

Décision n°2022.0444/DC/SEM du 24 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité SCEMBLIX

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 24 novembre 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0127/DC/SEM du 14 avril 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité SCEMBLIX ;
Vu la demande de modification d'autorisation d'accès précoce présentée par NOVARTIS PHARMA SAS reçue le 9 août 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 16 août 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 2 septembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 septembre 2022 au titulaire ;
Vu l'avis de la commission de la transparence en date du 16 novembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

Le médicament SCEMBLIX a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-autorisation de mise sur le marché (AMM) le 14 avril 2022 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 ».

Il a obtenu une AMM délivrée le 25 août 2022 attestant de son efficacité et de sa sécurité dans l'indication suivante : « SCEMBLIX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

Dans le cadre de cette AMM, NOVARTIS PHARMA SAS demande l'octroi d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « SCEMBLIX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase ».

Au regard des nouvelles données déposées et de l'AMM obtenue, la commission de la transparence (CT) considère que :

- La spécialité est toujours destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans l'indication revendiquée
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, uniquement lorsque les patients sont inéligibles au ponatinib.
- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié lorsque les patients sont inéligibles au ponatinib, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication revendiquée chez les patients sans mutation T315I 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. Il comble un besoin partiellement couvert. Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

S'appropriant les motifs de la CT, le collège considère donc qu'il y a lieu de modifier la décision 2022.0127/DC/SEM susvisée comme suit :

A l'article 1^{er} les mots :

« 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" ».

sont remplacés par les mots :

« du laboratoire Novartis Pharma SAS dans l'indication " traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase sans mutation T315I et inéligibles au ponatinib" ».

Article 2

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 24 novembre 2022.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****asciminib****SCSEMBLIX 20 mg et 40 mg,****Comprimé pelliculé****Continuité de prise en charge d'un accès précoce à la suite de l'obtention de l'AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 16 novembre 2022**

- Leucémie myéloïde chronique
- Secteurs : Hôpital et Ville

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

L'essentiel

Avis favorable à la poursuite de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « SCSEMBLIX (asciminib) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase sans mutation T315I et inéligibles au ponatinib ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Données issues de l'ATU	4
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
5.2	Existence de traitements appropriés	6
5.3	Mise en œuvre du traitement	10
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
6.	Conclusions de la Commission	15
7.	Recommandation de la Commission	Erreur ! Signet non défini.
8.	Informations administratives et réglementaires	16

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de continuité de prise en charge d'accès précoce de SCEMBLIX (asciminib), 20 mg et 40 mg, comprimé pelliculé dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (voir rubrique 5.1 du RCP) », à la suite de l'obtention de l'AMM dans cette indication le 25/08/2022 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

A noter qu'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹ et est en cours d'instruction à la date du présent avis.

Pour rappel, le collège de la HAS a octroyé le 14/04/2022 un accès précoce pré-AMM à la spécialité SCEMBLIX (asciminib) 20 mg et 40 mg dans une indication restreinte, à savoir :

« 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 dossier a été mis à jour par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'accès précoce post-AMM avec des données d'efficacité et de tolérance à 96 semaines issues de l'étude ASCEMBL.

SCEMBLIX (asciminib) est désigné orphelin par l'EMA dans l'indication « traitement de la leucémie myéloïde chronique » depuis le 24 mars 2020.

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

2. Indication

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

« SCEMBLIX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (voir rubrique 5.1 du RCP) »

Le périmètre de l'indication sollicitée est identique à celui octroyé dans le cadre de l'AMM.

3. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée est de 40 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

[...]

Durée du traitement

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

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

La dose initiale est de 40 mg deux fois par jour, et la dose réduite est de 20 mg deux fois par jour. La dose peut être modifiée en fonction de la sécurité et tolérance de chaque patient, comme indiqué dans le Tableau 1. Asciminib doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose de 20 mg deux fois par jour.

Tableau 1. Schéma de modification de la dose d'asciminib pour la prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Modification posologique
Thrombopénie et/ou neutropénie	
PN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN $\geq 1 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$. En cas de résolution : Dans les 2 semaines : reprendre à la dose initiale. Après plus de 2 semaines : reprendre à dose réduite. En cas de récurrence d'une thrombopénie sévère et/ou d'une neutropénie sévère, suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN $\geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$, puis reprendre à dose réduite.
Élévation asymptomatique de l'amyase et/ou de la lipase	
Élévation $> 2,0 \times \text{LSN}$	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à $< 1,5 \times \text{LSN}$. En cas de résolution : reprendre à dose réduite. En cas de récurrence des événements à dose réduite, arrêter définitivement le traitement. En l'absence de résolution : arrêter définitivement le traitement. Réaliser des examens diagnostiques pour exclure une pancréatite.
Effets indésirables non hématologiques	
Effets indésirables de grade 3 ou plus ¹	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à un grade 1 ou moins. En cas de résolution : reprendre à dose réduite. En l'absence de résolution : arrêter définitivement le traitement.

PN : polynucléaires neutrophiles ; LSN : limite supérieure de la normale

¹Selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut National du Cancer (NCI CTCAE) version 4.03.

[...]

Mode d'administration

Scemblix 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.

Les comprimés doivent être pris par voie orale en dehors des repas. La consommation d'aliments doit être évitée pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise d'asciminib (voir rubrique 5.2). »

4. Données issues de l'ATU

SCSEMBLIX (asciminib) bénéficie d'une Autorisation d'accès compassionnel dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) avec mutation T315I et des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+),

avec ou sans mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants à tous les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché ou pour qui le traitement par un ou plusieurs ITK disponibles est contre-indiqué.

SCEMBLIX (asciminib) est disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS le 14/04/2022, 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. »

Chez les patients sans mutation T315I, ne répondant pas aux critères d'éligibilité de l'autorisation d'accès précoce et précédemment traités par deux ITK, réfractaires ou intolérants aux ITK ou pour qui le traitement par un ou plusieurs ITK disponibles est contre-indiqué, SCEMBLIX (asciminib) bénéficie d'une Autorisation d'accès compassionnel².

Le dernier rapport d'ATUn/AAC couvre la période du 4 août 2021 au 4 février 2022.

A la date de soumission du dossier, 143 patients ont été inclus et traités avec asciminib au cours de la période, dont 117 patients dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 15 dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I et 11 dans l'indication LAL Ph+.

A noter que pour les patients ayant débuté l'asciminib en ATUn avant la mise en place du PUT et ayant poursuivi le traitement dans le cadre de l'ATU protocolisée, des données ont été recueillies de façon rétrospective et sont intégrées au présent rapport.

– LMC-PC sans mutation T315I

Cent-dix-sept patients ont été inclus dont 78 avaient instauré l'asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 39 patients ont été inclus après la mise en place du PUT (patients post-PUT). Pour 99 patients, l'instauration du traitement par SCEMBLIX (asciminib) a pu être établie. Sur la période, 3 patients ont définitivement arrêté le traitement en raison d'EI ayant entraîné le décès : une infection au COVID-19, une insuffisance cardiaque à la suite d'une complication post-chirurgicale et un sepsis. Pour 13 patients pré-PUT, aucune fiche de demande d'accès au traitement et aucune fiche de suivi n'ont été reçues, ne permettant pas de décrire les données socio-démographiques de ces patients.

A l'inclusion, 57,7 % patients traités pour lesquels l'information était disponible (60/104 patients) étaient des hommes. L'âge médian (min – max) à la demande d'accès était de 61,2 ans (21,6 – 87,8 ans) et 19,0 % patients (16/84) avaient 75 ans ou plus.

Les données sur les traitements antérieurs étaient manquantes pour les 29 patients pré-PUT pour lesquels la fiche de demande d'accès n'a pas été reçue. A l'instauration, tous les patients (88/88, 100,0 %) pour lesquels la donnée est renseignée avaient reçu au moins un traitement antérieur de la maladie (ITK ou autre). Tous avaient reçu au moins un ITK et 18,2 % des patients (16/88) avaient reçu au moins un autre type de traitement. La majorité des patients avaient reçu 3 (27/88, 30,7 %) ou 4 (31/88, 35,2 %) lignes de traitements avec un ITK.

² ANSM. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire – asciminib. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/scemblix-20-mg-40-mg-comprimés-pelliculés>

La dose initiale du traitement a été la dose recommandée (80 mg/jour) pour 93,2 % des patients (68/73) alors que 6,8 % des autres patients ont débuté le traitement à une posologie de 40 mg/jour. La donnée était manquante pour 8 patients. La durée totale médiane (min - max) d'exposition au traitement était de 5,6 mois (0,0 - 19,1 mois). Une modification de dose a été observée pour 8,1 % des patients exposés au traitement (8/99 patients).

Sur les 84 patients traités pour lesquels la donnée est renseignée, 81,0 % des patients (68 patients) avaient une réponse hématologique complète et 47,6 % des patients (40 patients) avaient une réponse cytogénétique complète.

Quatre cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période, correspondant à 7 événements indésirables (EI) survenus chez 4 patients. Un 1 EI grave a été signalé : une thrombocytopénie. Sur les 6 autres EI signalés, deux EI ont été rapportés comme inattendus : une diminution de clairance de la créatinine rénale et une diminution des plaquettes.

Le laboratoire a également déposé des données issues du dernier rapport d'ATUn/AAC chez les patients atteints de LMC-PC avec mutation T315I.

Etant donné que l'indication de l'AMM ne concerne pas ces patients et que les posologies diffèrent de celle de l'AMM en vigueur, les données ne seront pas présentées dans le présent avis.

5. 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.

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 14/04/2022).

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

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 14/04/2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité SCEMBLIX (asciminib) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 14/04/2022, les comparateurs cliniquement pertinents ont été modifiés.

La demande de continuité de prise en charge d'accès précoce de SCEMBLIX (asciminib) est sollicitée dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (voir rubrique 5.1 du RCP) ». La présente demande positionne SCEMBLIX (asciminib) à partir de la 3^{ème} ligne de traitement, et non plus en traitement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'ensemble des ITK disponibles sur le marché comme dans la précédente évaluation de la HAS du 14/04/2022.

5.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
BOSULIF (bosutinib) Pfizer	Oui	Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphia positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.	19/02/2014 (Inscription)	Important	Compte tenu des données limitées à une étude de phase I/II non comparative, la Commission considère que BOSULIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la LMC en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.	Oui
ICLUSIG (ponatinib) Incyte Biosciences	Oui	ICLUSIG est indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I	21/01/2015 (Inscription)	Important	En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité chez les patients ayant une LMC toutes phases ou une LAL Phi+. En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d' ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
					pas considérés comme des traitements appropriés.	

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'il existe d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase indiqués dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphia positive en phase chronique : GLIVEC (imatinib), SPRYCEL (dasatinib) et TASIGNA (nilotinib). Néanmoins, ces derniers sont réservés à des lignes de traitement plus précoces, par conséquent ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

5.2.2.2 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 des comparateurs cliniquement pertinents à la spécialité SCEMBLIX (asciminib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le bosutinib et le ponatinib sont des thérapies recommandées au même niveau de la stratégie thérapeutique, accessibles en pratique courante et pris en charge en France.

Compte-tenu :

- de la restriction à la réalisation de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques du fait de l'éligibilité du patient et de la disponibilité d'un donneur compatible ;
- des données d'efficacité issues de l'étude pivotale de phase III (ASCEMBL), comparative versus bosutinib, démontrant la supériorité de SCEMBLIX (asciminib) sur le taux de réponse moléculaire majeure sans critère d'échec par rapport à BOSULIF (bosutinib) ;
- l'absence de données comparatives versus ponatinib (comparateur cliniquement pertinent).

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans la prise en charge des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase, sans mutation T315I et inéligibles au ponatinib.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 14/04/2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

SCEMBLIX (asciminib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

5.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase, 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.

5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision en date du 14/04/2022, le laboratoire a mis à jour les résultats de l'étude **ASCEMBL** (date du *cut-off* du 06/10/2021) afin de fournir les résultats du taux de réponse moléculaire majeure

(RMM) à 96 semaines sans aucun critère d'échec thérapeutique (critère de jugement secondaire hiérarchisé).

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude de phase I (CABL001X2101). Sur la base des résultats de cette étude, ayant inclus 70 patients, la posologie utilisée d'asciminib dans le traitement de la LMC-PC avec mutation T315I a été de **200 mg deux fois par jour**. Cette posologie diffère de la posologie pour l'indication de l'AMM, à savoir 40 mg deux fois par jour. Ainsi, les résultats de cette étude ne seront donc pas présentés dans cet avis dans la mesure où l'objectif était l'identification de la dose maximale tolérée ou la dose recommandée et qu'**aucune donnée d'efficacité chez les patients ayant une mutation T315I n'est disponible à la posologie de l'AMM de SCEMBLIX (asciminib)**.

Pour rappel, l'**étude ASCEMBL** est une étude de phase III, , 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.

Le critère de jugement principal était la RMM³ obtenue après 24 semaines de traitement sans qu'aucun critère d'échec du traitement n'ait été atteint. 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.

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.

5.5.2.1 Efficacité

Rappel des précédentes données

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.

3 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.

Les pourcentages médians de blastes, de promyélocytes et de métaphase Ph+ 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 %).

Lors de l'analyse principale (25/05/2020), avec une durée médiane (min-max) de suivi de 14,9 mois (5,7 – 30,3 mois), le taux de RMM à 24 semaines sans critère d'échec (critère de jugement principal) 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]⁴ entre les deux groupes était statistiquement significative au risque d'erreur *alpha* 5 % (p = 0,029). Les données actualisées à la 48^{ème} semaine ont suggéré un maintien des taux de RMM à plus long terme dans le groupe asciminib (29,3 % ; 46 /157) et dans le groupe bosutinib (13,2 % ; 10/76). Les autres critères de jugements secondaires sont considérés comme exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque *alpha*.

Nouvelles données

A la date de la dernière analyse (06/10/2021), la proportion de patients en cours de traitement était de 53,5 % dans le groupe asciminib et 19,7 % dans le groupe bosutinib. A noter que 31,6 % des patients randomisés dans le groupe bosutinib sont passés au traitement par l'asciminib.

Depuis l'analyse principale (25/05/2020), 13 patients ont interrompu le traitement dans le groupe asciminib (5 patients en raison d'un manque d'efficacité, 4 à la suite de la décision de l'investigateur, 3 en raison d'événement indésirable et 1 à la suite de la décision du patient) et 7 patients dans le groupe bosutinib (3 patients en raison d'un manque d'efficacité, 3 patients en raison d'un événement indésirable et 1 patients à la suite de la décision du patient).

– Critère de jugement secondaire hiérarchisé (population FAS ; analyse du 06/10/2021)

A la date de cette analyse, la durée médiane (min-max) de suivi était de 31,3 mois (22,1 – 46,7 mois).

A 96 semaines, le taux de RMM était de 37,6% (59/157patients) dans le groupe asciminib, *versus* 15,9 % (12/76 patients) dans le groupe bosutinib. La différence de +21,7% [IC_{95%} : 10,5 - 33,0] entre les deux groupes était statistiquement (p=0,001).

Tableau 2. Taux de réponse moléculaire majeure à 96 semaines – population FAS

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Patients répondeurs, n (%) [IC _{95%}]*	59 (37,58) [29,99 ; 45,65]	12 (15,79) [8,43 ; 25,96]
Différence entre les groupes, % [IC _{95%}] ; p**	21,74 ; [10,63 ; 32,95] ; p=0,001	
Non répondeurs, n (%)	98 (62,42)	64 (84,21)
– RMM non atteinte, n (%)	20 (12,74)	6 (7,89)
– Arrêt de traitement, n (%)	69 (43,94)	57 (75,0)

4 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

– Autres raisons, n (%)	9 (5,73)	1 (1,32)
• Données de RMM manquantes	1 (0,63)	0
• Données de RMM non évaluable***	8 (5,10)	1 (1,32)

* intervalle de confiance à 95% (IC95%) calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson,

** 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.

*** L'évaluation a eu lieu après qu'un critère d'échec au traitement ait été rempli.

A noter qu'au total 45,9 % des patients dans le groupe asciminib (72/157 patients) et 80,3 % des patients dans le groupe bosutinib (61/76 patients) ont arrêté le traitement. La raison majoritaire de ces arrêts de traitement est le manque d'efficacité. Parmi les 27 patients qui ont arrêté le bosutinib pour manque d'efficacité, 24 sont passés au traitement par l'asciminib, soit 31 % des patients du groupe bosutinib.

– Critère de jugement secondaire non hiérarchisé

A la date de la dernière analyse (06/10/2021), les données de survie globale étaient immatures (3,2 % de décès dans le groupe asciminib et 2,6% décès dans le groupe bosutinib) avec un délai de suivi médian de 2,3 ans dans les deux groupes.

5.5.2.2 Tolérance

Nouvelles données

Les données de tolérance sont issues de l'analyse de suivi à 96 semaines, correspondant à l'extraction de base la plus récente (en date du 06/10/2021).

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 103,14 semaines (0,1 – 201,1 semaines) dans le groupe asciminib et de 30,50 semaines (1,0 – 188,3 semaines) dans le groupe bosutinib.

Le pourcentage 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 un pourcentage de patients ayant eu un EI sévère (de grade ≥ 3) plus élevé dans le groupe bosutinib (56,4 % *versus* 68,4 %). 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 (6,4 %).

La fréquence des EI graves (EIG) a été de 17,9 % dans le groupe asciminib *versus* 26,3 % dans le groupe bosutinib. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies urinaires (1,9 %), les fièvres (1,3 %) et les insuffisances cardiaques (1,3 %) dans le groupe asciminib, et les rash cutanés (2,6 %) et les épanchements pleuraux (2,6 %) dans le groupe bosutinib.

Au total, 7 décès ont été rapportés, dont 5 décès dans le groupe asciminib (3,2 %) et 2 (2,6 %) dans le groupe bosutinib. Il s'agissait d'une thrombose d'une artère mésentérique, d'un trouble cérébral⁵, d'un accident vasculaire cérébral ischémique, de 2 décès liés à l'évolution de la LMC dans le groupe asciminib, et de 2 chocs septiques dans le groupe bosutinib.

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été moins fréquents dans le groupe asciminib comparé au groupe bosutinib (7,7 % *versus* 26,3 %). Les EI les plus fréquents étaient les augmentations des lipases (3 patients), les thrombopénies (3 patients), les neutropénies (2 patients), les diminutions du

⁵ Le patient du groupe asciminib qui est décédé en raison d'un trouble cérébral pendant la période de suivi avait fait un infarctus cérébral sous asciminib et a interrompu le traitement en raison d'un trouble cérébral.

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 épanchements pleuraux (3 patients), des diarrhées (2 patients) et des augmentations des ASAT (2 patients).

Les EI d'intérêt particulier de l'analyse à 96 semaines sont décrits dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Événements indésirables d'intérêt particulier (analyse à la 96 semaines) - population de tolérance

	Asciminib N=156 n (%)			Bosutinib N=76 n (%)		
	Tous grades	Grade 3	Grade ≥4	Tous grades	Grade 3	Grade ≥4
Myélosuppression	60 (38,5)	17 (10,9)	25 (16,0)	28 (36,8)	14 (18,4)	4 (5,3)
Toxicité gastro-intestinale	52 (33,3)	4 (2,6)	0	60 (78,9)	9 (11,8)	0
Hypersensibilité	32 (20,5)	1 (0,6)	0	26 (34,2)	6 (7,9)	1 (1,3)
Hémorragie	19 (12,2)	2 (1,3)	1 (0,6)	8 (10,5)	1 (1,3)	0
Hépatotoxicité	17 (10,9)	3 (1,9)	0	25 (32,9)	13 (17,1)	0
Œdème et rétention d'eau	16 (10,3)	0	0	7 (9,2)	3 (3,9)	0
Toxicité pancréatique	13 (8,3)	4 (2,6)	2 (1,3)	besoin ⁷ (9,2)	4 (5,3)	0
Affections ischémiques cardiaques	8 (5,1)	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (5,3)	2 (2,6)	0
Allongement de l'espace QT	6 (3,8)	3 (1,9)	1 (0,6)	1 (1,3)	0	0
Insuffisance cardiaque	3 (1,9)	3 (1,9)	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0
Reprotoxicité	3 (1,9)	2 (1,3)	0	1 (1,3)	0	0
Affections ischémiques du SNC	2 (1,3)	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0	0

5.5.3 Plan de développement

Le plan de développement de SCEMBLIX (asciminib) dans l'indication faisant l'objet de la demande de continuité de prise en charge de l'accès précoce repose déjà sur l'étude comparative de phase III ASCEMBL.

Par ailleurs, une étude de phase IIIb (ASC4OPT), en ouvert évaluant l'asciminib chez des patients atteints de LMC PC ayant reçu précédemment au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase est en cours. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la RMM à 48 semaines ainsi que le bénéfice d'une augmentation de la dose pour les patients n'ayant pas obtenu la RMM à 48 semaines.

5.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande de continuité de prise en charge d'accès précoce de SCEMBLIX (asciminib) et en prenant en compte :

- les nouvelles données d'efficacité de l'étude ASCEMBL avec un recul de 96 semaines, démontrant la supériorité de SCEMBLIX (asciminib) par rapport au bosutinib sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir le taux de RMM à 96 semaines sans aucun critère d'échec thérapeutique, avec une différence significative de +21,7% [IC_{95%} : 10,5 - 33,0] entre les deux groupes (p=0,001) ;
- les nouvelles données de tolérance à 96 semaines, confirmant profil de tolérance acceptable ;

- le besoin partiellement couvert ;
- le plan de développement adapté ;
- l'absence de données comparatives versus ponatinib (comparateur cliniquement pertinent) ;

et malgré le fait qu'on ne puisse exclure l'existence probable d'un biais de mesure compte tenu du schéma d'étude en ouvert et que les patients ayant arrêté leur traitement, pour toutes causes, étaient considérés comme des patients non répondeurs.

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité SCEMBLIX (asciminib).

Critères présumant le caractère innovant

☑ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité notamment en termes de supériorité de réponse moléculaire majeure.

☑ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

☑ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, SCEMBLIX (asciminib) demeure présumé innovant dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphia positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase, sans mutation T315I et inéligibles au ponatinib.

6. 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 considérée, lorsque les patients sont inéligibles au ponatinib, après avoir exclu l'allogreffe de CSH pour des raisons d'accessibilité et de manque de données évoquant une perte de chance à y avoir recours par rapport au médicament évalué.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié lorsque les patients sont inéligibles au ponatinib, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- ➔ SCEMBLIX (asciminib) est toujours susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis favorable à la poursuite de l'autorisation d'accès précoce de SCEMBLIX (asciminib) dans l'indication : « SCEMBLIX (asciminib) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphia positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase, sans une mutation T315I et inéligibles au ponatinib ».

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.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 26 septembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 16 novembre 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	SCEMBLIX 20 mg, comprimé pelliculé – plaquette (PCTFE/PVC/Alu) Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 302 581 0 1) SCEMBLIX 40 mg, comprimé pelliculé – plaquette (PCTFE/PVC/Alu) Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 302 581 2 5)
Exploitant et le cas échéant mandataire	Novartis Pharma SAS
AMM	Date AMM (centralisée) pour l'indication concernée : 25/08/2022
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
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,, 16 novembre 2022

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