

Décision n°2023.0021/DC/SEM du 19 janvier 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité SCEMBLIX

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 janvier 2023.

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 SAS pour la spécialité SCEMBLIX, reçue le 17 août 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 26 août 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 2, 7, 12 et 13 septembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 septembre 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 10 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 7 décembre 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 23 décembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 4 janvier 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SECMBLIX, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué ».

Le laboratoire NOVARTIS 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. 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 17 000. 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. 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. La présence de la mutation T315I confère une résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ATP compétitif) de 1^{ère} et 2^{ème} génération

- 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, rare 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 représente une nouvelle modalité de prise en charge pouvant apporter un changement substantiel en termes d'efficacité chez les patients atteints de LMC-Ph+ avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué. Le médicament est susceptible de combler un besoin médical non couvert chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur les trois premiers points.

En revanche, sur le dernier point, le collège considère que ce médicament ne peut, au vu du dossier, être considéré comme présumé innovant au regard des données disponibles et de son plan de développement. En effet, les données d'efficacité sont issues d'une étude de recherche de dose maximale tolérée et le développement clinique est dépourvu d'une étude clinique ayant pour critère de jugement principal l'efficacité du médicament chez les patients ayant une LMC-PC avec mutation T315I. En effet il ne comporte que cette étude principale de phase I et une étude de phase IIIb, non comparative actuellement en cours, dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de tolérance de l'asciminib à 24 semaines de traitement et comprend seulement 25 patients LMC-PC ayant une mutation T315I et ayant reçu au moins 1 ITK. Le collège considère que le plan de développement de SCEMBLIX dans l'indication concernée n'est pas adapté.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis. La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée. Le Collège invite le laboratoire Novartis à redéposer un dossier avec un plan de développement permettant d'évaluer non seulement la tolérance mais aussi l'efficacité du traitement. Il invite le laboratoire à mettre en place les essais cliniques en France, permettant de collecter ces données et de couvrir le besoin des patients.

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 19 janvier 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****asciminib****SCEMBLIX 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 4 janvier 2023**

- **Leucémie myéloïde chronique**
- **Secteur : Ville et Hôpital**

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 : « SCEMBLIX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
3.1	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	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	21
6.	Recommandation de la Commission	22
7.	Informations administratives et réglementaires	22

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de SCEMBLIX (asciminib) 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+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.

A ce jour, la spécialité SCEMBLIX (asciminib) est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS le 14/04/2022¹ et renouvelé le 24/11/2022², 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. »

Cette spécialité a également fait l'objet d'une Autorisation d'accès compassionnel, octroyée par l'ANSM le 25 juillet 2019 et clôturée le 29 novembre 2022³ dans l'indication suivante :

« Traitement, en monothérapie, de la leucémie myéloïde chronique

- sans mutation T315I : chez les patients ne répondant pas aux critères d'éligibilité de l'autorisation d'accès précoce (AAP) 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.
- avec mutation T315I : chez les patients préalablement traités par tous les ITK disponibles sur le marché et ayant rechuté ou chez les patients réfractaires ou intolérants aux ITK 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 myristoylée 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 en date du 23/12/2022.

2. Indication

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

Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué.

¹ HAS. 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. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333292/fr/decision-n-2022-0127/dc/sem-du-14-avril-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoc-de-la-specialite-scemblx

² HAS. 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. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3391369/fr/decision-2022-0444/dc/sem-du-24-novembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-modification-de-l-autorisation-d-acces-precoc-de-la-specialite-scemblx

³ ANSM. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire – asciminib. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-deroga-toire/scemblx-20-mg-40-mg-comprimés-pelliculés>

→ **Autre indication ayant l'AMM non 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).

A noter que dans cette indication et aux posologies de l'AMM, les patients avec une mutation T315I ne sont pas inclus dans le périmètre de l'AMM actuelle.

3. Posologie et mode d'administration

3.1 Posologie et mode d'administration

« Posologie

La dose quotidienne totale recommandée est de 400 mg, soit une prise de 200 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

[...]

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

La dose initiale est de 200 mg deux fois par jour, et la dose réduite est de 160 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.

Si les effets indésirables sont pris en charge efficacement, le traitement par asciminib peut être repris comme indiqué dans le Tableau 1.

Asciminib doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose de 160 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 x 109/l et/ou plaquettes < 50 x 109/l	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN ≥ 1 x 109/l et/ou plaquettes ≥ 50 x 109/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 ≥ 1 x 109/l et plaquettes ≥ 50 x 109/l, puis reprendre à dose réduite.
Élévation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase	
Élévation > 2,0 x LSN	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à < 1,5 x 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. »

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 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 000⁴.

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. Les adultes ne présentent pas de symptômes particuliers hormis une fatigue physique et une légère splénomégalie accompagnées par une hyperleucocytose, une myélémie et une basophilie.

La LMC est une hémopathie myéloïde de pronostic globalement favorable avec une survie nette standardisée estimée à 96 % à 1 an et 85 % à 5 ans⁵. 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 avancé⁶. 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} ligne⁷. Des taux de survie inférieurs à 47 % à 30 mois ont également été rapportés chez des patients en 3^{ème} ligne⁸.

⁴ Orphanet. Leucémie myéloïde chronique. Disponible en ligne : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521

⁵ Monnereau A, Cornet E, Maynadié E, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Leucémie Myéloïde Chronique. Mars 2021.

⁶ Trask PC et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia. Leuk Res 37(1): 9-13. 2013

⁷ 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

⁸ 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

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 pronostic⁹.

La mutation T315I survient après traitement antérieur par ITK. La présence de la mutation T315I confère une résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ATP compétitif) de 1^{ère} et 2^{ème} génération. Seul le ponatinib (ITK de 3^{ème} génération) présente une activité contre la LMC avec la mutation T315I¹⁰. Le ponatinib a obtenu une AMM chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui expriment la mutation T315I. La fréquence maximale de survenue de cette mutation serait de 8%¹¹.

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 avancées¹². **La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.**

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 la production accrue de leucocytes immatures dans la moelle osseuse.

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^{10,13,14}, 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^{15,16}. 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 NCCN préconisent de privilégier les ITK de 2^{ème} génération (dasatinib, bosutinib et nilotinib) chez les patients avec un score de risque intermédiaire ou élevé.

⁹ 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

¹⁰ 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

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'ICLUSIG, 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf

¹² Trask PC et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia. Leuk Res 37(1): 9-13. 2013

¹³ Hochhaus A et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia (2020) 34:966–984.

¹⁴ Deininger MW et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2022-August 19, 2021.

¹⁵ 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

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SPRYCEL, 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-12246_SPRYCEL_PIS_RI_Avis2_CT12246.pdf

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 traitement¹¹.

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 internationales^{10,13}, en cas de **présence de mutation T315I**, le **ponatinib est le seul ITK recommandé**. Le ponatinib a obtenu une AMM le 01/07/2013¹⁷ dans l'indication : « 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 ». A noter que les dernières recommandations NCCN¹⁴ recommandent également l'utilisation de l'asciminib en cas de présence de mutation T315I.

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.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de SCEMBLIX (asciminib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué, dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I.

4.2.2.1 Médicaments

Seul le ponatinib est indiqué chez des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique qui expriment la mutation T315I (AMM du 01/07/2013¹⁷).

Par conséquent, dans l'indication de la demande d'accès précoce, à savoir en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au ponatinib, il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.

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.

¹⁷ Commission Européenne. Décision d'exécution de la Commission du 1.7.2013 portant autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin à usage humain "Iclusig - ponatinib" au titre du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil. 01/07/2013. Disponible sur : [extension://elhekieabhbkmcefcobjdjgcaadp/https://ec.europa.eu/health/documents/com-](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130701126040/dec_126040_fr.pdf)

→ Conclusion

Il existe un comparateur cliniquement pertinent à l'asciminib, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique et prise en charge par la solidarité nationale.

Cependant, sa réalisation dépend 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, rare 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 23/12/2022 que l'efficacité et la sécurité de SCEMBLIX (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 chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib 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 cliniques reposent principalement sur les résultats de l'étude de **phase I (CABL001X2101)**.

Des données issues du dernier rapport d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) sont également disponibles et seront décrits dans la section 4.5.2.5.

Pour rappel, la spécialité SCEMBLIX (asciminib) a été évaluée par la HAS le 16/11/2022¹⁸ dans le cadre de sa demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 ». **A noter que dans cette indication et aux posologies de l'AMM, les patients avec une mutation T315I ne sont pas inclus dans le périmètre de l'AMM actuelle.**

4.5.2.1 Rappel des données préalablement évaluées chez les patients sans mutation T315I (avis du 16/11/2022)

La demande de remboursement 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 » repose principalement sur l'étude pivot CABL001A2301 (ASCEMBL), de phase III, ouverte, randomisée, comparative vs bosutinib et menée 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. La présence de mutation T315I avant l'inclusion était un critère de non-inclusion de l'étude ASCEMBL.

[...]

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

[...]

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 réponse moléculaire majeure (RMM) à 24 semaines sans critère d'échec (critère de jugement principal) a été 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] entre les deux groupes a été statistiquement significative au risque d'erreur *alpha* 5 % (p = 0,029).

[...]

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires.

[...]

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 %). La fréquence des EIG a été de 17,9 % dans le groupe asciminib *versus* 26,3 % 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 %).

Sept décès ont été rapportés, dont 5 décès dans le groupe asciminib (3,2 %) dans le groupe asciminib et 2 (2,6 %) dans le groupe bosutinib.

[...]

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SCEMBLIX, 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396011/fr/scemblix-23112022-avis-ct19923

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

- Les patients avec une mutation T315I ou V299L avant la randomisation n'étaient pas inclus dans l'étude ASCEMBL. Par conséquent, l'extrapolation des résultats obtenus à des patients avec ces mutations ne peut pas être assurée ;
- L'absence de justification robuste sur la non-utilisation d'un schéma d'étude en double aveugle ;
- Un déséquilibre de la proportion des patients considérés comme non répondeur à la suite d'un arrêt de traitement entre les 2 groupes a été observé (14,6 % dans le groupe asciminib versus 28,9% dans le groupe bosutinib à 24 semaines et 43,9% dans le groupe asciminib versus 75,0% dans le groupe bosutinib à 96 semaines). L'existence d'un biais de mesure à l'origine de la différence d'effet observée ne peut être exclue compte tenu du schéma d'étude en ouvert et du fait que les patients ayant arrêté leur traitement, pour toutes causes, étaient considérés comme des patients non répondeurs, limitant l'interprétation de la quantité d'effet observé ;
- La modification du critère d'inclusion relatif au seuil BCR::ABL1, initialement prévu à $\geq 1\%$ et réduit à $>0,1\%$ pour les patients intolérants au dernier ITK reçu (amendement 3 du protocole), sans modification du critère de jugement principal pour ces patients, ce qui rend l'interprétation de la réponse plus difficilement quantifiable. A noter que les patients avec un taux de BCR-ABL $>0,1\%$ à $\leq 1\%$ à l'inclusion ont représenté 9,6 % des patients du groupe asciminib et 5,3 % des patients du groupe bosutinib. Pour rappel une RMM (critère de jugement principal) étaient considérée lorsque qu'un patient présentait taux BCR::ABL1 $\leq 0,1\%$;
- Le critère de jugement principal est identique pour les patients résistant au dernier ITK ou bien intolérant au dernier ITK, alors que le besoin médical n'est pas semblable ;
- L'absence de données comparatives versus ponatinib (comparateur cliniquement pertinent) ;
- L'impossibilité de tirer de conclusion sur la survie globale, critère secondaire non hiérarchisé, avec peu d'événements notés dans les deux groupes ;
- L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie ;
- Le faible recul sur la tolérance à plus long terme. »

4.5.2.2 Efficacité chez les patients avec mutation T315I

Méthodologie

L'étude CABL001X2101 est une étude de phase I, **de recherche de dose**, multicentrique, non randomisée, en ouvert réalisée sur les 5 cohortes de patients suivantes :

- **cohorte 1 : asciminib en monothérapie chez des patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée, et patients atteints de LMC-PC avec mutation T315I,**
- cohorte 2 : asciminib + nilotinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée,
- cohorte 3 : asciminib + imatinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée,
- cohorte 4 : asciminib + dasatinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée,
- cohorte 5 : asciminib en monothérapie chez des patients atteints de LMC en phase blastique et de LAL Ph+.

Seule la cohorte 1 concerne la population évaluée dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, soit les **patients atteints de LMC-PC avec mutation T315I et traités par asciminib en monothérapie**. Par conséquent, seules les données issues de cette cohorte seront présentées.

L'étude a fait l'objet de 10 amendements dont l'ajout de la cohorte 1 lors de l'amendement 9 (patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée, et patients atteints de LMC-PC avec mutation T315I), et la définition du critère principal pour l'analyse de l'efficacité (taux de réponse moléculaire majeure à 24 semaines) lors de l'amendement 10.

L'objectif principal de cette étude était l'identification de la dose maximale tolérée ou la dose recommandée. Aucune restriction sur le nombre de traitements antérieurs administrés aux patients n'était stipulée et les patients qui étaient en situation de post-allogreffe de CSH étaient éligibles s'ils répondaient aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude.

Les patients de la cohorte 1 étaient traités par asciminib administré par voie orale, avec une phase d'escalade de dose, suivie d'une phase d'extension chez les patients traités à la dose maximale tolérée (DMT) ou à la dose recommandée (DR). Un total de 10 schémas posologiques étaient à l'étude, pouvant être administrés en 1 (3 schémas posologiques) ou 2 (7 schémas posologiques) fois par jour :

- Administration : 1 fois par jour (80 mg, 120 mg ou 200 mg)
- Administration : 2 fois par jour (10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 150 mg, 160 mg et 200 mg).

Le critère de jugement principal était l'incidence de toxicités limitant la dose (TLD) pendant le 1^{er} cycle de traitement (28 jours).

L'efficacité était évaluée avec les critères de jugement secondaires suivants :

- Taux de réponse moléculaire majeure (RMM) à 24 semaines ; défini par un rapport des taux de transcrits BCR::ABL1/ABL1 $\leq 0,1\%$, mesuré sur l'échelle internationale ;
- Taux de réponse cytogénétique complète (RCyC),
- Délai jusqu'à la réponse moléculaire,
- Durée de la réponse moléculaire,
- Réponse hématologique.

Deux analyses ont été menées : une analyse avec un cut-off au 2 avril 2020 et une analyse complémentaire avec un cut-off au 06 janvier 2021.

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 317 patients ont été inclus dans l'étude CABL001X2101, dont 200 patients dans la cohorte 1. Parmi eux, **70 étaient atteints de LMC en phase chronique avec mutation T315I**.

La distribution des patients dans les différents schémas posologiques à l'essai au sein de la population d'intérêt, soit les patients de la cohorte 1 et ayant une mutation T315I, était la suivante :

Administration 1 fois par jour :

- 80 mg : 1 patient,
- 120 mg : 3 patients,
- 200 mg : 1 patient.

Administration 2 fois par jour :

- 20 mg : 1 patient,
- 40 mg : 1 patient,
- 80 mg : 4 patients,
- 150 mg : 5 patients,
- 160 mg : 6 patients,
- 200 mg : 48 patients.

La posologie de 200 mg deux fois par jour a été identifiée comme celle recommandée pour les patients dont les cellules leucémiques présentent une mutation T315I. Dans le cadre de la demande d'accès précoce pré-AMM, une posologie de 200 mg deux fois par jour a été déterminée pour l'usage de l'asciminib chez les patients avec une mutation T315I. Par conséquent, les 48 patients traités par la dose de 200 mg deux fois par jour représentent la principale population d'intérêt pour l'indication évaluée. Seuls les résultats dans cette population (patients atteints de LMC-PC avec mutation T315I et ayant reçu une posologie de 200 mg * 2/jour d'asciminib) seront décrits dans la suite du présent avis.

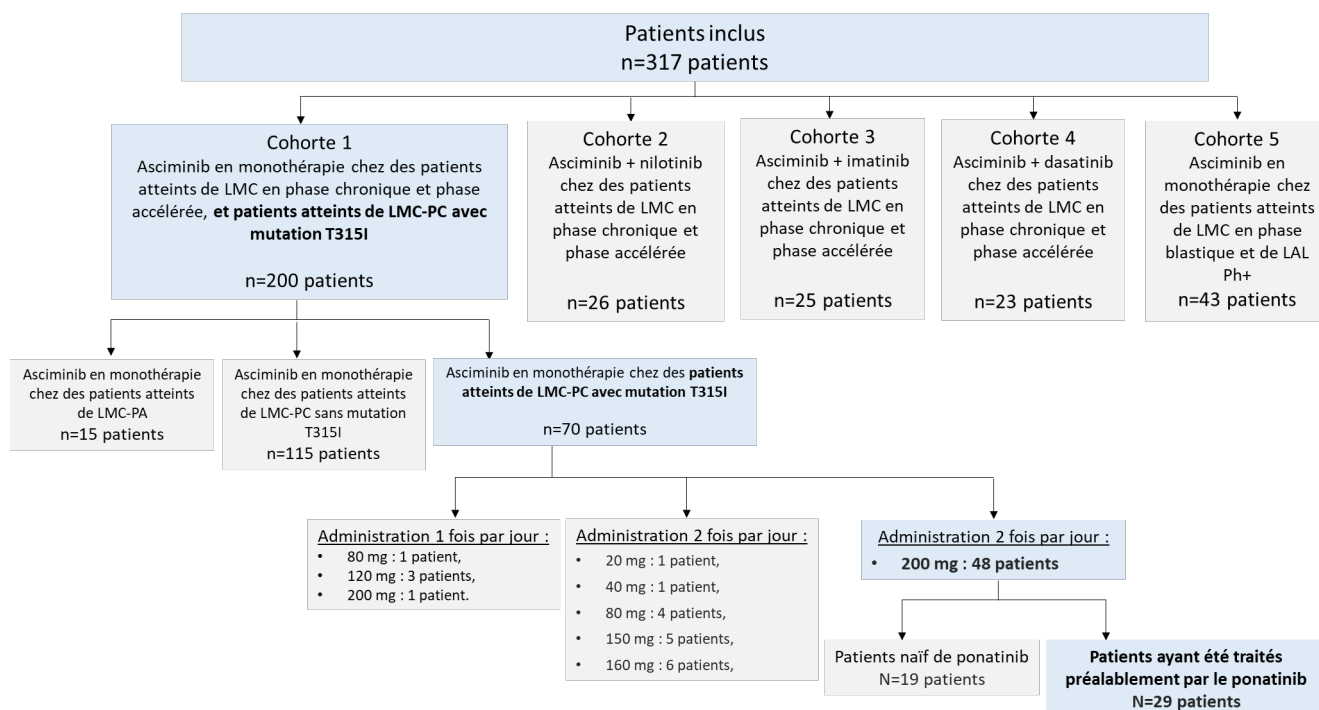


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude CABL001X2101

A la date de la dernière analyse (cut off du 6 janvier 2021), la durée médiane d'exposition (min – max) était de 108,2 semaines (2 – 215 semaines) pour les **patients traités avec une posologie de 200 mg * 2/jours**. Vingt-sept patients (56,3%) étaient toujours en cours de traitement et 21 patients (43,8%) avaient arrêté l'étude. La raison principale de l'arrêt de l'étude était la décision de l'investigateur (22,9%).

L'âge médian (min – max) des patients était de 56,5 ans (26 – 86 ans) et 77,1 % des patients étaient des hommes. Un score de performance ECOG de 0 (75,0 %) ou 1 (25,0 %) a été observé.

La majorité des patients avait reçu au moins 2 ITK (40 patients, soit 83,4 % des patients), et 25 patients (52,1%) avait reçu au moins 3 ITK. Les ITK les plus fréquemment reçus étaient le dasatinib (68,8%), l'imatinib (56,3%), le ponatinib (60,4%) et le nilotinib (54,2%).

Tableau 1. Caractéristique des patients à l'inclusion (Cohorte 1) - Population FAS

	Asciminib 2 x 200 mg/j N = 48
Âge (années)	
Médiane	56,5
Minimum	26
Maximum	86

Catégorie d'âge (années), n (%)	
18 - <65 ans	32 (66,7)
>=65 ans	16 (33,3)
>=75 ans	4 (8,3)
Sexe, n (%)	
Homme	37 (77,1)
Statut de performance ECOG, n (%)	
0	36 (75,0)
1	12 (25,0)
Nombre d'ITK antérieurs, n (%)	
1	8 (16,7)
2	15 (31,3)
3	17 (35,4)
4	7 (14,6)
>=5	1 (2,1)
ITK antérieurs, n (%)	
Bosutinib	3 (6,3)
Dasatinib	33 (68,8)
Imatinib	27 (56,3)
Nilotinib	26 (54,2)
Ponatinib	29 (60,4)
Radotinib	4 (8,3)

Lors du *screening*, parmi les 48 patients atteints de LMC-PC porteurs de la mutation T315I et traités par asciminib à la posologie 200 mg*2/j, aucun patient n'a présenté de RMM, et les 3 patients ayant les transcrits atypiques/p190/inconnus n'ont pas fait partie de la population d'analyse.

Tableau 2. Réponse moléculaire à l'inclusion de l'étude CABL001X2101 (Cohorte 1) – Population FAS

	Asciminib 2 x 200 mg/j N = 48
RMM à l'inclusion, n (%)	
BCR-ABL > 0,01 – 0,1 %	0
BCR-ABL > 0,1 – 1 %	8 (15,4)
BCR-ABL > 1 – 10 %	13 (25,0)
BCR-ABL > 10 %	28 (53,8)
Transcrits atypiques/p190/inconnus	3 (5,8)

Critères de jugement secondaires

L'efficacité d'asciminib chez les **patients atteints de LMC-PC avec mutation T315I et ayant reçu la posologie recommandée d'asciminib (200 mg * 2/jour)** a été évaluée à l'aide de critères de jugement secondaires. Trois patients ayant les transcrits atypiques/p190/inconnus n'ont pas fait partie de la population d'analyse. Au total, 45 patients étaient inclus dans la population d'analyse.

Les résultats suivants ne seront présentés qu'à titre informatif car ces analyses sont considérées comme exploratoires au vu de l'objectif principal de l'étude.

A la date de la dernière analyse (*cut off* du 6 janvier 2021), les résultats chez les patients atteints de LMC-PC avec mutation T315I et ayant reçu une posologie d'asciminib de 200mg*2/jour (N=45 patients) étaient :

- **Taux de réponse moléculaire majeure (RMM)** : 22 patients (48,9%) ont obtenu une RMM entre l'inclusion et 96 semaines. A noter que les taux cumulés de RMM ont été de 42,2% (N=19) à la semaine 24 et de 44,4% (n=20) à la semaine 48.
- ➔ Chez les patients ayant été traités préalablement par le ponatinib (N=26 patients), 9 patients (34,6%) ont obtenu une RMM dans un délai de 96 semaines. A noter que 8 patients (30,8%) ont obtenu une RMM entre l'inclusion et la semaine 24, 9 patients (34,6%) entre l'inclusion et la semaine 48.
- ➔ Chez les patients naïfs de ponatinib (N=19 patients), 13 patients (68,4 %) ont obtenu une RMM dans un délai de 96 semaines. A noter que 11 patients (57,9%) ont obtenu une RMM entre l'inclusion et la semaine 24, 11 patients (57,9%) entre l'inclusion et la semaine 48.
- **Durée de la réponse** : la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte.
- **Délai jusqu'à la réponse moléculaire** : chez les patients ayant obtenu une RMM (N=22 patients), le délai médian jusqu'à la réponse moléculaire (min – max) a été de 12,2 semaines (4 – 84 semaines). Chez les patients ayant été préalablement traités par le ponatinib et ayant obtenu une RMM (N=9 patients), le délai médian jusqu'à la réponse moléculaire (min – max) a été de 12,1 semaines (4 – 36 semaines). Chez les patients naïfs de ponatinib et ayant obtenu une RMM (N=13 patients), le délai médian jusqu'à la réponse moléculaire (min – max) a été de 20,1 semaines (4 – 64 semaines).
- **BCR::ABL1 $\leq$ 1%, équivalent moléculaire de la réponse cytogénétique complète (RCyC)** : le taux cumulatif de BCR::ABL1 $\leq$ 1% à la semaine 96, évalué chez 37 patients, a été de 62,2 %. Chez les patients prétraités par ponatinib (N=21 patients), le taux cumulatif de BCR::ABL1 $\leq$ 1% à la semaine 96 a été de 47,6 %. Chez les patients naïfs de ponatinib (N=16 patients), le taux a été de 81,3 %.

4.5.2.3 Tolérance

Les données de tolérance sont issues de l'étude CABL001X2101 au moment du *cut off* du 06/01/2021.

Seules les données de la population d'intérêt, soit les patients atteints de LMC-PC avec mutation T315L ayant reçu la posologie recommandée d'asciminib (200 mg * 2/jour), sont détaillées.

La durée médiane (min-max) de traitement était de 108,2 semaines (2 - 215 semaines). La dose quotidienne totale médiane reçue (min - max) était de 398,3 mg (179 – 400 mg).

Tous les patients ont eu au moins un EI et la majorité des patients (60,4%) a eu au moins un EI de grades $\geq$ 3. Les EI de grades $\geq$ 3 les plus fréquents ont été l'augmentation de la lipase (18,8 %) et la thrombocytopénie (14,6 %).

Onze patients (22,9%) ont eu au moins un EIG. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les douleurs abdominales (4,2 %), les vomissements (4,2 %) et la pneumonie liée au COVID 19 (4,2 %).

Deux décès (4,2%) ont été rapportés : deux pneumonies dont une liée au COVID19.

Des arrêts de traitements liés à des EI ont été observés chez 5 patients (10,4%) et les raisons ont été : une pneumonie à COVID-19 (2 patients ; 4,2%), une pancytopenie (1 patient ; 2,1%), une thrombocytose (1 patient ; 2,1%) et une augmentation de la lipase (1 patient ; 2,1%).

Trente-sept patients (77,1%) ont eu un EI nécessitant un traitement additionnel. Dix-neuf patients (39,6%) ont modifié la posologie ou interrompu le traitement à la suite d'un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été l'augmentation de la lipase (16,7%), la thrombocytopénie (6,3%) et l'augmentation de l'amylase (6,3%).

Les EI d'intérêt particulier sont présentés ci-dessous :

Tableau 3. Événements indésirables d'intérêt particulier - Patients atteints de LMC-PC avec mutation T315L ayant reçu la posologie recommandée d'asciminib (200 mg * 2/jour)

	Asciminib 2 x 200 mg/j N = 48	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Toxicité gastro-intestinale	23 (47,9)	5 (10,4)
Myélosuppression	12 (25,0)	10 (20,9)
Thrombocytopénie	9 (18,8)	8 (16,7)
Leucopénie	7 (14,6)	6 (12,5)
Erythropénie	5 (10,4)	3 (6,3)
Cytopénies affectant plus d'une lignée	1 (2,1)	1 (2,1)
Hypersensibilité	13 (27,1)	0
Toxicité pancréatique	15 (31,3)	11 (23,0)
Toxicité pancréatique (événements cliniques)	1 (2,1)	0
Hépatotoxicité	13 (27,1)	5 (10,4)
Œdème et rétention d'eau	8 (16,7)	3 (6,3)
Hémorragie	9 (18,8)	1 (2,1)
Affections cardiaques et du système nerveux central ischémiques	5 (10,4)	2 (4,2)
Affections vasculaires ischémiques du SNC	3 (6,3)	1 (2,1)
Cardiopathie ischémique	3 (6,3)	1 (2,1)
Phototoxicité	1 (2,1)	0
Allongement de l'intervalle QTc	1 (2,1)	1 (2,1)
Insuffisance cardiaque (événements cliniques)	1 (2,1)	1 (2,1)
Toxicité reproductive	0	0
Réactivation du virus de l'hépatite B	0	0

* La myélosuppression comprend l'érythropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie et les cytopénies affectant plus d'une lignée.

4.5.2.4 Données de tolérance issues du projet de RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables de tout grade les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) chez les patients recevant de l'asciminib étaient : douleur musculosquelettique (37,1 %), infections des voies respiratoires supérieures (28,1 %), thrombopénie (27,5 %), fatigue (27,2 %), céphalées (24,2 %), arthralgie (21,6 %), augmentation des enzymes pancréatiques (21,3 %), douleur abdominale (21,3 %), diarrhée (20,5 %) et nausées (20,2 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) chez les patients recevant de l'asciminib étaient les suivants : thrombopénie (18,5 %), neutropénie (15,7 %), augmentation des enzymes pancréatiques (12,4 %), hypertension (8,7 %) et anémie (5,3 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12,4 % des patients recevant de l'asciminib. Les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) étaient : épanchement pleural (2,5 %), infections des voies respiratoires inférieures (2,2 %), thrombopénie (1,7 %), fièvre (1,4 %), pancréatite (1,1 %), douleur thoracique non cardiaque (1,1 %) et vomissements (1,1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité global de l'asciminib a été évalué chez 356 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique (PC) et accélérée (PA) dans l'étude pivot de phase III A2301 (ASCEMBL) et dans l'étude de phase I X2101. Dans l'étude ASCEMBL, les patients ont reçu de l'asciminib en monothérapie à raison de 40 mg deux fois par jour. Dans l'étude X2101, les patients ont reçu de l'asciminib en monothérapie à des doses allant de 10 à 200 mg deux fois par jour et de 80 à 200 mg une fois par jour. Pour ces données poolées, la durée médiane d'exposition à l'asciminib était de 116 semaines (intervalle : 0,1 - 342 semaines).

Les effets indésirables survenus dans les études cliniques (Tableau 2) sont listés selon le système de classification par organe MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets les plus fréquents apparaissant en premier. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 4. Effets indésirables observés avec l'asciminib dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ¹
	Fréquent	Infection des voies respiratoires inférieures ² , grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie ³ , neutropénie ⁴ , anémie ⁵
	Peu fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Dyslipidémie ⁶
	Fréquent	Appétit diminué, hyperglycémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissement
Affections oculaires	Fréquent	Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension ⁷
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux
	Fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, douleur thoracique non cardiaque
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Enzymes pancréatiques augmentées ⁸ , vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominale ⁹

	Fréquent	Pancréatite ¹⁰
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Enzymes hépatiques augmentées ¹¹
	Fréquent	Bilirubine sanguine augmentée ¹²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée ¹³
	Fréquent	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur musculosquelettique ¹⁴ , arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue ¹⁵ , prurit
	Fréquent	Fièvre ¹⁶ , œdème ¹⁷
Investigations	Fréquent	Créatine phosphokinase sanguine augmentée
	Peu fréquent	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

¹ « Infection des voies respiratoires supérieures » inclut : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite et rhinite.

² « Infections des voies respiratoires inférieures » incluent : pneumonie, bronchite et trachéobronchite.

³ « Thrombopénie » inclut : thrombopénie et numération plaquettaire diminuée.

⁴ « Neutropénie » inclut : neutropénie et numération des neutrophiles diminués.

⁵ « Anémie » inclut : anémie, hémoglobine diminuée et anémie normocytaire.

⁶ « Dyslipidémie » inclut : hypertriglycéridémie, cholestérol sanguin augmenté, hypercholestérolémie, triglycérides sanguins augmentés, hyperlipidémie et dyslipidémie.

⁷ « Hypertension » inclut : hypertension et pression artérielle augmentée.

⁸ « Enzymes pancréatiques augmentées » inclut : lipase augmentée, amylase augmentée et hyperlipasémie.

⁹ « Douleur abdominale » inclut : douleur abdominale et douleur abdominale haute.

¹⁰ « Pancréatite » inclut : pancréatite et pancréatite aiguë.

¹¹ « Enzymes hépatiques augmentées » inclut : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée et transaminases augmentées.

¹² « Bilirubine sanguine augmentée » inclut : bilirubine sanguine augmentée, bilirubine conjuguée augmentée et hyperbilirubinémie.

¹³ « Éruption cutanée » inclut : éruption cutanée et éruption maculopapuleuse.

¹⁴ « Douleur musculosquelettique » inclut : extrémités douloureuses, dorsalgie, myalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax et gêne musculosquelettique.

¹⁵ « Fatigue » inclut : fatigue et asthénie.

¹⁶ « Fièvre » inclut : fièvre et température augmentée.

¹⁷ « Œdème » inclut : œdème et œdème périphérique.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Myélosuppression

Une thrombopénie est survenue chez 27,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 6,7 % et 11,8 % des patients. Chez les patients présentant une thrombopénie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 6 semaines (intervalle : 0,14-64 semaines), avec une durée médiane de réaction de 1,71 semaine (IC 95 %, intervalle : 1,43-2 semaines). 2 % des patients recevant de l'asciminib ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une thrombopénie, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 12,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Une neutropénie est survenue chez 19,4 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 7,3 % et 8,4 % des patients. Chez les patients présentant une neutropénie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 6 semaines (intervalle : 0,14-180 semaines), avec une durée médiane de réaction de 1,79 semaine (IC 95 %, intervalle : 1,29-2 semaines). 1,1 % des patients recevant de l'asciminib ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une neutropénie, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 9,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Une anémie est survenue chez 12,9 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 survenues chez 5,3 % des patients. Chez les patients présentant une anémie de grade ≥ 3 , le

délai médian de survenue de la première réaction était de 30 semaines (intervalle : 0,4-207 semaines), avec une durée médiane de réaction de 0,9 semaine (IC 95 %, intervalle : 0,43-2,14 semaines). L'administration de l'asciminib a été temporairement suspendue chez 0,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Toxicité pancréatique

Une pancréatite est survenue chez 2,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 survenues chez 1,1 % des patients. Toutes ces réactions se sont produites dans l'étude de phase I (X2101). 0,6 % des patients recevant de l'asciminib ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une pancréatite, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 1,1 % en raison de l'effet indésirable. Des élévations asymptomatiques des taux sériques de lipase et d'amylase sont survenues chez 21,3 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 survenues respectivement chez 10,1 % et 2,2 % des patients. Sur les patients présentant une élévation des enzymes pancréatiques, l'asciminib a été arrêté définitivement chez 2,2 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme est survenu chez 0,8 % des patients recevant de l'asciminib. Dans l'étude clinique ASCSEMBL, un patient a présenté un intervalle QTcF prolongé de plus de 500 millisecondes (ms) avec une augmentation de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale, et un patient a présenté un intervalle QTcF prolongé avec une augmentation de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale.

Hypertension

Une hypertension est survenue chez 18,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 et 4 rapportées respectivement chez 8,4 % et 0,3 % des patients. Chez les patients présentant une hypertension de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue du premier événement était de 14 semaines (intervalle : 0,1-156 semaines). L'administration de l'asciminib a été temporairement suspendue chez 0,8 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Anomalies biologiques

Une anomalie biologique à type de diminution des taux de phosphates est survenue chez 45,8 % (tous grades) et 6,3 % (grade 3/4) des 48 patients recevant de l'asciminib à raison de 200 mg deux fois par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données (cf. PUT-RD). »

4.5.2.5 Données issues de l'AAC

SCSEMBLIX (asciminib) a bénéficié d'une Autorisation d'accès compassionnel (clôturée le 29/11/2022³) 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.

SCSEMBLIX (asciminib) est disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS le 14/04/2022¹ et renouvelé le 24/11/2022², 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. »

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, SCSEMBLIX (asciminib) a bénéficié d'une Autorisation d'accès compassionnel (clôturée le 29/11/2022³).

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 avec mutation T315I

Quinze patients ont été inclus dont 11 avaient débuté asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 4 patients ont été inclus après la mise en place du PUT (patients post-PUT). Pour 13 patients (dont 11 patients pré-PUT et 2 patients post-PUT), l'instauration du traitement par SCSEMBLIX (asciminib) a pu être établie.

A l'inclusion, 66,7 % des patients traités étaient des hommes (10/15 patients). L'âge médian (min – max) à la demande d'accès était de 53,4 ans (41,6 – 83,6 ans) et 2 patients avaient 75 ans ou plus.

Les données sur les traitements antérieurs et en cours étaient manquantes pour les 3 patients pré-PUT pour lesquels la fiche de demande d'accès n'a pas été reçue.

A l'instauration, tous les patients (12/12, 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 un patient avait reçu au moins un autre type de traitement. Onze patients (91,7%) avaient reçu du ponatinib. La majorité des patients avaient reçu 2 (4/12, 33,3 %) ou 3 (6/12, 50,0 %) lignes de traitements avec un ITK.

La dose initiale du traitement a été la dose recommandée (400 mg/jour) pour l'ensemble des patients dont la donnée était renseignée (7 patients). La durée totale médiane (min -max) d'exposition au traitement était de 8,6 mois (2,5 – 20,5 mois). Une modification de dose a été observée pour 30,8 % (4/13 patients) des patients exposés au traitement.

Sur les 12 patients traités pour lesquels la donnée était renseignée, 66,7 % (8 patients) avaient une réponse hématologique complète et 33,3 % (4 patients) avaient une réponse cytogénétique complète.

Aucun cas de pharmacovigilance relié au traitement n'a été rapporté sur la période dans l'indication LMC avec mutation T315I.

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 sur l'étude de **phase I (CABL001X2101)**.

Une étude de phase IIIb (« AIM4CML » - NCT04666259), **non comparative**, est en cours aux Etats-Unis. Cette étude a pour objectif principal d'évaluer le profil de tolérance de l'asciminib à 24 semaines de traitement. L'étude est réalisée sur 3 cohortes, dont une cohorte qui concerne des patients LMC-PC ayant une mutation T315I et ayant reçu au moins 1 ITK (**n=25 patients**). L'efficacité du traitement sera évaluée en tant que critères de jugement secondaire à travers la réponse hématologique, la réponse moléculaire, la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie. La fin de l'étude est prévue pour mi-2023.

4.5.4 Conclusion

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

- un développement clinique caractérisé par une étude principale (CABL001X2101) de phase I (étude de recherche de dose) et d'une étude de phase IIIb (AIM4CML), non comparative dont l'objectif principal d'évaluer le profil de tolérance de l'asciminib à 24 semaines de traitement comprenant seulement 25 patients LMC-PC ayant une mutation T315I et ayant reçu au moins 1 ITK ;
- des données cliniques issues d'un sous-groupe de patients : la population concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM représente 9 % des patients inclus dans l'étude (29 patients/317 patients inclus) ;
- l'observation d'une réponse moléculaire majeure chez 9 patients parmi les 26 patients¹⁹ de la population d'intérêt, à savoir les patients atteints de LMC-PC avec mutation T315I, ayant reçu une posologie de 200 mg * 2/jour d'asciminib et ayant préalablement reçu du ponatinib ;
- le **besoin médical non couvert** chez les patients avec mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué ;

et malgré :

- l'impossibilité de tirer de conclusions sur la quantité d'effet du traitement en l'absence de données d'efficacité avec un niveau de preuve acceptable ;
- un plan de développement dépourvu d'une étude clinique avec un critère de jugement principal d'efficacité chez les patients ayant une LMC-PC avec mutation T315I ;
- le faible recul sur le profil de tolérance de cette spécialité à la posologie recommandée chez les patients mutés (200 mg deux fois par jour).

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, lorsque toutes les options médicamenteuses ont été épuisées

¹⁹ Sur les 29 patients ayant une mutation T315I et précédemment traités par ponatinib, trois patients présentant un transcrit atypiques/p190/inconnus n'ont pas fait partie de la population d'analyse.

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement jugé à ce stade adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient en situation de dernier recours avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques

☒ Le médicament est susceptible de combler un besoin médical non couvert chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué

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 rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué, 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), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge pouvant apporter un changement substantiel en termes d'efficacité chez les patients atteints de LMC-Ph+ avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué. Le médicament dispose d'un plan de développement jugé à ce stade adapté. Le médicament est susceptible de combler un besoin médical non couvert chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib est contre-indiqué.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de SCEMBLIX (asciminib) dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) avec une mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants au ponatinib ou pour qui le traitement par ponatinib 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 : 26 septembre 2022 Date de l'avis de l'ANSM : 23 décembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 4 janvier 2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	SCEMBLIX 40 mg, comprimé pelliculé Flacon de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 550 935 6 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 40 mg., 4 janvier 2023

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