun critère d'échec du traitement n'ait été atteint. Les critères d'échec ont été basés sur les critères de l'ELN¹⁷. Les patients avec une réponse non évaluable (PCR non disponible¹⁸) étaient considérés comme non répondeurs.

Un critère de jugement secondaire était hiérarchisé permettant un contrôle du risque *alpha* dû à la multiplicité des tests. Il s'agissait du taux de RMM à 96 semaines sans aucun critère d'échec thérapeutique. Les résultats de cette analyse n'étaient encore pas disponibles à la date de la présente demande d'accès précoce.

Parmi les autres critères de jugements secondaires, considérés comme exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque *alpha*, on distingue :

- RMM et réponse cytogénétique complète (RCyC) au cours du temps
- Réponse cytogénétique au cours du temps
- Délai de réponse (RMM et RCyC)
- Durée de réponse (RMM et RCyC)
- Survie sans progression, survie globale et délai avant échec du traitement.

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 233 patients atteints de LMC-PC ont été randomisés, 157 patients dans le groupe asciminib et 76 patients dans le groupe bosutinib.

A la date de l'analyse principale (25/05/2020) la proportion de patients en cours de traitement était deux fois plus élevée dans le groupe asciminib (61,8 %) que dans le groupe bosutinib (28,9 %). A noter que 28,9 % des patients du groupe bosutinib sont passés au traitement par l'asciminib.

L'âge médian (min-max) des patients était de 52 ans (19-83 ans) et 51,5 % des patients étaient des femmes. La quasi-totalité des patients avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1 (98,7 %). L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic était de 3,8 ans (1-28 ans) dans le groupe asciminib, et de 5,1 ans (1-21 ans) dans le groupe bosutinib.

Les pourcentages médians de blastes, de promyélocytes et de cellules Ph+ en métaphase était similaires entre les deux groupes. Les proportions de patients présentant une réponse cytogénétique majeure à l'inclusion étaient également similaires (28,0 % dans le groupe asciminib versus 27,9 % dans le groupe bosutinib). A noter néanmoins que le pourcentage de patients avec une donnée manquante sur ce paramètre était deux fois plus élevé dans le groupe asciminib (22,3 %) que dans le groupe bosutinib (11,8 %).

Les antécédents des traitements précédemment reçus sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Les traitements antérieurs reçus – population FAS

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	Total N=233
ITK précédemment reçus, n (%)			

¹⁶ La réponse moléculaire majeure a été définie par un ratio BCRABL/ABL $\leq 0,1\%$ sur l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport à la baseline standardisée), évaluée par PCR quantitative en temps réel avec l'analyse d'au moins 3 000 transcrits ABL par le laboratoire central.

¹⁷ Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood; 122(6):872-84

¹⁸ Si la PCR de la semaine 24 n'était pas disponible, mais que celles de la semaine 16 et 36 atteignaient une RMM, les patients étaient considérés comme répondeurs

Dasatinib	131 (83,4)	65 (85,5)	196 (84,1)
Imatinib	130 (82,8)	63 (82,9)	193 (82,8)
Nilotinib	104 (66,2)	56 (73,7)	160 (68,7)
Ponatinib	23 (14,6)	18 (23,7)	41 (17,6)
Radotinib	4 (2,5)	2 (2,6)	6 (2,6)
Autre	5 (3,2)	4 (5,3)	9 (3,9)
Nombre de lignes de traitement par ITK précédemment reçues, n (%)			
2	82 (52,2)	30 (39,5)	112 (48,1)
3	44 (28,0)	29 (38,2)	73 (31,3)
4	24 (15,3)	10 (13,2)	34 (14,6)
≥ 5	7 (4,5)	7 (9,2)	14 (6,0)
Motif d'arrêt du dernier ITK, n (%)			
Manque d'efficacité	95 (60,5)	54 (71,1)	149 (63,9)
Manque de tolérance	59 (37,6)	22 (28,9)	81 (34,8)
Autre	3 (1,9)	0	3 (1,3)

Critère de jugement principal : Taux de RMM à 24 semaines (étude ASCSEMBL ; population FAS ; analyse du 25/05/2020)

A la date de cette analyse, la durée médiane (min-max) de suivi était de 14,9 mois (5,7 – 30,3 mois). Le taux de RMM à 24 semaines sans critère d'échec était de 25,5 % (40/157 patients) dans le groupe asciminib, *versus* 13,2 % (10/76 patients) dans le groupe bosutinib. La différence de + 12,2 % [IC_{95%} : 2,19 – 22,3]¹⁹ entre les deux groupes était statistiquement significative au risque d'erreur *alpha* 5 % ($p = 0,029$).

Tableau 2 : Taux de réponse moléculaire majeure à 24 semaines – population FAS

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Patients répondeurs ^a , n (%) ^b [IC95]	40 (25,5) [18,9 ; 33,0]	10 (13,2) [6,5 ; 22,9]
Différence entre les groupes, % [IC95] ; p ^c	12,2 ; [2,2 ; 22,3] ; p=0,029	
Non répondeurs, n (%)	117 (74,5)	66 (86,8)
- RMM non atteinte, n (%)	81 (51,6)	37 (48,7)
- Arrêt de traitement, n (%)	23 (14,6)	22 (28,9)
- Autres raisons, n (%)	13 (8,3)	10 (13,2)

^a La RMM obtenue après 24 semaines de traitement sans répondre à aucun critère d'échec thérapeutique avant 24 semaines

^b Intervalle de confiance à 95% (IC95) calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson,

^c La différence entre les groupes a été ajustée suivant le facteur de stratification de la randomisation, et l'IC95 a été calculé suivant la méthode de Mantel-Haenszel.

¹⁹ La différence entre les groupes a été ajustée suivant le facteur de stratification de la randomisation, et l'IC95 a été calculé suivant la méthode de Mantel-Haenszel

Analyses en sous-groupe :

Les résultats suivants ne seront présentés qu'à titre informatif car en l'absence de contrôle du risque *alpha*, ces analyses en sous-groupes sont considérées comme exploratoires.

Les résultats des analyses en sous-groupe étaient concordants avec ceux de l'analyse principale. Cependant il convient de souligner que :

- chez les patients ayant une réponse cytogénétique majeure à l'inclusion, le taux de RMM a été de 45,7 % dans le groupe asciminib (n = 21/46) vs 18,2 % dans le groupe bosutinib (n = 4/22) alors qu'il était de 17,1 % (n = 19/111) vs 11,1 % (n = 6/54) respectivement chez les patients n'ayant pas de réponse majeure cytogénétique à l'inclusion ;
- chez les femmes le taux de RMM a été de 29,3 % dans le groupe asciminib (n = 22/75) vs 8,9 % dans le groupe bosutinib (n = 4/45) et a été de 22,0 % (n = 18/82) vs 19,4 % (n = 6/31) respectivement chez les hommes ;
- chez les patients en 3^{ème} ligne à l'inclusion (48,1 %), le taux de RMM a été de 29,3 % (n = 24/82) dans le groupe asciminib vs 20,0 % dans le groupe bosutinib (n = 6/30), a été de 25,0 % (n = 11/44) vs 13,8 % (n = 4/29) respectivement chez les patients en 4^{ème} ligne (31,3 %) et a été de 16,1 % (n = 5/31) vs 0,0 % (n = 0/17) respectivement chez les patients en 5^{ème} ligne et plus (20,6 %).

Critère de jugement principal actualisé à la 48^{ème} semaine

Concernant les données actualisées à la 48^{ème} semaine, les résultats ont suggéré un maintien des taux de RMM dans le groupe asciminib (29,3 % ; 46 /157) et dans le groupe bosutinib (13,2 % ; 10/76).

Critère de jugement secondaire exploratoire : la survie globale

Concernant les données de survie globale, peu d'événements sont survenus avant la 24^{ème} semaine : 4 patients (2,5 %) dans le groupe asciminib sont décédés et un (1,3 %) dans le groupe bosutinib.

Il convient de préciser que parmi les patients ayant arrêté le traitement, 23,6 % (n = 37) et 39,5 % (n = 30) ont reçu au moins une modification de traitement contre la LMC, ces traitements sont détaillés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Principaux traitements ultérieurs – population FAS

	Asciminib N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)
Total	37 (23,6)	30 (39,5)
Ponatinib	15 (9,6)	15 (19,7)
Bosutinib	10 (6,4)	3 (3,9)
Hydroxycarbamide	7 (4,5)	4 (5,3)
Imatinib	5 (3,2)	2 (2,6)
Dasatinib	3 (1,9)	5 (6,6)
Nilotinib	3 (1,9)	4 (5,3)
Asciminib	1 (0,6)	5 (6,6)

A noter que les patients du groupe bosutinib en échec de traitement pouvaient passer vers un traitement par asciminib administré jusqu'à la fin de la période de traitement de l'étude. Les 28,9 % des patients du groupe bosutinib sont passés au traitement par l'asciminib suite à un échec n'ont pas été considérés comme ayant « arrêtés » le traitement

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au travers des questionnaires MDASI-CML, WPAI-CML, PGIC et EQ-5D-5L. Il s'agissait de critères de jugement secondaires exploratoires (sans contrôle du risque *alpha*). S'agissant de plus d'une étude en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses.

4.5.2.2 Tolérance

Les données de tolérance sont issues de l'étude ASCSEMBL au moment de l'analyse actualisée à 48 semaines. La population de tolérance est constituée des patients ayant reçu au moins une dose d'un des traitements de l'étude (N=232). La durée médiane (min-max) de traitement était de 67,14 semaines (0,1 – 162,1 semaines) dans le groupe asciminib et de 29,71 semaines (1,0 – 149,3 semaines) dans le groupe bosutinib. Au total, 39,1 % des patients ont eu au moins une réduction de dose dans le groupe asciminib contre 46,1 % dans le groupe bosutinib. Parmi les patients ayant eu au moins une réduction de dose, la principale raison de cette réduction de dose a été la survenue d'événement indésirable (EI) et concernait 59,0 % dans le groupe asciminib contre 97,1 % dans le groupe bosutinib.

A noter que 24 patients soit 31,6 % du groupe bosutinib ont eu une modification de traitement et ont reçu de l'asciminib.

La proportion de patients ayant eu au moins un EI a été de : 91,0 % dans le groupe asciminib *versus* 97,4 % dans le groupe bosutinib avec une proportion de patients ayant eu un EI sévère (de grade ≥ 3) plus élevée dans le groupe bosutinib (54,5 % *versus* 67,1 %). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents dans le groupe asciminib ont été les thrombopénies (17,9 %), les neutropénies (15,4 %) et les hypertensions (5,8 %).

La fréquence des EI graves (EIG) a été de 15,4 % dans le groupe asciminib *versus* 23,7 % dans le groupe bosutinib. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les fièvres (1,3 %) et les infections des voies urinaires (1,3 %) dans le groupe asciminib, et les rash cutanés (2,6 %) dans le groupe bosutinib.

Au total, 5 décès ont été rapportés, dont 4 décès dans le groupe asciminib (2,6 %) dans le groupe asciminib et 1 (1,3 %) dans le groupe bosutinib. Il s'agissait d'une thrombose d'une artère mésentérique, d'un accident vasculaire cérébral ischémique, de 2 décès liés à l'évolution de la LMC dans le groupe asciminib, et d'un choc septique dans le groupe bosutinib. Seul le décès survenu dans le groupe bosutinib a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été moins fréquents dans le groupe asciminib comparé au groupe bosutinib (7,1 % *versus* 25,0 %). Les EI les plus fréquents étaient les thrombopénies (3 patients), les neutropénies (2 patients), les diminutions du taux de plaquettes (2 patients) et les diminutions du taux de neutrophiles (2 patients) dans le groupe asciminib. Dans le groupe bosutinib, il s'agissait des augmentations des ALAT (2 patients) et des ASAT (4 patients), des neutropénies (3 patients), des diarrhées (2 patients) et des épanchements pleuraux (2 patients).

Les EI d'intérêt particulier de l'analyse à 48 semaines n'étaient pas disponibles, le tableau 4 ci-dessous présente ceux de l'analyse à 24 semaine.

Tableau 4 : Evénements indésirables d'intérêt particulier (analyse à la 24 semaines) - population de tolérance

	Asciminib N=156			Bosutinib N=76		
	Tous grades	Grade 3	Grade ≥ 4	Tous grades	Grade 3	Grade ≥ 4

Myélosuppression	58 (37,2)	17 (10,9)	24 (15,4)	27 (35,5)	14 (18,4)	4 (5,3)
Toxicité gastro-intestinale	49 (31,4)	3 (1,9)	0	60 (78,9)	9 (11,8)	0
Hypersensibilité	28 (17,9)	1 (0,6)	0	26 (34,2)	6 (7,9)	1 (1,3)
Hémorragie	16 (10,3)	2 (1,3)	0	7 (9,2)	1 (1,3)	0
Hépatotoxicité	13 (8,3)	1 (0,6)	0	23 (30,3)	13 (17,1)	0
Toxicité pancréatique	13 (8,3)	5 (3,2)	1 (0,6)	7 (9,2)	3 (3,9)	0
Œdème et rétention d'eau	13 (8,3)	0	0	6 (7,9)	1 (1,3)	0
Affections ischémiques cardiaques	5 (3,2)	1 (0,6)	1 (0,6)	4 (5,3)	2 (2,6)	0
Allongement de l'espace QT	4 (2,6)	2 (1,3)	0	1 (1,3)	0	0
Insuffisance cardiaque	2 (1,3)	2 (1,3)	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0
Reprotoxicité	2 (1,3)	1 (0,6)	0	1 (1,3)	0	0
Affections ischémiques du SNC	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	0	0

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement de l'asciminib dans l'indication faisant l'objet de la demande d'AP repose déjà sur l'étude comparative de phase III ASCSEMBL. Aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement dans l'indication évaluée selon les informations transmises par le laboratoire à la date de la présente évaluation.

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de SCEMBLIX (asciminib) et en prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de SCEMBLIX (asciminib) par rapport au bosutinib dans l'étude de phase III comparative (ASCSEMBL) chez des patients atteints de LMC en phase chronique à partir de la 2^{ème} ligne, sur un critère de jugement considéré comme acceptable à ce stade de la maladie, à savoir l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 24 semaines et sans critère d'échec au traitement, avec une différence intergroupe de + 12,2 % [IC_{95%} : 2,19 – 22,3 %] (p = 0,029) ;
- le profil de tolérance acceptable malgré le faible recul disponible (48 semaines) ;
- le caractère extrapolable de l'efficacité et du profil de tolérance présumés à la sous-population concernée par la demande d'accès précoce.

Critères présumant le caractère innovant

Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, SCEMBLIX (asciminib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, en échec à tous les ITK, après avoir exclu l'allogreffe de CSH pour des raisons d'accessibilité et de manque de données ne permettant pas de rejeter une perte de chance à y avoir recours par rapport au médicament évalué.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- SCEMBLIX (asciminib) 20 mg et 40 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel en termes d'efficacité compte tenu des données de l'étude ASCEMBL présumées extrapolables à la population de la demande d'accès précoce.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de SCEMBLIX (asciminib) 20 mg et 40 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

- précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou
- ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 01/02/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 01/04/2022 Date d'examen et d'adoption : 06/04/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	SCEMBLIX 20 mg, comprimé pelliculé Boite de 60 comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées) CIP : 34009 589 036 1 8 SCEMBLIX 40 mg, comprimé pelliculé Boite de 60 comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées) CIP : 34009 589 036 2 5
Demandeur	Novartis Pharma SAS
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01E Inhibiteurs des protéines kinases L01EA Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL L01EA06 Agents antinéoplasiques

SCEMBLIX 20 mg et 40 mg,, 6 avril 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr