

## **Décision n°2023.0153/DC/SEM du 6 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement 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 6 avril 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0127 du 14 avril 2022, modifiée par la décision n°2022.0444 du 24 novembre 2022 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité SCEMBLIX le 25 août 2022

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Novartis Pharma SAS, reçue le 13 janvier 2023 ;

Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 26 janvier 2023 au demandeur ;

Vu les éléments reçus le 10 février 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 février 2023 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 mars 2023 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 14 avril 2022 à la spécialité SCEMBLIX 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

### 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 6 avril 2023.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
P<sup>r</sup> Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****asciminib****SCEMBLIX 20mg et 40mg,****Comprimé pelliculé****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023**

- Leucémie myéloïde chronique
- Adulte
- Secteur : hôpital

**Synthèse**

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de SCEMBLIX (asciminib) dans l'indication suivante** : « **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

---

|            |                                                                                                 |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Contexte</b>                                                                                 | <b>3</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Environnement médical</b>                                                                    | <b>4</b>  |
| <b>3.</b>  | <b>Synthèse des nouvelles données</b>                                                           | <b>4</b>  |
| <b>3.1</b> | Nouvelles données cliniques                                                                     | 4         |
| <b>3.2</b> | Données d'utilisation (notamment PUT-RD)                                                        | 4         |
| <b>4.</b>  | <b>Discussion</b>                                                                               | <b>10</b> |
| <b>5.</b>  | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                          | <b>11</b> |
| <b>5.1</b> | Maladie grave, rare ou invalidante                                                              | 11        |
| <b>5.2</b> | Absence de traitement approprié                                                                 | 11        |
| <b>5.3</b> | Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement                                        | 11        |
| <b>5.4</b> | Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 11        |

# 1. Contexte

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre procédural de l'avis</b>                  | <b>Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>DCI</b><br><b>Présentations concernées*</b>     | asciminib<br>SCEMBLIX 20 mg, comprimé pelliculé – plaquette (PCTFE/PVC/Alu)<br>– Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 302 581 0 1)<br><br>SCEMBLIX 40 mg, comprimé pelliculé – plaquette (PCTFE/PVC/Alu)<br>– Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 302 581 2 5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Laboratoire</b>                                 | NOVARTIS PHARMA SAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Indication concernée par l'évaluation</b>       | Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 24/11/2022 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 » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique <sup>1</sup> .<br><br>Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.<br><br>Code Orphanet : ORPHA :521 |
| <b>AMM</b>                                         | Le médicament SCEMBLIX (asciminib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 25/08/2022.<br><br>En date du 23/11/2022, la CT a rendu un avis favorable <sup>2</sup> au remboursement 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 » (indication de l'AMM, périmètre plus large que l'indication de l'AP), et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV.                                                |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> | Liste I<br><br>Médicament orphelin (décision CE du 24 mars 2020, EC registration number EU/3/20/2261)<br><br>Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.<br><br>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.<br><br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b>         | La dose recommandée est de 40 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>                | Il s'agit d'un inhibiteur de protéine kinase.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

<sup>1</sup> 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-precoce-de-la-specialite-scemblx](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-precoce-de-la-specialite-scemblx)

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SCEMBLIX (2022). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3396011/fr/scemblx-23112022-avis-ct19923](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396011/fr/scemblx-23112022-avis-ct19923)

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre procédural de l'avis</b>           | <b>Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Mécanisme d'action</b>                   | L'asciminib est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase ABL/BCR::ABL1. L'asciminib inhibe l'activité kinase d'ABL1 de la protéine de fusion BCR::ABL1, en ciblant spécifiquement la poche du myristoyl d'ABL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Informations au niveau international</b> | <p>En Europe, dans une indication superposable à l'indication de l'AMM, SCEMBLIX (asciminib) est pris en charge au Royaume-Uni, en Allemagne et en Autriche. La prise en charge est en cours en Belgique, Espagne, Italie et Pays-Bas.</p> <p>Aux Etats-Unis, la FDA a émis le 29 octobre 2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une approbation dans le cadre d'une procédure accélérée (« accelerate approval ») pour une indication superposable à celle de l'AMM de SCEMBLIX® : « <i>Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP), previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors (TKIs)</i> »,</li> <li>– Une AMM de plein droit (« NDA approval ») dans une indication non superposable à celle de l'AMM de SCEMBLIX® « <i>Treatment of adult patients with Ph+ CML in CP with the T315I mutation</i> ».</li> </ul> |
| <b>Evaluation par la Commission</b>         | <p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date de l'avis : 22 mars 2023.</li> </ul> <p>Contributions de parties prenantes : Non</p> <p>Expertise externe : Non</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\*Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.

## 2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

## 3. Synthèse des nouvelles données

### 3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT<sup>3</sup>.

### 3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

#### 3.2.1 Données issues du dernier rapport d'ATUn/AAC

SCEMBLIX (asciminib) a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn)/Autorisation d'accès compassionnel (AAC) dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) avec ou sans mutation T315I et des patients

<sup>3</sup> 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-precoce-de-la-specialite-scemblix](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-precoce-de-la-specialite-scemblix)

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. L'ATUn/AAC a été encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) autorisé le 30 juin 2021 et débuté le 04 août 2021.

Deux rapport d'ATUn/AAC sont disponibles :

- Un rapport couvrant la période du 4 août 2021 au 4 février 2022.
- Un rapport couvrant la période du 5 février 2022 au 27 juin 2022.

Les données recueillies en cumulé, couvrant donc la période du 4 août 2021 au 27 juin 2022, sont détaillées dans ce présent avis.

Au total, 202 patients ont été inclus et traités avec asciminib, dont 153 patients avec une instauration de traitement confirmée : 126 patients dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 15 dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I et 12 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 soixante-sept patients ont été inclus dont 79 avaient débuté l'asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 88 patients ont été inclus après la mise en place du PUT (patients post-PUT). Pour 126 patients, l'instauration du traitement par SCEMBLIX (asciminib) a pu être établie. Six patients sont absents de la base de données ayant servi aux analyses car aucune fiche n'a été reçue. Par conséquent, les résultats sont détaillés sur un total de 161 patients inclus, 158 patients traités et 120 patients exposés (dont 73 patients pré-PUT).

Au total, 5 patients ont définitivement arrêté le traitement : 2 patients sont décédés, 1 patient a eu un événement indésirable non lié à asciminib et est décédé, 1 patient a arrêté le traitement suite à la progression de sa maladie, et 1 patient a arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable suspecté d'être lié à asciminib. Les décès sont dû à une infection au COVID-19, une insuffisance cardiaque à la suite d'une complication post-chirurgicale et un sepsis.

A l'inclusion, 57,0 % patients traités pour lesquels l'information était disponible (90/158 patients) étaient des hommes. L'âge médian (min – max) à la demande d'accès était de 65,1 ans (21,6 – 92,5 ans) et 23,3 % patients (31/133) avaient 75 ans ou plus.

Le délai médian (min – max) entre le diagnostic et la mise sous traitement par asciminib était de 6,1 ans (0,1 - 31,6 ans).

A la demande d'accès au traitement :

- 35,5 % patients (44/124 patients) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %,
- 17,7 % (22/124 patients) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre ]1 % – 10 %],
- 23,4% (29/124 patients) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre ]0,1 % – 1 %] et,
- 23,4 % (29/124 patients) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur les 133 patients traités pour lesquels la donnée est renseignée, 83,5 % (111 patients) avaient une réponse hématologique complète et 44,4 % (59 patients) avaient une réponse cytogénétique complète, pour 30,8 % des patients (41 patients) la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée.

A l'instauration, tous les patients (137/137, 100,0 %) pour lesquels la donnée est renseignée avaient reçu au moins un ITK. La majorité des patients avaient reçu 3 (43/137, 31,4 %) ou 4 (44/137, 32,1 %) lignes de traitements avec un ITK. Les ITK les plus fréquemment reçus étaient l'imatinib en 1<sup>ère</sup> ligne pour 83,2 % patients (114/137 patients), le dasatinib en 2<sup>ème</sup> ligne pour 61,8 % patients (84/136

patients), en 3<sup>ème</sup> ligne, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib reçus de façon équivalente par 25,9 % (30/116), 27,6 % (32/116) et 26,7 % (31/116) patients respectivement, le bosutinib en 4<sup>ème</sup> ligne pour 47,9 % patients (35/73 patients) et le ponatinib en 5<sup>ème</sup> ligne pour 65,5 % patients (19/29 patients).

Les fiches de suivi disponibles permettent de documenter l'instauration du traitement par asciminib pour 70 patients pré-PUT et pour 47 patients post-PUT. La majorité des patients (103/110, 93,6 %) a débuté le traitement à la dose recommandée de 80 mg/jour et 6,4 % (7/110 patients) à la dose de 40 mg/jour. La dose d'instauration n'était pas renseignée pour 7 patients. La durée totale médiane (min - max) d'exposition au traitement était de 8,0 mois (0,2 - 28,5 mois). Une modification de dose a été observée pour 14,2 % des patients exposés au traitement (17/120 patients).

L'incidence cumulée des patients obtenant une réponse moléculaire majeure (RMM) et celle des patients obtenant une RM2<sup>4</sup> ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Pour éviter tout biais d'analyse, les patients pré-PUT ont été exclus de l'analyse ainsi que les patients qui étaient déjà en RMM (ou en RM2) lors de la demande d'accès au traitement. Ainsi, selon l'estimation de la courbe Kaplan Meier faite parmi 39 patients, l'incidence cumulée des patients en RMM à 3 mois depuis l'instauration du traitement était de 12,7 % (IC<sub>95%</sub> [3,8 % ; 27,1 %]) et de 40,5 % (IC<sub>95%</sub> [13,4 % ; 66,6 %]) à 6 mois.

Huit cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période cumulée, correspondant à 15 événements indésirables (EI) survenus chez 8 patients. Six EI grave a été signalé : un accident ischémique transitoire, une thrombocytopénie, une cytolysé hépatique, une insuffisance rénale, une augmentation de l'ALAT et une augmentation de l'ASAT. Sur les 9 autres EI signalés, 6 EI ont été rapportés comme inattendus : une douleur, une augmentation des lipases, 3 diminutions des plaquettes et une myalgie.

Aucun cas d'effet indésirable fatal n'a été rapporté.

### **3.2.2 Données issues du rapport de synthèse des données recueillies lors de l'accès précoce**

La HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM le 14/04/2022<sup>5</sup> pour SCEMBLIX (asciminib) 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. »

La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a débuté le 27/06/2022.

Le médicament SCEMBLIX (asciminib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 25/08/2022 dans l'indication : « 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 ».

À la suite de l'obtention de cette AMM, la HAS a octroyé une AAP post-AMM le 24/11/2022<sup>1</sup> dans une indication plus restreinte que l'indication de l'AMM, à savoir : « traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC

<sup>4</sup> Réponse moléculaire correspondant à un taux de transcrit BCR::ABL1 ≤ 1%.

<sup>5</sup> 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\\_3333291/fr/decision-n-2022-0127/dc/sem-du-14-avril-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-scemblx](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333291/fr/decision-n-2022-0127/dc/sem-du-14-avril-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-scemblx)

Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase sans mutation T315I et inéligibles au ponatinib ».

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD **sur la période du 27/06/2022 au 01/11/2022, soit environ 4 mois de suivi.**

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rappel de la population cible évaluée par la Commission</b>             | Au total, la population cible prévalente de patients éligibles à un traitement par SCEMBLIX (asciminib) peut être estimée entre 1 540 et 2 130 patients <sup>2</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Nombre de patients</b><br>– la fiche de demande d'accès a été complétée | 153 patients ont été inclus dans l'AP (pour 26 patients précédemment traités dans le cadre de l'AAC, aucune fiche de demande d'accès n'a été reçue) dont :<br>– 121 patients pré-AP, correspondant aux patients pour lesquels l'AP a été renouvelé pour la première fois dans le cadre du PUT sur la période du rapport ;<br>– 32 patients post-AP, correspondant aux patients pour lesquels l'AP a été accordé pour la première fois sur la période (patients inclus entre le 27 juin et le 1 <sup>er</sup> novembre 2022).                                                                                             |
| – la fiche d'initiation a été complétée                                    | 134 patients ont initié le traitement, dont 13 sur la période couverte par le rapport du 27/06/2022 au 01/11/2022.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| – au moins une fiche de suivi a été complétée                              | Une fiche de suivi a été reçue pour 21 patients, après la visite au mois 1.<br>Une fiche de suivi a été reçue pour 33 patients, après la visite au mois 6.<br>Une fiche de suivi a été reçue pour 26 patients, après la visite au mois 12.<br>Une fiche de suivi a été reçue pour 9 patients, après la visite au mois 18.<br>Une fiche de suivi a été reçue pour 3 patients, après la visite au mois 27.                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement</b>                 | La durée moyenne (ET) d'exposition au traitement était de 0,4 (0,7) mois pour les 9 patients exposés sur la période dont la donnée était renseignée, et de 10,1 (7,0) mois pour les 69 patients exposés en cumulé dont la donnée était renseignée.<br><br>Au total, 2 patients ont définitivement arrêté le traitement : décès après l'instauration du traitement, suite à un malaise avec perte de connaissance et chute traumatique ; et un patient dont la RMM n'a pas été atteinte sous asciminib (arrêt après 13,5 mois de traitement), et dont une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été indiquée. |

## Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

Données démographiques :

- âge (en années) en continu et en classes ([18-45[ / [45- 65[ ans / ≥65 ans et <75 ans / ≥75 ans),
- poids (kg),
- taille (cm),
- sexe (masculin / féminin) et sexe-ratio (nombre d'hommes / nombre de femmes).

Histoire de la maladie :

- âge au diagnostic (en années) en continu et en classes ([18-45[ / [45- 65[ ans / ≥65 ans et <75 ans / ≥75 ans),
- délai entre la date du diagnostic initial et la date de demande d'accès au traitement (en années),
- phase de la LMC au diagnostic (chronique / accélérée / blastique),
- taux du transcrit BCR-ABL1 (%) en continu, réponse moléculaire d'après le taux du transcrit BCR-ABL1 (>10 %, >1 %, ≤ 1 %, RMM [≤ 0,1 %], RM4 [≤ 0,01 %], RM4,5 [≤ 0,0032 %]),
- taux de transcrits BCR-ABL1 en classes (> 10 %, entre ≤ 10 % et > 1 %, entre ≤ 1 % et > 0,1 %, entre ≤ 0,1 % et > 0,01 %, entre ≤ 0,01 % et > 0,0032 % et ≤ 0,0032 %),
- réponse hématologique complètes (oui / non / non évaluée),
- réponse cytogénétique complètes (oui / non / non évaluée) : si non, type de réponse cytogénétique (Partielle [Ph+ 1 % à 35 %] / Mineure [Ph+ 36 % à 65 %] / Minime [Ph+ 66 % à 95 %] / Aucune [Ph+ > 95 %]).

Respect des critères d'éligibilité / non-éligibilité

Traitements antérieurs de la maladie :

- Nombre et pourcentage de patients ayant reçu au moins un ITK en traitement antérieur de la maladie et nombre d'ITK précédemment reçus,
- Proportion de patients ayant reçu au moins une fois imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib et/ou ponatinib,
- Nombre de lignes de traitement ITK précédemment reçues en continu (moyenne, écart type, médiane, interquartiles et minimum-maximum), et par catégories (2, 3, 4, 5,...),
- ITK reçus par ligne de traitement.

Bilan clinique avant instauration du traitement : ECG normal (oui/non)

Sur la période analysée, en cumulant les données pré-AP et post-AP, les caractéristiques des 127 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée (26 patients pour lesquels aucune fiche n'a été reçue) sont les suivantes : l'âge moyen était de 67,4 ans, 57,5 % étaient des hommes. Pour les 30 patients post-AP dont la donnée était renseignée, le poids médian était de 76,5 kg.

Quant à l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 7,1 ans. Tous les patients inclus, pour lesquels une fiche de demande d'accès au traitement était disponible, avaient reçu au moins trois ITK. Les ITK les plus fréquents ont été le dasatinib et l'imatinib, reçus au moins une fois par plus de 95 % des patients. Le ponatinib avait été reçu par 44,9 % des patients, le bosutinib par 73,2 % des patients et le nilotinib par 62,2 % des patients. La majorité des patients avaient reçu 3 (55/127, 43,3 %) ou 4 (51/127, 40,2 %) lignes de traitements antérieures avec un ITK.

À la demande d'accès au traitement, parmi les 115 patients avec une donnée disponible :

- 41 (35,7 %) patients avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %
- 20 (17,4 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre ]1 % – 10 %],
- 26 (22,6 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre ]0,1 % – 1 %] et
- 28 (24,3 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur les 123 patients pour lesquels la donnée était disponible, 101 patients (82,1 %) avaient une réponse hématologique complète à la demande d'accès au traitement et pour 1 patient la réponse hématologique n'avait pas été évaluée.

Une réponse cytogénétique complète a été observée chez 45,1 % des patients (55/122 ; 31 patients pour lesquels la donnée était manquante). La réponse cytogénétique n'a pas été évaluée pour 39 patients (32,0 %). Une réponse cytogénétique incomplète a été observée chez 5 patients pour lesquels la donnée a été renseignée (23 données manquantes) : 2 n'avaient aucune réponse (Ph+ > 95 %), 2 avaient une réponse mineure (Ph+ 36 % à 65 %) et 1 avait une réponse partielle (Ph+ 1 % à 35 %).

À la demande d'accès au traitement, parmi les patients pour lesquels la donnée était disponible (n=120 patients), 4 patients (3,3 %) avaient un ECG anormal.

Sur les 153 patients inclus dans l'AP, les critères d'éligibilité ont été complétés pour 32 patients dont 3 patients pré-AP et 29 patients post-AP (inclus sur la période). Au total, 18,8 % des patients (6/32) ont précédemment été traités par tous les ITK disponibles sur le marché et ont rechuté ou étaient réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation de leur médecin et 81,3 % des patients (26/32) ont précédemment été traités par au moins 3 ITK, le traitement par les ITK restants étant contre-indiqué.

Les prescripteurs étaient majoritairement des hématologues. Les autres prescripteurs étaient oncologues, onco-hématologues et interniste. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des CHU, CHG ou CLCC.

### Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- Nombre de patients ayant initié le traitement par asciminib,
- Posologie à l'instauration et à chaque visite de suivi,
- Durée d'exposition au traitement,
- Nombre de patients ayant eu au moins une modification de posologie, au moins une fois une diminution, au moins une fois une augmentation. Si augmentation de posologie, secondaire à une diminution antérieure (oui/non). Raisons de modifications.
- Nombre de patients ayant eu au moins une interruption temporaire de traitement,
- Nombre de patients ayant eu un arrêt définitif du traitement, durée de traitement avant l'arrêt et raisons d'arrêt du traitement.

Chez les patients dont la donnée était disponible (n=99 patients), la posologie de SCEMBLIX (asciminib) était de 80mg/jour pour 95,8 % des patients et de 40mg/jour pour 4,2 % des patients (dose réduite), soit les posologies de l'AMM.

Onze patients (11,1 %) ont eu une modification de traitement au cours du suivi. Parmi ces patients, la raison de cette modification fût l'apparition d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement pour 5 patients, un effet thérapeutique a été jugé non satisfaisant pour 1 patient et autre raison non reliée au traitement pour 2 patients.

### Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la survie globale et la durée jusqu'à arrêt du traitement, quelle que soit la cause. Les patients n'ayant pas de date d'instauration du traitement ont été exclus.

- ➔ La survie globale à 15 mois depuis l'instauration du traitement a été de 98,1 % ; (IC<sub>95%</sub> [87,1 % ; 99,7 %]).
- ➔ Le taux de patients toujours traités à 6 mois a été de 98,1 % (IC<sub>95%</sub> [87,1 % ; 99,7 %]) et de 93,4 % (IC<sub>95%</sub> [73,5 % ; 98,5 %]) à 15 mois.
- ➔ La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire MDASI-CML<sup>6</sup>.  
L'évaluation de la qualité de vie été mise en place à partir du 27 juin 2022, date du début de l'AP. Les questionnaires MDASI-CML ont été reçus pour 5 patients à la visite de première administration. Le score médian a été de 3,0 pour la gravité des symptômes (moyenne des scores des items 1 à 20) et de 3,2 pour l'impact des symptômes (moyenne des scores des items 21 à 26). Le questionnaire a été complété par 1 patient à la visite de suivi du Mois 2 avec un score moyen de la gravité des symptômes de 6,7 et un score moyen de l'impact des symptômes de 9,5.

---

<sup>6</sup> Le questionnaire MDASI-CML (*MD Anderson Symptom Inventory for Chronic Myeloid Leukemia*) évalue des scores de gravité des symptômes et d'impact des symptômes sur une échelle allant de 0 (absence de symptôme) à 10 (le pire qu'on puisse imaginer).

## Profil de tolérance

La tolérance présentée dans cet avis regroupe les événements indésirables et les signaux recueillis par le laboratoire durant la période de pré-AP et post-AP de SCEMBLIX (asciminib). Pour rappel, 153 patients ont été inclus dans l'AP (pour 26 patients précédemment traités dans le cadre de l'AAC, aucune fiche de demande d'accès n'a été reçue) dont :

- 121 patients pré-AP, correspondant aux patients pour lesquels l'AP a été renouvelé pour la première fois dans le cadre du PUT sur la période du rapport ;
- 32 patients post-AP, correspondant aux patients pour lesquels l'AP a été accordé pour la première fois sur la période (patients inclus entre le 27 juin et le 1er novembre 2022).

L'instauration du traitement été rapportée chez 134 patients, dont 13 sur la période couverte par le rapport du 27/06/2022 au 01/11/2022.

Seuls les EI rapportés comme étant suspectés d'être reliés à l'asciminib sont détaillés (effets indésirables, EI).

En cumulé, 16 effets indésirables, reliés au traitement par asciminib, ont été rapportés chez 10 patients, dont 6 patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave (EIG), correspondant à 10 EIG. Aucun cas d'évolution fatale, relié à asciminib, n'a été rapporté.

Sur les 16 EI rapportés, 7 étaient attendus selon la brochure investigateur (BI), dont 3 graves et 4 non-graves, et 9 EI étaient inattendus dont 7 graves et 2 non-graves :

- Les 7 EI graves inattendus étaient : un accident ischémique transitoire, une neutropénie de grade 2, un oedème angio-histaminique de la langue de grade 3, une augmentation de l'insuffisance rénale, troubles hépatiques, taux sanguins anormaux de gamma-glutamyl transférase, taux sanguins anormaux de phosphatase alcaline.
- Les 2 EI non graves inattendus étaient : « dyspepsie » et « anémie ».
- Les 3 EI graves attendus étaient : « pancréatite aiguë » et 2 cas de « thrombocytopénie ».
- Les 4 EI non graves attendus étaient : 2 cas de « lipase augmentée » et 2 cas avec un « nombre de plaquettes augmenté ».

Durant la période du rapport (post-AP ; 27/06/2022 – 01/11/2022), 10 EI ont été rapportés par 5 patients, dont 8 étaient graves. Aucun EI d'évolution fatale, relié au traitement par asciminib, n'a été rapporté.

Sur les 10 EI rapportés sur la période, 2 EI graves, étaient attendus selon la BI et 8 étaient inattendus dont 6 graves et 2 non-graves :

- Les 6 EI graves inattendus étaient : « neutropénie », « angioœdème », « insuffisance rénale », « insuffisance hépatique », « phosphatase alcaline sanguine anormale » et « gamma-glutamyl transférase anormale ».
- Les 2 EI non graves inattendus étaient : « dyspepsie » et « anémie ».
- Les 2 EI graves attendus étaient : « pancréatite aiguë » et « thrombocytopénie ».

## 4. Discussion

Sans objet.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SCEMBLIX (asciminib) dans l'indication concernée.

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 24/11/2022).

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

### 5.2 Absence de traitement approprié

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.

### 5.3 Impossibilité de différer la 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 lorsque les patients sont inéligibles au ponatinib, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

### 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée.

#### Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement 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 Philadelphie 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.

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.