

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

asciminib

**SCSEMBLIX 20 mg et 40 mg,**

comprimés pelliculés

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022

- Leucémie myéloïde chronique
- Secteurs : Ville et Hôpital

**L'essentiel**

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

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.

**Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique par rapport à bosutinib 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.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

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, les ITK indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement sont ceux de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération (imatinib, dasatinib, bosutinib, et nilotinib), le dasatinib n'étant remboursé en France qu'à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement<sup>11,12</sup>. 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<sup>10</sup> préconisent de privilégier les ITK de 2<sup>ème</sup> génération (dasatinib, bosutinib et nilotinib) chez les patients avec un score de risque intermédiaire ou élevé.

Les ITK autorisés en 1<sup>ère</sup> ligne peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne, le choix se basant sur les mêmes critères qu'en 1<sup>ère</sup> ligne, ainsi que sur la toxicité de l'ITK utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne et le statut mutationnel du patient. De plus, le ponatinib (un ITK de 3<sup>ème</sup> génération) peut également être utilisé à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement<sup>13</sup>.

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

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

### **Place du médicament**

**SCSEMBLIX (asciminib) est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+), sans mutation T315I et précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase. En l'absence de donnée comparative, la place de SCSEMBLIX (asciminib) par rapport au ponatinib, ne peut être déterminée.**

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	« SCEMBLIX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (voir rubrique 5.1 du RCP). »
<b>SMR</b>	IMPORTANT
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'asciminib par rapport au bosutinib chez des patients atteints de LMC-PC, ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement par ITK et en échec ou intolérants au dernier ITK reçu, sur le taux de réponse moléculaire majeure sans critère d'échec à 24 semaines et à 96 semaines,</li> <li>- des limites méthodologiques limitant l'interprétation de la quantité d'effet observé, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>• le biais de mesure compte tenu du schéma d'étude en ouvert et que les patients ayant arrêté leur traitement, pour toutes causes, étaient considérés comme des patients non répondeurs au critère de jugement principal,</li> <li>• du seuil des transcrits BCR-ABL de &gt;0,1% pour les patients intolérants au dernier ITK reçu, sans modification du critère de jugement principal pour ces patients,</li> </ul> </li> <li>- d'un profil de tolérance plus favorable que le bosutinib,</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,</li> <li>- de l'immaturation des données de survie globale,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que SCEMBLIX (asciminib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) par rapport au bosutinib chez les 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.</p>
<b>ISP</b>	SCEMBLIX (asciminib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	SCEMBLIX (asciminib) est un traitement de 3 <sup>ème</sup> ligne ou plus dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+), sans mutation T315I et précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase. En l'absence de donnée comparative, la place de SCEMBLIX (asciminib) par rapport au ponatinib, ne peut être déterminée.
<b>Population cible</b>	<p>Au total, la population cible incidente de patients éligibles à un traitement par SCEMBLIX (asciminib) peut être estimée entre 40 et 140 patients par an.</p> <p>La population cible prévalente de patients éligibles à un traitement par SCEMBLIX (asciminib) peut être estimée entre 1 540 et 2 130 patients.</p>

**Recommanda-  
tions**

Sans objet

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>6</b>
<b>2. Indication</b>	<b>6</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>6</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>8</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>10</b>
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>11</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>11</b>
7.1 Efficacité	12
7.2 Qualité de vie	24
7.3 Tolérance	24
7.4 Données d'utilisation	28
7.5 Résumé & discussion	30
7.6 Programme d'études	32
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>33</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>34</b>
9.1 Service Médical Rendu	34
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	35
9.3 Population cible	35
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>37</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>37</b>

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de SCEMBLIX (asciminib) 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 ». 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.

SCEMBLIX (asciminib) a obtenu l'AMM dans l'indication évaluée le 25 août 2022.

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).

Cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS le 14/04/2022, dans l'indication : « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

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

Cette spécialité a également fait l'objet d'ATU (autorisations temporaires d'utilisation) nominatives, octroyées par l'ANSM depuis le 25 juillet 2019 (et depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, via des autorisations d'accès compassionnel) dans l'indication suivante<sup>1</sup> :

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

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

## 2. 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 (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

## 3. Posologie

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

### Posologie

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

---

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

[...]

### **Durée du traitement**

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

### **Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables**

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

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

Effet indésirable	Modification posologique
Thrombopénie et/ou neutropénie	
PN < $1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes < $50 \times 10^9/l$	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN $\geq 1 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ .  En cas de résolution : Dans les 2 semaines : reprendre à la dose initiale. Après plus de 2 semaines : reprendre à dose réduite.  En cas de récurrence d'une thrombopénie sévère et/ou d'une neutropénie sévère, suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN $\geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ , puis reprendre à dose réduite.
Élévation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase	
Élévation > $2,0 \times$ LSN	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à < $1,5 \times$ 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 <sup>1</sup>	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

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

[...]

### **Mode d'administration**

Scemblix doit être pris par voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être cassés, écrasés ni mâchés. Les comprimés doivent être pris par voie orale en dehors des repas. La consommation d'aliments doit être évitée pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise d'asciminib (voir rubrique 5.2 du RCP). »

## 4. Besoin médical

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<sup>2</sup>.

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 ans<sup>3</sup>. 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 avancé<sup>4</sup>. Une étude, de faible effectif, suggère que le taux de survie est dégradé chez les patients traités en 3<sup>ème</sup> ligne et plus d'ITK, avec un taux à 22 % à 8 ans alors qu'il est de 83 % chez les patients en 1<sup>ère</sup> ligne<sup>5</sup>. Des taux de survie inférieurs à 47 % à 30 mois ont également été rapportés chez des patients en 3<sup>ème</sup> ligne<sup>6</sup>.

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 pronostic<sup>7</sup>.

Par ailleurs, la LMC est associée à une dégradation de la qualité de vie des patients, notamment due à la fatigue, à la baisse 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 avancées<sup>4</sup>.

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

---

<sup>2</sup> Orphanet. Leucémie myéloïde chronique. Disponible en ligne : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=521](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521)

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

<sup>4</sup> Trask PC et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia. Leuk Res 37(1): 9-13. 2013

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-16675_TASIGNA_PIC_EI%20p%C3%A9diatrie_Avis2_CT16675.pdf)

Selon les recommandations internationales<sup>8,9,10</sup>, les ITK indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement sont ceux de 1<sup>ère</sup> (imatinib) et de 2<sup>ème</sup> génération (dasatinib, bosutinib, et nilotinib), le dasatinib n'étant remboursé en France qu'à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement<sup>11,12</sup>. 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<sup>10</sup> préconisent de privilégier les ITK de 2<sup>ème</sup> génération (dasatinib, bosutinib et nilotinib) chez les patients avec un score de risque intermédiaire ou élevé.

Les ITK autorisés en 1<sup>ère</sup> ligne peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne, le choix se basant sur les mêmes critères qu'en 1<sup>ère</sup> ligne, ainsi que sur la toxicité de l'ITK utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne et le statut mutationnel du patient. De plus, le ponatinib (un ITK de 3<sup>ème</sup> génération) peut également être utilisé à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement<sup>13</sup>.

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

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

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.**

---

<sup>8</sup> 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

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

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

<sup>11</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/sprycel_18012012_retrait_ct10141.pdf)

<sup>12</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SPRYCEL, 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2883475/fr/sprycel-17102018-avis-ct16187](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883475/fr/sprycel-17102018-avis-ct16187)

<sup>13</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf)

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de SCEMBLIX (asciminib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 3<sup>ème</sup> ligne et plus chez les patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase.

### 5.1 Médicaments

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

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

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SCEMBLIX (asciminib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la FDA a émis le 29 octobre 2021 :

- Une approbation dans le cadre d'une procédure accélérée (« *accelerate approval* ») pour une indication superposable à celle de l'AMM de SCEMBLIX : « *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)* »,
- Une AMM de plein droit (« *NDA approval* ») dans une indication non superposable à celle de l'AMM de SCEMBLIX « *Treatment of adult patients with Ph+ CML in CP with the T315I mutation* ».

### → Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui (Pré-AMNOG)	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours	Celle de l'AMM
Belgique	En cours	Celle de l'AMM
Espagne	En cours	Celle de l'AMM
Italie	En cours	Celle de l'AMM

## 7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de SCEMBLIX (asciminib) repose 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. Les patients avec une mutation T315I ou V299L n'étaient pas admis à l'inclusion de l'étude.

- l'étude de phase I (CABL001X2101), de **recherche de dose**, non comparative 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+.

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

Des données issues du dernier rapport d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) sont également disponibles et seront décrits dans la section dédiée (7.4.1 Données issues de l'ATU).

## 7.1 Efficacité

### 7.1.1 Étude CABL001A2301 (ASSEMBL)

<b>Référence</b>	<b>Asciminib versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors<sup>14</sup></b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03106779
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer l'efficacité de l'asciminib à celle du bosutinib sur le critère de réponse moléculaire majeure (RMM) à 24 semaines, chez des patients 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.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, comparative versus bosutinib, en ouvert, en groupes parallèles.  La randomisation était stratifiée selon le statut cytogénétique à l'inclusion (réponse cytogénétique majeure/pas de réponse cytogénétique majeure).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus – dernier patient inclus) : 15/11/2017-04/12/2019

<sup>14</sup> Réa D et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021 Nov 25.

Référence	<b>Asciminib versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors<sup>14</sup></b>
	Date d'extraction de base pour l'analyse principale à 24 semaines : 25/05/2020 Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi à 48 semaines : 06/01/2021 Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi à 96 semaines : 06/10/2021
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patient adulte (≥ 18 ans),</li> <li>– Atteints d'une LMC-PC et ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement par ITK se fixant au site ATP (imatinib, nilotinib, dasatinib, radotinib ou ponatinib) et en échec ou intolérants au dernier ITK reçu. La définition de l'échec était celles des recommandations de l'ELN 2013<sup>15</sup>.</li> <li>– Seuil du ratio BCR::ABL1/ABL1 &gt;0,1% (amendement 3 du protocole<sup>15</sup>) chez les patients intolérants au dernier ITK reçu ; ≥ 1% dans les autres cas,</li> <li>– Fonctions hépatique et rénale normales,</li> <li>– Score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2,</li> <li>– Preuve d'un transcrit BCR::ABL1 majeur [e14a2 et/ou e13a2] lors de l'inclusion.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Présence de mutation T315I ou V299L avant l'inclusion,</b></li> <li>– Antécédent de phase accélérée ou de phase blastique de la LMC, avant rétablissement vers une seconde phase chronique,</li> <li>– Antécédent ou prévision au cours de l'étude d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH),</li> <li>– Présence d'anomalies cardiaques ou de la repolarisation cardiaque,</li> <li>– Affection médicale grave et/ou non contrôlée (par exemple, diabète non contrôlé, infection active ou non contrôlée, hypertension pulmonaire),</li> <li>– Antécédent de pancréatite aiguë ou antécédent de pancréatite chronique, maladie hépatique aiguë ou chronique, infections (y compris par le virus de l'immunodéficience humaine, de l'hépatite B chronique ou l'hépatite C chronique), altération de la fonction gastro-intestinale ou maladie gastro-intestinale et autres tumeurs malignes actives dans les 3 années précédant l'instauration,</li> <li>– Trouble hémorragique important congénital ou acquis non lié au cancer.</li> </ul>
Schéma de l'étude	<p>Figure 1. Schéma de l'étude ASCEMBL</p> <p>ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; ATP : adénosine triphosphate</p>

<sup>15</sup> Avant l'amendement 3 le seuil était défini à ≥1%. Cette modification a été réalisée afin d'assurer la bonne représentation des patients en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

<b>Référence</b>	<b>Asciminib versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors<sup>14</sup></b>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Groupe asciminib</b> : 80 mg d'asciminib en comprimé administré en deux prises de 40 mg par jour. La prise de l'asciminib devait être réalisée à jeun depuis au moins 2 heures avant la prise, et le patient devait rester à jeun au moins 1 heure après.</li> <li>– <b>Groupe bosutinib</b> : 500 mg de bosutinib en comprimé administré en une prise par jour. La prise du bosutinib devait être réalisée après le repas.</li> </ul> <p>L'intolérance ou l'échec du traitement à l'essai aboutissait à l'arrêt prématuré du traitement. Les patients entraient alors dans une phase de suivi à long terme d'une durée de 5 ans (à partir de la 1<sup>ère</sup> dose reçue par le dernier patient inclus dans l'étude, indépendamment du groupe dans lequel il a été randomisé), dont l'objectif était d'évaluer la survie et la progression de la maladie vers les phases accélérée et blastique. Les patients du groupe bosutinib en échec de traitement pouvaient réaliser un <i>switch</i> vers un traitement par asciminib administré jusqu'à la fin de la période de traitement de l'étude.</p> <p>Cette période de traitement était déterminée par l'une des méthodes de calcul suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une durée de 96 semaines à compter de la 1<sup>ère</sup> dose reçue par le dernier patient inclus dans l'étude,</li> <li>– ou une durée de 48 semaines à partir de la dernière initiation de traitement par asciminib réalisée par un patient initialement traité par bosutinib (<i>switch</i>).</li> </ul> <p>Des ajustements de dose et des interruptions temporaires du traitement étaient autorisés dans les 2 groupes en cas de survenue d'événements indésirables. A noter que seul 1 palier de réduction de dose était permis pour asciminib (20 mg 2 fois par jour) et 2 pour bosutinib (400 mg 1 fois par jour puis 300 mg 1 fois par jour).</p> <p><b>Traitements concomitants</b></p> <p>D'une manière générale, l'utilisation de traitements concomitants était autorisée. A noter que, l'administration d'anticancéreux n'était pas autorisée, sauf pour les traitements de cancers solides nouvellement diagnostiqués, si leur utilisation n'avait pas d'impact sur le niveau de maladie résiduelle minimale des patients pour la LMC.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Taux de réponse moléculaire majeure (RMM) à 24 semaines (Population FAS)</b></p> <p>Le critère de jugement principal était la RMM (taux BCR::ABL1 <math>\leq 0,1\%</math>) obtenue après 24 semaines de traitement sans qu'aucun critère d'échec du traitement n'ait été atteint. Les critères d'échec ont été basés sur les critères de l'ELN<sup>16</sup>.</p>

<sup>16</sup> Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood; 122(6):872-84

<b>Référence</b>	<b>Asciminib versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors<sup>14</sup></b>
	Les patients avec une réponse non évaluable (PCR non disponible <sup>17</sup> ) étaient considérés comme non répondeurs. Les patients ayant arrêté le traitement ont été considérés comme non répondeurs.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b>Critère de jugement clé hiérarchisé :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de réponse moléculaire majeure (RMM) à 96 semaines sans aucun critère d'échec thérapeutique (Population FAS).</li> </ul> <p><b>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de réponse cytogénétique complète (RCyC) (0% de cellules Ph+ en métaphase dans la moelle osseuse), partielle (&gt;0-35%), majeure (0-35%), mineure (&gt;35-65%), minimale (&gt;65-95%), ou absente (&gt;95-100%) au cours du temps (à 24, 48 et 96 semaines).</li> <li>– Conformément au protocole, une ponction de moelle osseuse pour les analyses cytogénétiques a été réalisée tant que les patients n'avaient pas atteint une RMM. Par conséquent, dans le cas où aucune ponction de moelle osseuse n'était réalisée mais que le patient était en RMM à un moment donné dans l'étude, le patient était considéré comme ayant atteint une RCyC,</li> <li>– Taux de RMM au cours du temps,</li> <li>– Délai avant obtention d'une RMM et durée de celle-ci,</li> <li>– Délai avant obtention d'une réponse cytogénétique complète (RCyC) et durée de celle-ci,</li> <li>– Délai avant échec de traitement,</li> <li>– Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la randomisation et la survenue de la 1<sup>ère</sup> progression documentée de la maladie vers une phase accélérée ou blastique, ou le décès quelle qu'en soit la cause (y compris les progressions et les décès observés au cours de la période de suivi de la survie),</li> <li>– Survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause (y compris pendant la période de suivi de la survie),</li> </ul> <p><b>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse des critères d'efficacité à 96 semaines dans la sous-population des patients ayant effectué un <i>switch</i> depuis un traitement par bosutinib vers un traitement par asciminib, en accord avec le protocole de l'étude,</li> <li>– Analyse des données de qualité de vie à partir des questionnaires MDASI-CML (M.D. Anderson Symptom Inventory-Chronic Myeloid Leukemia), EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimension 5-Level), WPAI-CML (Work Productivity and Activity Impairment-Chronic Myeloid Leukemia) et PGIC (Patient Global Impression of Change).</li> </ul>

<sup>17</sup> L'évaluation des taux de transcrits BCR::ABL1 était réalisée par PCR dans un laboratoire centralisé. Le niveau de réduction (en log) du ratio de transcrits BCR::ABL1/ABL1 était calculé selon l'échelle internationale [IS]. Si la PCR de la semaine 24 n'était pas disponible, mais que celles de la semaine 16 et 36 atteignaient une RMM, les patients étaient considérés comme répondeurs

<b>Référence</b>	<b>Asciminib versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors<sup>14</sup></b>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 20 % (soit un odds ratio de 3,05) sur le critère de jugement principal de l'étude (taux de RMM à 24 semaines) entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle (bosutinib) étant de 15 % et celle dans le groupe traité (asciminib) de 35 %, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 222 patients (soit 148 patients dans le groupe asciminib et 74 patients dans le groupe bosutinib) pour tester l'hypothèse nulle selon laquelle le taux de RMM à 24 semaines serait identique dans les deux groupes de traitement.</p> <p>Le taux de RMM à 24 semaines de 15% estimé pour le bosutinib est basé sur des études antérieures évaluant ce traitement chez des patients ayant été traités avec au moins deux ITK<sup>18</sup>.</p> <p>Si le critère de jugement principal est statistiquement significatif lors de l'analyse principale, le critère de jugement secondaire clé (taux de RMM à 96 semaines) devra être testé, avec un risque alpha bilatéral global contrôlé à 5% du fait d'une procédure d'ajustement à la multiplicité des tests (le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire clé étant hiérarchisés).</p> <p>Pour le taux de RMM à 96 semaines, avec une valeur attendue dans le groupe bosutinib de 30% et un risque alpha bilatéral à 5%, la taille de l'échantillon devrait permettre de détecter une différence absolue d'au moins 23% (soit un taux de RMM à 96 semaines avec l'asciminib d'au moins 53%) pour une puissance de 90%, et d'au moins 20% (c'est-à-dire un taux de RMM à 96 semaines avec l'asciminib d'au moins 50%) pour une puissance de 80%.</p> <p>Un maximum de 66 patients (soit environ 30% de la population globale attendue dans l'étude) intolérants au dernier ITK reçu et avec un ratio BCR::ABL1 &lt;1% devaient être recrutés pour s'assurer que la population de patients en 3<sup>ème</sup> ligne soit correctement représentée.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Analyse des critères de jugement</b></p> <p><b>Le critère de jugement principal était la RMM à 24 semaines.</b></p> <p>La RMM était considérée comme une variable binaire avec, soit l'atteinte d'une RMM : patients répondeurs, soit la non-atteinte d'une RMM ou une réponse non évaluable (PCR non disponible) : patients non répondeurs. <b>Les patients arrêtant le traitement (c'est-à-dire ayant effectué une visite de fin de traitement) avant 24 semaines pour une raison quelconque et les patients en échec de traitement (selon la définition du protocole) avant 24 semaines, étaient considérés comme n'ayant pas atteint la RMM à 24 semaines.</b></p> <p>Le test du chi<sup>2</sup> de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié sur le facteur de stratification de la randomisation (réponse cytogénétique majeure [RCyM] versus absence de RCyM lors de l'inclusion), a été utilisé pour comparer le taux de</p>

<sup>18</sup> Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood. 2012 Apr 12;119(15):3403-12.

Référence	<b>Asciminib versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors<sup>14</sup></b>
	<p>RMM entre les deux groupes de traitement, avec un risque alpha bilatéral à 5%.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le taux de RMM à 24 semaines était présenté pour chaque groupe avec son intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>) calculé à l'aide d'une méthode de Clopper-Pearson,</li> <li>– La différence entre les groupes sur le taux de RMM et son IC<sub>95%</sub> ont été calculés en utilisant la méthode de Mantel-Haenszel.</li> </ul> <p><b>Le critère de jugement principal était la RMM à 96 semaines</b></p> <p>L'inflation du risque <math>\alpha</math> due à la multiplicité des tests pour le critère de jugement secondaire a été gérée par une procédure d'analyse hiérarchisée (« gate-keeping procedure ») : le critère de jugement secondaire clé était testé statistiquement (alpha 5%) uniquement si la différence entre les groupes asciminib et bosutinib avait pu être démontrée sur le critère de jugement principal. La méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement secondaire clé est identique à celle utilisée pour le critère de jugement principal.</p> <p><b>Analyses de sensibilité et en sous-groupes</b></p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère de RMM à 24 semaines en faisant varier les règles d'imputation en cas d'évaluations PCR manquantes, ou en utilisant la stratification selon les données des CRF.</p> <p>Enfin, des analyses en sous-groupes pouvaient être réalisées de manière exploratoire si l'analyse du critère de jugement principal sur la population FAS était statistiquement significative.</p> <p><b>Méthode d'analyse statistique pour les critères de jugement secondaires d'efficacité non hiérarchisés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>RMM et RCyC au cours du temps</i></li> </ul> <p>Les analyses de ces critères ont été réalisées selon la même méthode que celle du critère de jugement principal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Réponse cytogénétique au cours du temps</i></li> </ul> <p>Des statistiques descriptives ont été utilisées pour ce critère de jugement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Délai de réponse</i></li> </ul> <p>Les variables de délai de réponse ont été analysées avec des statistiques descriptives et par la méthode de Kaplan-Meier.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Durée de réponse</i></li> </ul> <p>La durée de réponse (RMM et RCyC) a été analysée par la méthode de Kaplan-Meier.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Survie sans progression, survie globale et délai avant échec du traitement</i></li> </ul> <p>La SSP, la SG et le délai avant échec du traitement ont été analysés avec une méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les groupes de traitement ont été réalisées à l'aide d'un test de log-rank stratifié sur le facteur de stratification de la randomisation. Les hazard ratio (HR) ont été calculés avec leurs IC<sub>95%</sub> à partir d'un modèle de Cox stratifié.</p>

Référence	<b>Asciminib versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors<sup>14</sup></b>
	<p><b>Analyse des patients ayant réalisé un <i>switch</i> entre le groupe bosutinib et le groupe asciminib</b></p> <p>Les patients du groupe bosutinib en échec de traitement pouvaient réaliser un <i>switch</i> vers un traitement par asciminib administré jusqu'à la fin de la période de traitement de l'étude. Les patients ayant <i>switché</i> étaient considérés comme non-répondeurs, et leurs données d'efficacité étaient analysées de manière séparée à 96 semaines en tant que critère de jugement exploratoire.</p> <p><b>Population d'analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Population FAS</b> (Full Analysis Set) : comprenant l'ensemble des patients ayant été randomisés dans l'étude. Les patients étaient analysés en intention de traité (ITT) selon le traitement pour lequel ils avaient été randomisés,</li> <li>– <b>Population des répondeurs RMM</b> : sous-population de la population FAS incluant les patients ayant obtenu une RMM au cours du traitement. Cette sous-population est utilisée pour l'analyse du délai avant obtention d'une RMM et durée de celle-ci,</li> <li>– <b>Population d'analyse de la RCyC</b> : sous-population de la population FAS incluant les patients n'ayant pas de RCyC à l'inclusion. Cette sous-population est utilisée pour l'analyse du taux de RCyC à une visite donnée et jusqu'à une visite donnée,</li> <li>– <b>Population des répondeurs RCyC</b> : sous-population de la population FAS incluant les patients n'ayant pas de RCyC à l'inclusion et ayant obtenu une RCyC au cours du traitement. Cette sous-population est utilisée pour l'analyse du délai avant obtention d'une RCyC et durée de celle-ci,</li> <li>– <b>Population Switch</b> : sous-population de la population FAS incluant les patients randomisés dans le groupe bosutinib ayant initié par la suite un traitement par asciminib.</li> </ul> <p><b>Principaux amendements au protocole</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Amendement 3 du 14/12/2018</b> : modification du critère d'inclusion relatif au seuil BCR::ABL1 initialement prévu à <math>\geq 1\%</math>, et réduit à <math>&gt;0,1\%</math> pour les patients intolérants au dernier ITK reçu ; possibilité aux patients en échec du bosutinib d'initier un traitement par asciminib en cours d'étude si les investigateurs considéraient que cette option de traitement était dans l'intérêt du patient.</li> </ul>

## Résultats :

L'analyse principale est constituée des données issues de l'extraction du 25/05/2020.

L'extraction de base du 06/10/2021 constituait l'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé clé à 96 semaines.

## → Effectifs

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

**A la date de l'extraction de base du 25/05/2020**, la durée médiane (min-max) de suivi des patients de la population FAS était de 14,9 mois (5,7 – 30,3 mois).

**A la date de l'extraction de base du 06/10/2021**, la durée médiane (min-max) de suivi des patients de la population FAS était de 31,3 mois (22,1 – 46,7 mois).

## → Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian (min-max) des patients était de 52 ans (19-83 ans) et 51,5 % des patients étaient des femmes. Un score ECOG de 0 ou 1 a été observé chez 98,7 % des patients.

L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic était de 3,8 ans (1-28 ans) dans le groupe asciminib, et de 5,1 ans (1-21 ans) dans le groupe bosutinib. Les pourcentages médians de blastes, de promyélocytes et de métaphase Ph<sup>+</sup> était similaires entre les deux groupes. Les pourcentages de patients présentant une réponse cytogénétique majeure à l'inclusion étaient également similaires (28,0 % dans le groupe asciminib versus 27,6 % dans le groupe bosutinib). A noter néanmoins que le pourcentage de patients avec une donnée manquante sur ce paramètre était deux fois plus élevé dans le groupe asciminib (22,3 %) que dans le groupe bosutinib (11,8 %). Par ailleurs, les pourcentages de patients avec un taux de transcrit BCR::ABL1 entre 1 et 10%, et >10% étaient globalement similaires entre les groupes. A noter que les 9,6 % des patients du groupe asciminib et 5,3 % des patients du groupe bosutinib avaient un taux de transcrit BCR::ABL1 >0,1% à ≤1% à l'inclusion. De même, les pourcentages de patients ayant une mutation du gène BCR::ABL1 (autre que T315I ou V299L), ou présentant plusieurs mutations étaient similaires dans les deux groupes.

Les ITK les plus utilisés dans les lignes précédentes chez les patients du groupe asciminib étaient le dasatinib (83,4 %), l'imatinib (82,8 %) et le nilotinib (66,2 %). Des pourcentages plus faibles de patients ont reçu du nilotinib et du ponatinib dans le groupe asciminib que dans le groupe bosutinib (66,2% contre 73,7 % et 14,6 % contre 23,7 %). La majorité des patients avaient arrêté leur dernier ITK reçu pour manque d'efficacité, avec un pourcentage un peu plus faible de patients dans le groupe asciminib (60,5 %) par rapport au groupe bosutinib (71,1 %). Concernant l'arrêt du dernier ITK reçu pour intolérance, les pourcentages étaient respectivement de 37,6 % et 28,9 % dans les groupes asciminib et bosutinib. Dans le groupe asciminib, 52,2 % des patients ont reçu l'asciminib en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement et 47,8 % en ≥ 4<sup>ème</sup> ligne *versus* 39,5 % ont reçu le bosutinib en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement et 60,5 % en ≥ 4<sup>ème</sup> ligne.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - Étude ASCEMBL (population FAS)

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	Total N=233
Age, années			
Médian (Min-Max)	52,0 (24-83)	52,0 (19-77)	52,0 (19-83)
< 65 ans, n (%)	128 (81,5)	61 (80,3)	189 (81,1)
≥ 65 ans, n (%)	29 (18,5)	15 (19,7)	44 (18,9)
≥ 75 ans, n (%)	4 (2,5)	2 (2,6)	6 (2,6)
Sexe, n (%)			
Femmes	75 (47,8)	45 (59,2)	120 (51,5)
Hommes	82 (52,2)	31 (40,8)	113 (48,5)
Indice de masse corporelle, kg/m <sup>2</sup>			

<b>Médiane (Min-Max)</b>	26,7 (18-74)	25,8 (18-68)	26,3 (18-74)
<b>Score ECOG, n (%)</b>			
<b>0</b>	126 (80,3)	62 (81,6)	188 (80,7)
<b>1</b>	28 (17,8)	14 (18,4)	42 (18,0)
<b>2</b>	2 (1,3)	0	2 (0,9)
<b>Inconnu</b>	1 (0,6)	0	1 (0,4)
<b>Ancienneté du diagnostic initial, années</b>			
<b>Médiane (Min-Max)</b>	3,8 (1-28)	5,1 (1-21)	4,2 (1-28)
<b>Atteinte extramédullaire, n (%)</b>			
<b>Proportion de patients avec atteinte extramédullaire</b>	8 (5,1)	4 (5,3)	12 (5,2)
<b>Au niveau de la rate</b>	8 (5,1)	4 (5,3)	12 (5,2)
<b>Au niveau du foie</b>	1 (0,6)	1 (1,3)	2 (0,9)
<b>Aspiration de moelle osseuse</b>			
Blastes (en %) dans la moelle osseuse			
<b>n évaluable</b>	139	69	208
<b>Médiane (Min-Max)</b>	1,00 (0,0-11,0)	1,00 (0,0-14,8)	-
Promyélocytes (en %) dans la moelle osseuse			
<b>n évaluable</b>	134	68	202
<b>Médiane (Min-Max)</b>	2,00 (0,0-26,0)	2,00 (0,0-11,0)	-
Cellules Ph+ en métaphases (en %) dans la moelle osseuse			
<b>n évaluable</b>	122	67	189
<b>Médiane (Min-Max)</b>	75,00 (0,0-100,0)	85,00 (0,0-100,0)	-
Patients présentant une réponse cytogénétique majeure, n (%)			
<b>Oui</b>	44 (28,0)	21 (27,6)	65 (27,9)
<b>Non</b>	78 (49,7)	46 (60,5)	124 (53,2)
<b>Donnée manquante</b>	35 (22,3)	9 (11,8)	44 (18,9)
<b>Gène BCR::ABL1, n (%)</b>			
Taux de transcrits BCR::ABL1 à l'inclusion			
<b>&gt;0,1% à ≤1%<sup>1</sup></b>	15 (9,6)	4 (5,3)	19 (8,1)
<b>&gt;1% à ≤10%</b>	45 (28,7)	23 (30,3)	68 (29,2)
<b>&gt;10%</b>	97 (61,8)	49 (64,5)	146 (62,7)
<b>Proportion de patients avec une mutation du gène BCR::ABL1</b>	20 (12,7)	10 (13,2)	30 (12,9)
<b>Proportion de patients avec plusieurs mutations du gène BCR::ABL1</b>	3 (1,9)	0	3 (1,3)
<b>Traitements précédents, n (%)</b>			
ITK précédemment reçus			
<b>Dasatinib</b>	131 (83,4)	65 (85,5)	196 (84,1)
<b>Imatinib</b>	130 (82,8)	63 (82,9)	193 (82,8)
<b>Nilotinib</b>	104 (66,2)	56 (73,7)	160 (68,7)

<b>Ponatinib</b>	23 (14,6)	18 (23,7)	41 (17,6)
<b>Radotinib</b>	4 (2,5)	2 (2,6)	9 (3,9)
<b>Autre</b>	5 (3,2)	4 (5,3)	6 (2,6)
Nombre de ligne de traitement par ITK précédemment reçu			
<b>2</b>	82 (52,2)	30 (39,5)	112 (48,1)
<b>3</b>	44 (28,0)	29 (38,2)	73 (31,3)
<b>4</b>	24 (15,3)	10 (13,2)	34 (14,6)
<b>≥ 5</b>	7 (4,5)	7 (9,2)	14 (6,0)
Motif d'arrêt du dernier ITK			
<b>Manque d'efficacité</b>	95 (60,5)	54 (71,1)	149 (63,9)
<b>Manque de tolérance</b>	59 (37,6)	22 (28,9)	81 (34,8)
<b>Autre</b>	3 (1,9)	0	3 (1,3)

<sup>1</sup> Tous les patients avec un taux de transcrits BCR::ABL1 < 1% à l'inclusion étaient intolérants au dernier TKI utilisé, sauf un patient dans le groupe asciminib (qui avait une déviation au protocole).

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; NA : non applicable.

### → Critères de jugement principal : taux de réponse moléculaire majeure (RMM) à 24 semaines - population FAS

Lors de l'analyse principale (25/05/2020), avec une durée médiane (min-max) de suivi de 14,9 mois (5,7 – 30,3 mois), le taux de RMM à 24 semaines sans critère d'échec 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<sub>95%</sub> : 2,19 – 22,3]<sup>19</sup> entre les deux groupes a été en faveur du traitement par asciminib (p = 0,029).

Tableau 3. Taux de réponse moléculaire majeure à 24 semaines – population FAS

	<b>Asciminib N=157</b>	<b>Bosutinib N=76</b>
<b>Patients répondeurs<sup>a</sup>, n (%)<sup>b</sup></b>	40 (25,5)	10 (13,2)
<b>[IC<sub>95%</sub>]</b>	[18,9 ; 33,0]	[6,5 ; 22,9]
<b>Différence entre les groupes, % [IC<sub>95%</sub>] ; p<sup>c</sup></b>	<b>12,2 ; [2,2 ; 22,3] ; p=0,029</b>	
<b>Non répondeurs, n (%)</b>	117 (74,5)	66 (86,8)
<b>– RMM non atteinte, n (%)</b>	81 (51,6)	37 (48,7)
<b>– Arrêt de traitement, n (%)</b>	23 (14,6)	22 (28,9)
<b>– Autres raisons, n (%)</b>	13 (8,3)	10 (13,2)
• <b>Données de RMM manquantes, patients en cours de traitement sans échec</b>	4 (2,5)	4 (5,3)
• <b>Données de RMM manquantes, patients en cours de traitement avec échec</b>	9 (5,7)	3 (3,9)

<sup>a</sup> La RMM obtenue après 24 semaines de traitement sans répondre à aucun critère d'échec thérapeutique avant 24 semaines

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

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

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

A noter qu'au total 37,6 % des patients dans le groupe asciminib (59/157 patients) et 71,1% des patients dans le groupe bosutinib (54/76 patients) ont arrêté le traitement. La raison majoritaire de ces arrêts de traitement était le manque d'efficacité. Parmi les 24 patients qui ont arrêté le bosutinib pour manque d'efficacité, 22 sont passés au traitement par l'asciminib, soit 29 % des patients du groupe bosutinib.

Les résultats des analyses en sous-groupe ont été concordants avec ceux de l'analyse principale.

### → Critère de jugement secondaire clé hiérarchisé : taux de RMM à 96 semaines – population FAS

Lors de l'analyse du 06/10/2021, la durée médiane (min-max) de suivi était de 31,3 mois (22,1 – 46,7 mois).

A 96 semaines, le taux de RMM sans critère d'échec a été de 37,6% (59/157 patients) dans le groupe asciminib, *versus* 15,9 % (12/76 patients) dans le groupe bosutinib. La différence de +21,7% [IC<sub>95%</sub> : 10,5 - 33,0] entre les deux groupes a été statistiquement significative (p=0,001).

Tableau 4. Taux de réponse moléculaire majeure à 96 semaines – population FAS

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Patients répondeurs, n (%) [IC <sub>95%</sub> ]*	59 (37,58) [29,99 ; 45,65]	12 (15,79) [8,43 ; 25,96]
Différence entre les groupes, % [IC <sub>95%</sub> ] ; p**	21,74 ; [10,63 ; 32,95] ; p=0,001	
Non répondeurs, n (%)	98 (62,42)	64 (84,21)
– RMM non atteinte, n (%)	20 (12,74)	6 (7,89)
– Arrêt de traitement, n (%)	69 (43,94)	57 (75,0)
– Autres raisons, n (%)	9 (5,73)	1 (1,32)
• Données de RMM manquantes	1 (0,6)	0
• Données de RMM non évaluables***	8 (5,1)	1 (1,3)

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

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

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

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

Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale en population FAS, la différence entre les groupes variant entre +21,0 % et +21,7 %, en faveur d'asciminib, lors de ces analyses.

Les analyses en sous-groupe étaient concordantes avec celles de l'analyse dans la population FAS.

## → Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Cette analyse réalisée le 06/10/2021 a suggéré :

- Un **délai médian** (min – max) **avant obtention d'une RMM** de 16,1 semaines (4 – 132 semaines) dans le groupe asciminib et de 24,0 semaines (7 – 96 semaines) dans le groupe bosutinib.
- Un **pourcentage de patients ayant maintenu cette réponse** pendant au moins 72 semaines de 96,7 % (IC<sub>95%</sub> [87,4 -99,2]) dans le groupe asciminib et de 92,9 % (IC<sub>95%</sub> [59,1 -99,0]) dans le groupe bosutinib.
- Un **taux de RCyC** à la semaine 24 de 40,8 % dans le groupe asciminib et de 24,2 % dans le groupe bosutinib. A la semaine 96, le taux de RCyC était de 39,8 % dans le groupe asciminib et de 16,1 % dans le groupe bosutinib.
- Un **délai médian avant obtention d'une RCyC** similaire entre les deux groupes (24,3 semaines dans les deux groupes).
- Un **délai médian avant l'échec du traitement** de 2 ans dans le groupe asciminib et de 6 mois dans le groupe bosutinib.
- Des données de **survie sans progression** immatures : 5,7 % des patients (9 patients) du groupe asciminib et 6,6 % des patients (5 patients) du groupe bosutinib avaient eu un événement de progression.
- Des données de **survie globale** immatures : 3,2 % des patients du groupe asciminib (5 patients) et 2,6 % des patients (2 patients) du groupe bosutinib étaient décédés.

Il convient de préciser que parmi les patients ayant arrêté le traitement, 31,2 % (n = 49) des patients du groupe asciminib et 50,0 % (n = 38) des patients du groupe bosutinib ont reçu au moins une modification de traitement contre la LMC, ces traitements sont détaillés dans le Tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5. Principaux traitements ultérieurs – population FAS

	Asciminib N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)
<b>Total</b>	49 (31,2)	38 (50,0)
Ponatinib	20 (12,7)	17 (22,4)
Bosutinib	10 (6,4)	5 (6,6)
Fludarabine	10 (6,4)	4 (5,3)
Hydroxycarbamide	9 (5,7)	5 (6,6)
Busulfan	8 (5,1)	3 (3,9)
Imatinib	8 (5,1)	2 (2,6)
Dasatinib	5 (3,2)	8 (10,5)
Cyclophosphamide	3 (1,9)	2 (2,6)
Nilotinib	3 (1,9)	4 (5,3)
Cytarabine	2 (1,3)	0
Asciminib	1 (0,6)	9 (11,8)

## 7.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au travers des questionnaires MDASI-CML, WPAI-CML, PGIC et EQ5D-5L. En raison des limites méthodologiques identifiées (résultats issus de critères de jugement exploratoires, absence de gestion de l'inflation du risque  $\alpha$ , étude réalisée en ouvert), aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère. Les résultats ne seront par conséquent pas présentés.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Étude de phase III CABL001A2301 (ASCEMBL)

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

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 grades  $\geq 3$ ) plus élevé dans le groupe bosutinib (56,4 % *versus* 68,4 %). Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents dans le groupe asciminib ont été les thrombopénies (17,9 %), les neutropénies (15,4 %) et l'hypertension artérielle (6,4 %).

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

Au total, 7 décès ont été rapportés, dont 5 décès dans le groupe asciminib (3,2 %) et 2 (2,6 %) dans le groupe bosutinib. Il s'agissait d'une thrombose d'une artère mésentérique, d'un trouble cérébral<sup>20</sup>, d'un accident vasculaire cérébral ischémique, de 2 décès liés à l'évolution de la LMC dans le groupe asciminib, et de 2 chocs septiques dans le groupe bosutinib. Seul un décès survenu dans le groupe bosutinib a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été moins fréquents dans le groupe asciminib comparé au groupe bosutinib (7,7 % *versus* 26,3 %). Les EI les plus fréquents étaient les augmentations des lipases (3 patients), les thrombopénies (3 patients), les neutropénies (2 patients), les diminutions du taux de plaquettes (2 patients) et les diminutions du taux de neutrophiles (2 patients) dans le groupe asciminib. Dans le groupe bosutinib, il s'agissait des augmentations des ALAT (2 patients) et des ASAT (4 patients), des neutropénies (3 patients), des épanchements pleuraux (3 patients), des diarrhées (2 patients) et des augmentations des ASAT (2 patients).

Les EI d'intérêt particulier de l'analyse à 96 semaines sont décrits dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Événements indésirables d'intérêt particulier (analyse à la 96 semaines) - population de tolérance

	Asciminib N=156 n (%)			Bosutinib N=76 n (%)		
	Tous grades	Grade 3	Grade $\geq 4$	Tous grades	Grade 3	Grade $\geq 4$
Myélosuppression	60 (38,5)	17 (10,9)	25 (16,0)	28 (36,8)	14 (18,4)	4 (5,3)
Toxicité gastro-intestinale	52 (33,3)	4 (2,6)	0	60 (78,9)	9 (11,8)	0

<sup>20</sup> Le patient du groupe asciminib qui est décédé en raison d'un trouble cérébral pendant la période de suivi avait fait un infarctus cérébral sous asciminib et a interrompu le traitement en raison d'un trouble cérébral.

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

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de SCEMBLIX (asciminib) (version 1.2 ; 15/06/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pancréatite aiguë (y compris l'augmentation isolées des enzymes pancréatiques)</li> <li>– Myélosuppression</li> <li>– Allongement de l'intervalle QTc</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hépatotoxicité</li> <li>– Réaction de l'hépatite B</li> <li>– Toxicité sur la reproduction</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sécurité à long terme</li> <li>– Utilisation chez des patients atteints d'insuffisance rénale</li> <li>– Utilisation chez des patients atteints d'insuffisance hépatique</li> </ul>

### 7.3.3 Données issues du 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 %), thrombocytopénie (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 grades ≥ 3 les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) chez les patients recevant de l'asciminib étaient les suivants : thrombocytopénie (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 %), thrombocytopénie (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 7) 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 7. 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 <sup>1</sup>
	Fréquent	Infection des voies respiratoires inférieures <sup>2</sup> , grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie <sup>3</sup> , neutropénie <sup>4</sup> , anémie <sup>5</sup>
	Peu fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Dyslipidémie <sup>6</sup>
	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 <sup>7</sup>
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux
	Fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, douleur thoracique non cardiaque
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Enzymes pancréatiques augmentées <sup>8</sup> , vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominales <sup>9</sup>
	Fréquent	Pancréatite <sup>10</sup>
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Enzymes hépatiques augmentées <sup>11</sup>
	Fréquent	Bilirubine sanguine augmentée <sup>12</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée <sup>13</sup>
	Fréquent	Urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur musculosquelettiques <sup>14</sup> , arthralgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue <sup>15</sup> , prurit
	Fréquent	Fièvre <sup>16</sup> , œdème <sup>17</sup>
Investigations	Fréquent	Créatine phosphokinase sanguine augmentée
	Peu fréquent	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

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

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

<sup>3</sup> « Thrombocytopénie » inclut : thrombocytopénie et numération plaquettaire diminuée.

<sup>4</sup> « Neutropénie » inclut : neutropénie et numération des neutrophiles diminués.

<sup>5</sup> « Anémie » inclut : anémie, hémoglobine diminuée et anémie normocytaire.

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

<sup>7</sup> « Hypertension » inclut : hypertension et pression artérielle augmentée.

<sup>8</sup> « Enzymes pancréatiques augmentées » inclut : lipase augmentée, amylase augmentée et hyperlipasémie.

<sup>9</sup> « Douleur abdominale » inclut : douleur abdominale et douleur abdominale haute.

<sup>10</sup> « Pancréatite » inclut : pancréatite et pancréatite aiguë.

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

<sup>12</sup> « Bilirubine sanguine augmentée » inclut : bilirubine sanguine augmentée, bilirubine conjuguée augmentée et hyperbilirubinémie.

<sup>13</sup> « Éruption cutanée » inclut : éruption cutanée et éruption maculopapuleuse.

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

<sup>15</sup> « Fatigue » inclut : fatigue et asthénie.

<sup>16</sup> « Fièvre » inclut : fièvre et température augmentée.

<sup>17</sup> « Œdème » inclut : œdème et œdème périphérique.

## Description d'effets indésirables sélectionnés

### **Myélosuppression**

Une thrombocytopénie est survenue chez 27,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grades 3 et 4 rapportées respectivement chez 6,7 % et 11,8 % des patients. Chez les patients présentant une thrombocytopénie de grade  $\geq 3$ , le délai médian de survenue du premier épisode 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 thrombocytopénie, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 12,6 % des patients en raison de cet effet indésirable.

Une neutropénie est survenue chez 19,4 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grades 3 et 4 rapportées respectivement chez 7,3 % et 8,4 % des patients. Chez les patients présentant une neutropénie de grades  $\geq 3$ , 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  $\geq 3$ , 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 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 grades 3 et 4 rapportées respectivement chez 8,4 % et 0,3 % des patients. Chez les patients présentant une hypertension de grade  $\geq 3$ , 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 d'hypophosphatémie est survenue chez 17,9 % (tous grades) et 6,4 % (grade 3/4) des 156 patients recevant de l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. »

## **7.4 Données d'utilisation**

### **7.4.1 Données issues de l'ATUn/AAC**

SCSEMBLIX (asciminib) bénéficie d'une Autorisation d'accès compassionnel dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) avec mutation T315I et des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+), avec ou sans mutation T315I, en rechute, réfractaires ou intolérants à tous les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché ou pour qui le traitement par un ou plusieurs ITK disponibles est contre-indiqué.

SCSEMBLIX (asciminib) est disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS le 14/04/2022, dans l'indication : « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

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

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

Le dernier rapport d'ATUn/AAC, disponible à la date de soumission du dossier, couvre la période du 4 août 2021 au 4 février 2022.

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

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

### – LMC-PC sans mutation T315I

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

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

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

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

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

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

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

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

## 7.5 Résumé & discussion

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.

Pour rappel cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM 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. »

### → Efficacité (dont qualité de vie)

L'efficacité a été évaluée au cours de différentes analyses dont une analyse principale (données issues de l'extraction du 25/05/2020) et une analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé (données issues de l'extraction du 06/10/2021).

Au total, 233 patients atteints de LMC-PC ont été randomisés, 157 patients dans le groupe asciminib et 76 patients dans le groupe bosutinib. L'âge médian (min-max) des patients était de 52 ans (19-83 ans) et 51,5 % des patients étaient des femmes. Un score ECOG de 0 ou 1 a été observé chez 98,7 % des patients. Les patients ont reçu asciminib en 3<sup>ème</sup> ligne (52,2 %) ou en ≥ 4<sup>ème</sup> ligne (47,8 %) versus 39,5% ont reçu le bosutinib en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement et 60,5% en ≥ 4<sup>ème</sup> ligne. La majorité des patients avaient arrêté leur dernier ITK reçu pour manque d'efficacité (60,5 % dans le groupe asciminib et 71,1 % dans le groupe bosutinib) ou pour intolérance (37,6 % dans le groupe asciminib et 28,9 % 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 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<sub>95%</sub> : 2,19 – 22,3] entre les deux groupes a été statistiquement significative au risque d'erreur *alpha* 5 % ( $p = 0,029$ ).

Lors de l'**analyse du 06/10/2021**, avec une durée médiane (min-max) de suivi de 31,3 mois (22,1 – 46,7 mois), le taux de RMM à 96 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de 37,6 % (59/157 patients) dans le groupe asciminib, *versus* 15,9 % (12/76 patients) dans le groupe bosutinib. La différence de +21,7% [IC<sub>95%</sub> : 10,5 - 33,0] entre les deux groupes a été statistiquement significative ( $p=0,001$ ).

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.

La qualité de vie a été évaluée au travers des questionnaires MDASI-CML, WPAI-CML, PGIC et EQ5D-5L. En raison des limites méthodologiques identifiées (résultats issus de critères de jugement exploratoires, absence de gestion de l'inflation du risque  $\alpha$ , étude en phase ouverte), aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

## → Tolérance

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

La population de tolérance est constituée des patients ayant reçu au moins une dose d'un des traitements de l'étude (N=232). La durée médiane (min – max) de traitement était de 103,14 semaines (0,1 – 201,1 semaines) dans le groupe asciminib et de 30,50 semaines (1,0 – 188,3 semaines) dans le groupe bosutinib.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de : 91,0 % dans le groupe asciminib *versus* 97,4 % dans le groupe bosutinib avec un pourcentage de patients ayant eu un EI sévère (de grade  $\geq$  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.

Sur la période du rapport périodique de synthèse de l'ATU (4 août 2021 au 4 février 2022), quatre cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période, correspondant à 7 EI survenus chez 4 patients. Un EI grave a été signalé : une thrombocytopénie.

## → Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente demande d'inscription reposent sur les résultats d'une étude de phase 3 (ASCEMBL), en ouvert, comparative *versus* bosutinib.

L'analyse principale, réalisée après un suivi médian de 14,9 mois, a mis en évidence la supériorité de l'asciminib par rapport au bosutinib sur le critère de jugement principal, à savoir le taux de RMM à 24 semaines sans critère d'échec. Une différence statistiquement significative de + 12,2 % [IC<sub>95%</sub> : 2,19 – 22,3] a été observée ( $p = 0,029$ ).

Cette supériorité a également été démontrée sur le seul critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir le taux de RMM à 96 semaine, avec une différence significative de +21,7 % ([IC<sub>95%</sub> : 10,5 - 33,0] ;  $p=0,001$ ) après un suivi médian de 31,3 mois.

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

- Les patients avec une mutation T315I ou V299L avant l'inclusion n'étaient pas inclus de 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 soit à l'origine de la différence d'effet observée ne peut être exclue compte tenu du schéma d'étude en ouvert et que les patients ayant arrêté leur traitement, pour toutes causes, étaient considérés comme des patients non répondeurs, 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.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de SCEMBLIX (asciminib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, SCEMBLIX (asciminib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 7.6 Programme d'études

### 7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### → Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ASC4OPT CABL001A2302 N° NCT : NCT04948333	Etude de phase IIIb, multicentrique, en ouvert, évaluant l'asciminib administré par voie orale chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC PC) ayant reçu précédemment au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase.	1 <sup>er</sup> patient inclus (réel) : 25 octobre 2021  Fin de recrutement : 25 avril 2023  Fin de l'étude : 23 juin 2026

### 7.6.2 Dans d'autres indications

#### → Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Patients nouvellement diagnostiqués</b>		
ASC4FIRST CABL001J12301 N° NCT : NCT04971226	Etude de phase III, multicentrique, en ouvert et randomisée évaluant le traitement par asciminib par voie orale versus les autres ITK sélectionnés par l'investigateur chez les patients atteints de LMC-PC à chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiqués.	1 <sup>er</sup> patient inclus (réel) : octobre 2021  Fin de recrutement : octobre 2023  Fin de l'étude : novembre 2028
<b>CABL001J12302</b>	Etude de phase IIIb, randomisée, en ouvert et multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité de l'asciminib par voie orale versus nilotinib chez des patients atteints de LMC-PC à chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiqués.	Etude en faisabilité
<b>Patients pédiatriques</b>		
ASC4Kids CABL001I12201 N° NCT : NCT04925479	Etude en ouvert, multicentrique, de détermination de la dose, évaluant l'innocuité de l'asciminib par voie orale chez des patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie en phase chronique (LMC Ph+ PC) ayant reçu un traitement antérieur par un ou plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase.	1 <sup>er</sup> patient inclus (théorique) : septembre/octobre 2021  Fin de recrutement : octobre 2024

**Autre indication**

<b>ASC4MORE</b> <b>CABL001E2201</b> <b>N° NCT :</b> <b>NCT03578367</b>	Etude de phase II, randomisée, en ouvert, multicentrique, évaluant l'asciminib associé à l'imatinib administrés par voie orale versus la poursuite de l'imatinib seul versus le passage au traitement par nilotinib chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique, ayant été traités par imatinib et n'ayant pas atteint une réponse moléculaire profonde	1er patient inclus (réel) : 05/02/2019 Fin de recrutement : 30/11/2020 Fin de l'étude : 23/11/2022
---	--	--

## 8. Place dans la 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<sup>8,9,10</sup>, les ITK indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement sont ceux de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération (imatinib, dasatinib, bosutinib, et nilotinib), le dasatinib n'étant remboursé en France qu'à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement<sup>11,12</sup>. 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<sup>10</sup> préconisent de privilégier les ITK de 2<sup>ème</sup> génération (dasatinib, bosutinib et nilotinib) chez les patients avec un score de risque intermédiaire ou élevé.

Les ITK autorisés en 1<sup>ère</sup> ligne peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne, le choix se basant sur les mêmes critères qu'en 1<sup>ère</sup> ligne, ainsi que sur la toxicité de l'ITK utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne et le statut mutationnel du patient. De plus, le ponatinib (un ITK de 3<sup>ème</sup> génération) peut également être utilisé à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement<sup>13</sup>.

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

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

### Place de SCEMBLIX (asciminib) dans la stratégie thérapeutique :

**SCEMBLIX (asciminib) est un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+), sans mutation T315I, précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase.**

**En l'absence de donnée comparative, la place de SCEMBLIX (asciminib) par rapport au ponatinib, ne peut être déterminée.**

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

#### 9.1.1 Traitement des patients adultes atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux ITK

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) engage le pronostic vital.
- La spécialité SCEMBLIX (asciminib) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (le bosutinib et le ponatinib) et non médicamenteuses (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques).
- SCEMBLIX (asciminib) constitue une alternative thérapeutique en 3<sup>ème</sup> ligne et plus, chez les patients précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase. Compte tenu de l'absence de données comparatives, la place de SCEMBLIX (asciminib) vis-à-vis du ponatinib ne peut pas être précisée.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- en termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie myéloïde chronique (LMC) est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.
- au vu des données de l'étude clinique de phase III, comparative versus bosutinib, ayant inclus des patients atteints de LMC-PC Ph+ sans mutation T315I, ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement par ITK et en échec ou intolérants au dernier ITK reçu, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour la spécialité SCEMBLIX (asciminib) par rapport à la prise en charge actuelle.
- SCEMBLIX (asciminib) pourrait être une alternative pour les patients atteints de LMC-PC Ph+, pour lesquels les traitements sont limités. Mais, cette spécialité n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

SCEMBLIX (asciminib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SCEMBLIX (asciminib) est important 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.**

**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.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 et aux posologies de l'AMM.**

## 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'asciminib par rapport au bosutinib chez des patients atteints de LMC-PC, ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement par ITK et en échec ou intolérants au dernier ITK reçu, sur le taux de réponse moléculaire majeure sans critère d'échec à 24 semaines et à 96 semaines,
- des limites méthodologiques limitant l'interprétation de la quantité d'effet observé, à savoir :
  - le biais de mesure compte tenu du schéma d'étude en ouvert et que les patients ayant arrêté leur traitement, pour toutes causes, étaient considérés comme des patients non répondeurs au critère de jugement principal,
  - du seuil du transcrits BCR-ABL de >0,1% pour les patients intolérants au dernier ITK reçu, sans modification du critère de jugement principal pour ces patients,
- d'un profil de tolérance plus favorable que le bosutinib,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'immaturation des données de survie globale,

**la Commission de la Transparence considère que SCEMBLIX (asciminib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au bosutinib chez les 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.**

## 9.3 Population cible

La population cible de SCEMBLIX (asciminib) correspond aux patients adultes atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase.

En 2018, l'incidence de la LMC a été estimée à 872 cas<sup>3</sup> en France. Son incidence annuelle a été estimée à 1 à 1,5 cas pour 100 000 personnes<sup>2</sup>, soit 678 à 1 017 nouveaux cas par an, sur la base d'une population française de 67 813 000 habitants au 1<sup>er</sup> janvier 2022<sup>21</sup>.

Le chromosome Ph+ est retrouvé dans plus de 95% des cas de LMC<sup>22</sup>, soit 644 à 966 nouveaux cas par an. En pratique, les patients éligibles à un traitement par SEMBLIX (asciminib) sont ceux en échec de traitement à deux ITK (incluant l'imatinib, le nilotinib et/ou le dasatinib). L'échec de traitement est ici défini par l'arrêt de traitement toutes causes (notamment résistance et intolérance).

### LMC Ph+ en phase chronique :

Environ 97% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase chronique<sup>23</sup>, soit 624 à 937 nouveaux cas par an. Trois stratégies sont envisageables :

<sup>21</sup> INSEE. Bilan démographique 2021.

<sup>22</sup> EMA. EPAR from the CHMP on SCEMBLIX. E MA/CHMP/634238/202. 2022

<sup>23</sup> SFH. Référentiel 2009.

**Imatinib en 1<sup>ère</sup> ligne / Nilotinib en 2<sup>ème</sup> ligne** : Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1<sup>ère</sup> ligne est estimé entre 14 et 21%<sup>24,25</sup>. Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 2<sup>ème</sup> ligne après échec à l'imatinib est estimé à 45%<sup>26</sup>. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 39 à 114 patients par an seraient éligibles à un traitement par SCEMBLIX en 3<sup>ème</sup> ligne.

**Imatinib en 1<sup>ère</sup> ligne / Dasatinib en 2<sup>ème</sup> ligne** : Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1<sup>ère</sup> ligne est estimé entre 14 et 21%<sup>24,25</sup>. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2<sup>ème</sup> ligne après échec à l'imatinib est estimé à 46%<sup>27</sup>. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 40 à 91 patients par an seraient éligibles à un traitement par SCEMBLIX en 3<sup>ème</sup> ligne.

**Nilotinib en 1<sup>ère</sup> ligne / Dasatinib en 2<sup>ème</sup> ligne** : Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 1<sup>ère</sup> ligne est estimé entre 16 et 18%<sup>25</sup>. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2<sup>ème</sup> ligne après échec au nilotinib est estimé entre 46 et 82%<sup>28,29</sup>. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 46 à 138 patients par an seraient éligibles à un traitement par SCEMBLIX (asciminib) en 3<sup>ème</sup> ligne.

Par ailleurs, les patients ayant la mutation T315I étant exclus du périmètre du champs de remboursement et représentent 4 %<sup>30</sup> à 8 %<sup>31</sup>, par conséquent la population cible ci-dessous est maximaliste.

**Au total, la population cible incidente de patients éligibles à un traitement par SCEMBLIX (asciminib) peut être estimée entre 40 et 140 patients par an.**

Par ailleurs, sur la base d'une modélisation intégrant des données de prévalence extrapolées de registres et des données d'arrêt de traitement issues des essais cliniques ayant évalué les ITK, une population cible prévalente a été estimée du nombre de patient en 3<sup>ème</sup> ligne et plus dans l'avis de la Commission de la Transparence d'ICLUSIG en date du 15 mai 2019<sup>31</sup>.

D'après cette modélisation, en 2018, le nombre de patients atteints de LMC et traités en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne serait de 7 590 et 1 860 respectivement. Le nombre de patients en 3<sup>ème</sup> ligne et plus serait de 1 710 (960 suite à une intolérance et 750 suite à un échec/progression à un ITK en 2<sup>ème</sup> ligne). Des analyses de sensibilité ont également été réalisées en appliquant certaines hypothèses et le nombre de patients en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus serait compris entre 1 540 et 2 130.

Dans cette sous-population, les patients ne devaient pas avoir de mutation T315I. Les données existantes pour quantifier la part de patients ayant développé une mutation T315I parmi les patients atteints de LMC sont de faible niveau de preuve et anciennes. Celles-ci indiquent que cette mutation serait retrouvée chez un maximum de 8 % des patients atteints de LMC. La fréquence de survenue de la mutation T315I augmente avec le nombre de lignes thérapeutiques.

<sup>24</sup> O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004. [étude IRIS].

<sup>25</sup> Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9. [étude ENESTnd].

<sup>26</sup> Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2542-51.

<sup>27</sup> Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010;95(2):232-40.

<sup>28</sup> Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood*. 2007;109(2):497-9.

<sup>29</sup> Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361-8.

<sup>30</sup> Cayuela JM et al. Recommandations du France Intergroupe des leucémies myéloïdes chroniques (Fi-LMC) pour l'examen des mutations du domaine kinase de BCR-ABL1 dans la leucémie myéloïde. *Bull Cancer*. 2020 Jan;107(1):113-128. French. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31353136.

<sup>31</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'ICLUSIG, 2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-17477\\_ICLUSIG\\_PIS\\_REEV\\_POP\\_CIB\\_Avis2\\_CT17477.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-17477_ICLUSIG_PIS_REEV_POP_CIB_Avis2_CT17477.pdf)

Aussi, il est probable que ce pourcentage parmi les patients traités en 3<sup>ème</sup> ligne et plus soit plus important.

Compte-tenu des limites de cette modélisation, la prévalence des patients traités en 3<sup>ème</sup> ligne et plus est surestimée.

**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.**

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 9 septembre 2022. Date d'examen : 16 novembre 2022. Date d'adoption : 23 novembre 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<b>SCEMBLIX 20 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 302 581 0 1) <b>SCEMBLIX 40 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 302 581 2 5)
<b>Demandeur</b>	NOVARTIS PHARMA SAS
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 25 août 2022
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (décision CE du 24 mars 2020, EC registration number EU/3/20/2261) Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
<b>Code ATC</b>	L01EA06

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

SCEMBLIX 20 mg et 40 mg, 23 novembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)