

N/Réf. : 6 713 785 3

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
« SCEMBLIX »
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande 17 août 2022 complétée le 06 décembre 2022

Nom du demandeur : Novartis

Dénomination du médicament : SCEMBLIX

DCI/nom de code : Asciminib

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphia 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

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «SCEMBLIX» dans l'indication thérapeutique :

« Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphia 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 motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

SCEMBLIX dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 25 août 2022 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.

Suite à l'obtention de cette AMM, ce médicament est actuellement disponible en France dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM 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 ».

- 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 résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- **Au plan clinique :**

Besoin médical / nombre de patients estimés :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) fait partie des syndromes myéloprolifératifs. Dans 95% des cas, l'anomalie génétique en cause est le chromosome de Philadelphie (9 ; 22), à l'origine de la synthèse de la protéine BCR-ABL1 entraînant la production incontrôlée de leucocytes par la moelle osseuse. En l'absence de traitement, l'évolution la plus redoutée de la LMC est la transformation en leucémie aiguë, associée à un mauvais pronostic.

En France, l'incidence de la LMC se situe entre 1 et 1.5 cas /100 000 habitants et représente environ 900 nouveaux cas par an pour environ 12 000 patients au total. Parmi eux, un faible pourcentage de patient développe une mutation (T315I) de mauvais pronostic au cours de leur traitement. La population concernée par cet AP en France est donc estimée à environ 100 patients par an en échec de traitement par ponatinib.

Des accès compassionnels ont été octroyés dans cette indication depuis Juillet 2019 confirmant un besoin médical non couvert. De plus, ce besoin médical non couvert a également été signalé à l'ANSM par le groupe France intergroupe des LMC (FI-LMC).

Efficacité

Les données d'efficacité et de sécurité sont issues de l'étude CABL001X2101, étude de phase 1, multicentrique, en ouvert, évaluant l'asciminib par voie orale chez des patients atteints de LMC en phase chronique (PC). Les patients sont répartis dans cinq cohortes, dont deux sont exploitables pour cette demande. Au total, 48 patients présentant une mutation T315I ont été inclus et traités à la dose de 200 mg de SCEMBLIX deux fois par jour.

Le design de cette étude non comparative, l'utilisation de seulement deux cohortes sur cinq, et le faible nombre de patients recrutés rend difficile l'analyse et l'interprétation des résultats d'efficacité et de sécurité fournis.

Cependant ces résultats sont prometteurs en termes d'efficacité dans la population visée, qui est de mauvais pronostic et sans alternative de traitement après ponatinib ou en cas de contre-indication. A cet effet, on observe :

- Un taux de réponse moléculaire majeure (RMM) de 48,9%, dont 69,4% pour les patients naïfs au ponatinib et 32,6% pour les patients précédemment traités par le ponatinib (seule molécule actuellement disponible pour traiter les patients mutés T315I),
- La probabilité de maintien d'une RMM au-delà de 96 semaines de traitement est de 84%, laissant présager d'une réponse durable pour les patients répondeurs,
- le taux cumulé de transcrit BCR:ABL reste $\leq 1\%$ chez 45% des patients à la semaine 24 et 62,2% des patients à la semaine 96, indiquant également une réponse durable.

Il est à noter que la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé, en octobre 2021, le traitement par asciminib dans les indications suivantes :

« Traitement des patients adultes atteints :

- de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par deux ou plus inhibiteurs de tyrosine kinase.
- de LMC Ph+ en phase chronique porteur de la mutation T315I »

Les données d'efficacité sont donc en faveur de l'utilisation de Scemblix dans l'indication revendiquée.

Sécurité

Dans l'indication revendiquée, l'asciminib est utilisé à une dose cinq fois supérieure à celle recommandée dans l'AMM octroyée au niveau européen pour SCEMBLIX, pour le traitement des patients sans mutation T315I.

Parmi les effets indésirables (EIs) liés au traitement et rencontrés le plus fréquemment, sont observés des effets de type hématologique (thrombocytopénie, neutropénie), pancréatique (augmentation de l'amylase et de la lipase) et cardiovasculaire (allongement de l'intervalle QT, hypertension). Ces effets sont déjà connus et peuvent être pris en charge en pratique clinique. Ils sont par ailleurs intégrés dans les mises en garde et précautions d'emplois du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'AMM et de celui proposé pour l'AAP.

Ces EIs ont engendré des interruptions de traitement plus fréquentes qu'à la posologie déjà autorisée dans l'AMM (40 mg deux fois par jour) ; un schéma de modification de la dose d'asciminib pour la prise en charge des effets indésirables est prévu dans le RCP.

Le recueil des données dans le cadre des accès compassionnels initiés en Juillet 2019 ne fait état d'aucun nouveau signal de sécurité concernant l'indication pour les patients T315I mutés à la posologie de 200mg, deux fois par jour. La mise sur le marché de l'asciminib aux Etats-Unis n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de sécurité suite à l'utilisation en vie réelle.

Les données de sécurité sont donc en faveur de l'utilisation de SCEMBLIX dans l'indication revendiquée dans le cadre d'une APP.

En conclusion, en dépit des limites méthodologiques de l'essai exploratoire soutenant cette demande, **les données d'efficacité et de sécurité sont actuellement estimées suffisantes et suggèrent un rapport bénéfice/risque favorable dans l'indication revendiquée.**

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament SCEMBLIX 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 »

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice