

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 21,62 mg de chlorhydrate d'asciminib équivalant à 20 mg d'asciminib.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 43 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune pâle, rond, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 6 mm de diamètre, portant le logo Novartis sur une face et « 20 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose quotidienne totale recommandée de Scemblix est de 80 mg. Scemblix doit être pris par voie orale à raison de 40 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

Toute modification du schéma posologique sera réalisée à la discrétion du prescripteur, si nécessaire pour la prise en charge du patient.

Oubli de dose

Si l'oubli de la dose remonte à plus de 6 heures environ, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise au moment prévu.

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

Pour la prise en charge des effets indésirables, la dose peut être réduite en fonction de la sécurité et tolérance de chaque patient, comme indiqué dans le Tableau 1.

Si les effets indésirables sont pris en charge efficacement, le traitement par asciminib peut être repris comme indiqué dans le Tableau 1. Il doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose quotidienne totale de 40 mg.

Tableau 1 Modification de la dose d'asciminib

Dose initiale	Dose réduite	Dose de reprise
40 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	40 mg deux fois par jour

La modification posologique recommandée pour la prise en charge d'effets indésirables particuliers est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2 Schéma de modification de la dose d'asciminib pour la prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Modification posologique
Thrombopénie et/ou neutropénie	
PN < 1,0 x 10 ⁹ /L et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /L	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN ≥ 1 x 10 ⁹ /L et/ou plaquettes ≥ 50 x 10 ⁹ /L. En cas de résolution : <ul style="list-style-type: none"> • Dans les 2 semaines : reprendre à la dose initiale. • Après plus de 2 semaines : reprendre à dose réduite. En cas de récurrence d'une thrombopénie sévère et/ou d'une neutropénie sévère, suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à PN ≥ 1 x 10 ⁹ /L et plaquettes ≥ 50 x 10 ⁹ /L, puis reprendre à dose réduite.
Élévation asymptomatique de l'amylase et/ou de la lipase	
Élévation > 2,0 x LSN	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à < 1,5 x LSN. <ul style="list-style-type: none"> • En cas de résolution : reprendre à dose réduite. En cas de récurrence des événements à dose réduite, arrêter définitivement le traitement. • En l'absence de résolution : arrêter définitivement le traitement. Réaliser des examens diagnostiques pour exclure une pancréatite.
Effets indésirables non hématologiques	
Effets indésirables de grade 3 ou plus ¹	Suspendre l'administration de l'asciminib jusqu'à résolution à un grade 1 ou moins. <ul style="list-style-type: none"> • 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 ¹ Selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) version 4.03.	

Populations particulières**Patients âgés**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Scemblix chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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 (voir rubrique 5.2). La consommation d'aliments doit être évitée pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise d'asciminib (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Des cas de thrombopénie, de neutropénie et d'anémie sont survenus chez des patients recevant de l'asciminib. Des thrombopénies et neutropénies sévères (grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE du NCI) ont été rapportées pendant le traitement par asciminib (voir rubrique 4.8). La myélosuppression était généralement réversible et prise en charge par une interruption temporaire du traitement. La numération formule sanguine doit être contrôlée toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois de traitement puis une fois par mois, ou lorsque cela est cliniquement indiqué. Les signes et les symptômes de myélosuppression doivent être surveillés.

En fonction de la sévérité de la thrombopénie et/ou de la neutropénie, il est nécessaire de réduire la dose, de suspendre temporairement l'administration du traitement ou de l'arrêter définitivement, comme indiqué dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Toxicité pancréatique

Une pancréatite et une élévation asymptomatique des taux sériques de lipase et d'amylase, y compris des réactions sévères, sont survenues chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Les taux sériques de lipase et d'amylase doivent être évalués tous les mois pendant le traitement par asciminib ou lorsque cela est cliniquement indiqué. Les signes et les symptômes de toxicité pancréatique doivent être surveillés. Une surveillance plus fréquente s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. Si l'élévation des taux sériques de lipase et d'amylase s'accompagne de symptômes abdominaux, le traitement doit être temporairement suspendu et des examens diagnostiques appropriés doivent être envisagés pour exclure une pancréatite (voir rubrique 4.2).

En fonction de la sévérité de l'élévation des taux sériques de lipase et d'amylase, il est nécessaire de réduire la dose, de suspendre temporairement l'administration du traitement ou de l'arrêter définitivement, comme indiqué dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT est survenu chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant le début du traitement par asciminib, et d'effectuer une surveillance pendant le traitement lorsque cela est cliniquement indiqué. Il convient de corriger toute hypokaliémie et toute hypomagnésémie avant l'administration de l'asciminib, et d'effectuer une surveillance pendant le traitement lorsque cela est cliniquement indiqué.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Hypertension

Une hypertension, y compris une hypertension sévère, est survenue chez des patients recevant de l'asciminib (voir rubrique 4.8).

Toute hypertension doit être surveillée et prise en charge avec un traitement antihypertenseur standard pendant le traitement par asciminib lorsque cela est cliniquement indiqué.

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) sont survenus chez des patients porteurs chroniques de ce virus après l'administration d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant BCR-ABL. Une éventuelle infection par le VHB doit être recherchée avant le début du traitement par asciminib. Chez les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par asciminib, les signes et les symptômes d'infection active par le VHB doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée du traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes, notamment, le bépriidil, la chloroquine, la clarithromycine, l'halofantrine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine ou le pimozide (voir rubrique 5.2).

Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'asciminib

Inducteurs puissants du CYP3A4

La co-administration d'un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine) a diminué de 15 % l'ASC_{inf} de l'asciminib et a augmenté de 9 % sa C_{max} chez des sujets sains ayant reçu une dose unique de 40 mg d'asciminib. Des modèles pharmacocinétiques physiologiques (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour avec de la rifampicine diminuerait l'ASC_{tau} et la C_{max} de l'asciminib de respectivement 52 % et 23 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des inducteurs puissants du CYP3A, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

Médicaments dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par l'asciminib

Substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit

La co-administration de l'asciminib avec un substrat du CYP3A4 (midazolam) a augmenté l'ASC_{inf} et la C_{max} du midazolam de respectivement 28 % et 11 % chez des sujets sains ayant reçu l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour augmenterait l'ASC_{inf} et la C_{max} du midazolam de respectivement 24 % et 17 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des substrats du CYP3A4 connus pour avoir un index thérapeutique étroit, tels que le fentanyl, l'alfentanil, la dihydroergotamine ou l'ergotamine (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

Substrats du CYP2C9

La co-administration de l'asciminib avec un substrat du CYP2C9 (warfarine) a augmenté l'ASC_{inf} et la C_{max} de la S-warfarine de respectivement 41 % et 8 % chez des sujets sains ayant reçu l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que la co-administration d'asciminib à raison de 80 mg une fois par jour augmenterait l'ASC_{inf} et la C_{max} de la S-warfarine de respectivement 52 % et 4 %.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'asciminib avec des substrats du CYP2C9 connus pour avoir un index thérapeutique étroit, tels que la phénytoïne ou la warfarine (voir rubrique 5.2). Aucune adaptation de la posologie de l'asciminib n'est nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse avant de commencer un traitement par asciminib.

Les femmes en âge de procréer sexuellement actives doivent utiliser une contraception efficace (méthodes associées à un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant le traitement par asciminib et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'asciminib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Asciminib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. La patiente doit être informée de l'existence d'un risque potentiel pour le fœtus si l'asciminib est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant son traitement par asciminib.

Allaitement

On ne sait pas si l'asciminib/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets de l'asciminib sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nouveau-né/nourrisson allaité, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement par asciminib.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'asciminib sur la fertilité humaine. Dans les études de fertilité conduites chez le rat, l'asciminib n'a pas affecté la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'asciminib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il est recommandé aux patients qui présentent des étourdissements, de la fatigue ou tout autre effet indésirable (voir rubrique 4.8) pouvant altérer leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, de ne pas pratiquer ces activités tant que ces effets indésirables sont présents.

4.8. Effets indésirables

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 (36,2 %), infections des voies respiratoires supérieures (28,1 %), thrombopénie (27,5 %), fatigue (25,8 %), céphalées (23,6 %), augmentation des enzymes pancréatiques (21,3 %), arthralgie (21,3 %) et nausées (20,2 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) chez les patients recevant de l'asciminib étaient les suivants : thrombopénie (18,5 %), neutropénie (15,7 %), augmentation des enzymes pancréatiques (12,4 %), hypertension (8,4 %) et anémie (5,3 %).

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

Le profil de sécurité attendu de l'asciminib à la posologie de 80 mg une fois par jour est similaire à celui de la posologie de 40 mg deux fois par jour d'après une analyse de la relation exposition-tolérance.

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 89 semaines (intervalle : 0,1 - 342 semaines).

Les effets indésirables survenus dans les études cliniques (Tableau 3) 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 3 Effets indésirables observés avec l'asciminib dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ¹
	Fréquent	Infection des voies respiratoires inférieures ² , grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie ³ , neutropénie ⁴ , anémie ⁵
	Peu fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Dyslipidémie ⁶
	Fréquent	Appétit diminué
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, étourdissement
Affections oculaires	Très fréquent	Sécheresse oculaire, vision trouble
Affections cardiaques	Très fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension ⁷
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux
	Fréquent	Épanchement pleural, dyspnée, douleur thoracique non cardiaque
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Enzymes pancréatiques augmentées ⁸ , vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominale ⁹
	Fréquent	Pancréatite ¹⁰
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Enzymes hépatiques augmentées ¹¹
	Fréquent	Bilirubine sanguine augmentée ¹²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée ¹³
	Fréquent	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur musculosquelettique ¹⁴ , arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue ¹⁵ , prurit
	Fréquent	Fièvre ¹⁶ , œdème ¹⁷
Investigations	Fréquent	Créatine phosphokinase sanguine augmentée
	Peu fréquent	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

- 1 « Infection des voies respiratoires supérieures » inclut : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite et rhinite.
- 2 « Infections des voies respiratoires inférieures » incluent : pneumonie, bronchite et trachéobronchite.
- 3 « Thrombopénie » inclut : thrombopénie et numération plaquettaire diminuée.
- 4 « Neutropénie » inclut : neutropénie et numération des neutrophiles diminués.
- 5 « Anémie » inclut : anémie, hémoglobine diminuée, anémie normocytaire.
- 6 « Dyslipidémie » inclut : hypertriglycéridémie, cholestérol sanguin augmenté, hypercholestérolémie, triglycérides sanguins augmentés, hyperlipidémie et dyslipidémie.
- 7 « Hypertension » inclut : hypertension et pression artérielle augmentée.
- 8 « Enzymes pancréatiques augmentées » inclut : lipase augmentée, amylase augmentée et hyperlipasémie.
- 9 « Douleur abdominale » inclut : douleur abdominale et douleur abdominale haute.
- 10 « Pancréatite » inclut : pancréatite et pancréatite aiguë.
- 11 « Enzymes hépatiques augmentées » inclut : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée et transaminases augmentées.
- 12 « Bilirubine sanguine augmentée » inclut : bilirubine sanguine augmentée, bilirubine conjuguée augmentée et hyperbilirubinémie.
- 13 « Éruption cutanée » inclut : éruption cutanée et éruption maculopapuleuse.
- 14 « Douleur musculosquelettique » inclut : extrémités douloureuses, dorsalgie, myalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique, cervicalgie, douleur musculosquelettique du thorax, gêne musculosquelettique.
- 15 « Fatigue » inclut : fatigue et asthénie.
- 16 « Fièvre » inclut : fièvre et température augmentée.
- 17 « Œdème » inclut : œdème et œdème périphérique.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Myélosuppression

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

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

Une anémie est survenue chez 12,6 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 survenues chez 5,3 % des patients. Chez les patients présentant une anémie de grade ≥ 3 , le délai médian de survenue de la première réaction était de 30 semaines (intervalle : 0,4-207 semaines), avec une durée médiane de réaction de 0,9 semaine (IC 95 %, intervalle : 0,4-2,1 semaines). Sur les patients présentant une anémie, l'administration de l'asciminib a été temporairement suspendue chez 0,6 % des patients en raison de l'effet indésirable.

Toxicité pancréatique

Une pancréatite est survenue chez 2,5 % des patients recevant de l'asciminib, avec des réactions de grade 3 survenues chez 1,1 % des patients. Toutes ces réactions se sont produites dans l'étude de phase I (X2101). Sur les patients présentant une pancréatite, 0,6 % ont arrêté définitivement l'asciminib, et l'administration d'asciminib a été temporairement suspendue chez 1,1 % en raison de l'effet indésirable. Une élévation asymptomatique des taux sériques de lipase et d'amylase est survenue 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 % 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 de plus de 500 millisecondes (ms) avec une augmentation de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale.

Hypertension

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

Anomalies biologiques

Une anomalie biologique à type de diminution des taux de phosphates est survenue chez 16,7 % (tous grades) et 6,4 % (grade 3/4) des 156 patients recevant de l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Dans les études cliniques, l'asciminib a été administré à des doses allant jusqu'à 280 mg deux fois par jour sans aucun signe de toxicité accrue.

Des mesures générales de prise en charge ainsi qu'un traitement symptomatique doivent être mis en place en cas de suspicion de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EA06

Mécanisme d'action

L'asciminib est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase ABL/BCR-ABL1. L'asciminib inhibe l'activité kinase d'ABL1 de la protéine de fusion BCR-ABL1, en ciblant spécifiquement la poche du myristoyl d'ABL.

Effets pharmacodynamiques

In vitro, l'asciminib inhibe l'activité tyrosine kinase d'ABL1 avec des valeurs moyennes de CI_{50} inférieures à 3 nM. Dans des cellules cancéreuses dérivées de patients, l'asciminib inhibe spécifiquement la prolifération des cellules porteuses de BCR-ABL1 avec des valeurs de CI_{50} comprises entre 1 et 25 nM. Dans des cellules conçues pour exprimer soit la forme de type sauvage, soit la forme mutante T315I de BCR-ABL1, l'asciminib inhibe la croissance cellulaire avec des valeurs moyennes de CI_{50} de $0,61 \pm 0,21$ et $7,64 \pm 3,22$ nM, respectivement.

Dans des modèles murins de xénogreffes de LMC, l'asciminib a inhibé de manière dose-dépendante la croissance des tumeurs porteuses soit de la forme de type sauvage, soit de la forme mutante T315I de BCR-ABL1, une régression tumorale étant observée à des doses supérieures à 7,5 mg/kg ou 30 mg/kg deux fois par jour, respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

Le traitement par asciminib est associé à un allongement de l'intervalle QT lié à l'exposition.

La corrélation entre la concentration d'asciminib et la variation moyenne estimée par rapport à la valeur initiale de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia ($\Delta QTcF$) a été évaluée chez 239 patients atteints de LMC Ph+ ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ recevant de l'asciminib à des doses allant de 10 à 280 mg deux fois par jour et de 80 à 200 mg une fois par jour. La $\Delta QTcF$ moyenne estimée était de 3,35 ms

(borne supérieure de l'IC 90 % : 4,43 ms) pour la posologie de 40 mg deux fois par jour et de 3,64 ms (borne supérieure de l'IC 90 % : 4,68 ms) pour la posologie de 80 mg une fois par jour. Voir rubrique 4.4.

Efficacité et sécurité cliniques

LMC-PC Ph+

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'asciminib dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) en cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance à au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase ont été évaluées dans l'étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* comparateur actif et en ouvert ASCEMBL. La résistance au dernier ITK a été définie selon l'un des éléments suivants : absence de réponse hématologique ou cytogénétique à 3 mois ; BCR-ABL1 (sur l'échelle internationale, EI) > 10 % à 6 mois ou plus ; > 65 % de métaphases Ph+ à 6 mois ou > 35 % à 12 mois ou plus ; perte à tout moment de la réponse hématologique complète (RHC), de la réponse cytogénétique partielle (RCyP), de la réponse cytogénétique complète (RCyC) ou de la réponse moléculaire majeure (RMM) ; nouvelles mutations de BCR-ABL1 pouvant entraîner à tout moment une résistance au médicament étudié ou une évolution clonale des métaphases Ph+. L'intolérance au dernier ITK a été définie comme une toxicité non-hématologique ne répondant pas à un traitement optimal, ou comme une toxicité hématologique récurrente après une réduction de la posologie à la plus faible dose recommandée.

Dans cette étude, 233 patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 et stratifiés en fonction de la réponse cytogénétique majeure (RCyM) à l'inclusion pour recevoir l'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour (N = 157) ou le bosutinib à raison de 500 mg une fois par jour (N = 76). Les patients pour lesquels la présence d'une mutation T315I et/ou V299L avait été identifiée à tout moment avant l'entrée dans l'étude n'ont pas été inclus dans ASCEMBL. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou d'un échec du traitement.

Les patients atteints de LMC-PC Ph+ étaient à 51,5 % de sexe féminin et à 48,5 % de sexe masculin avec un âge médian de 52 ans (intervalle : 19-83 ans). Sur les 233 patients, 18,9 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 2,6 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les patients étaient caucasiens (74,7 %), asiatiques (14,2 %) et noirs (4,3 %). Sur les 233 patients, 80,7 % et 18 % avaient un indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de respectivement 0 ou 1. Les patients qui avaient précédemment reçu 2, 3, 4 et ≥ 5 lignes antérieures d'ITK représentaient respectivement 48,1 %, 31,3 %, 14,6 % et 6 %.

La durée médiane du traitement était de 67 semaines (intervalle : 0,1-162 semaines) pour les patients recevant de l'asciminib et de 30 semaines (intervalle : 1-149 semaines) pour les patients recevant du bosutinib.

Résultats

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de RMM à 24 semaines. La RMM est définie comme un ratio BCR-ABL1 (EI) ≤ 0,1 %. Un critère d'évaluation secondaire était le taux de RCyC à 24 semaines. La RCyC est définie comme l'absence de métaphase Ph+ dans la moelle osseuse avec un minimum de 20 métaphases examinées.

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude ASCEMBL sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 Résultats d'efficacité chez les patients traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ASCEMBL)

	Asciminib 40 mg deux fois par jour	Bosutinib 500 mg une fois par jour	Différence (IC 95 %)	Valeur de p
Taux de RMM, % (IC 95 %) à 24 semaines	N = 157 25,48 (18,87 ; 33,04)	N = 76 13,16 (6,49 ; 22,87)	12,24 ¹ (2,19 ; 22,30)	0,029 ²
Taux de RCyC, % (IC 95 %) à 24 semaines	N = 103³ 40,78 (31,20 ; 50,90)	N = 62³ 24,19 (14,22 ; 36,74)	17,30 (3,62 ; 30,99)	Non testé formellement

¹ Lors de l'ajustement sur la réponse cytogénétique majeure à l'inclusion
² Test bilatéral de Cochrane-Mantel-Haenszel stratifié en fonction de la réponse cytogénétique majeure à l'inclusion
³ Analyse de la RCyC basée sur les patients qui n'étaient pas en RCyC à l'inclusion

Dans l'étude ASCEMBL, 12,7 % des patients traités par asciminib et 13,2 % des patients recevant du bosutinib avaient une ou plusieurs mutations de BCR-ABL1 détectées à l'inclusion. Une RMM à 24 semaines a été observée chez 35,3 % et 24,8 % des patients recevant de l'asciminib respectivement avec ou sans mutation de BCR-ABL1 à l'inclusion. Une RMM à 24 semaines a été observée chez 25 % et 11,1 % des patients recevant du bosutinib respectivement avec ou sans mutation à l'inclusion. Le taux de RMM à 24 semaines chez les patients chez lesquels le traitement randomisé représentait la troisième, quatrième ou cinquième ligne ou plus d'ITK était respectivement de 29,3 %, 25 % et 16,1 % chez les patients traités par asciminib et de 20 %, 13,8 % et 0 % chez les patients recevant du bosutinib.

Le taux de RMM à 48 semaines était de 29,3 % (IC 95 % : 22,32 ; 37,08) chez les patients recevant de l'asciminib et de 13,2 % (IC 95 % : 6,49 ; 22,87) chez les patients recevant du bosutinib. L'estimation de Kaplan-Meier de la proportion de patients recevant de l'asciminib et maintenant une RMM pendant au moins 48 semaines était de 96,1 % (IC 95 % : 85,4 ; 99,0).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Scemblix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la LMC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'asciminib est absorbé rapidement, le taux plasmatique maximal (T_{max}) médian étant atteint 2 à 3 heures après administration orale, indépendamment de la dose. La moyenne géométrique (géoCV%) de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 1 781 ng/mL (23 %) et 793 ng/mL (49 %) après l'administration d'asciminib à raison de respectivement 80 mg une fois par jour et 40 mg deux fois par jour. La moyenne géométrique (géoCV%) de l'ASC_{tau} est de 5 262 ng*h/mL (48 %) après l'administration d'asciminib à raison de 40 mg deux fois par jour. Des modèles PBPK prédisent que l'absorption de l'asciminib est d'environ 100 %, alors que sa biodisponibilité est d'environ 73 %.

La biodisponibilité de l'asciminib peut être réduite par la co-administration de médicaments oraux contenant de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine comme excipient. La co-administration de multiples doses d'itraconazole contenant de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine à raison de 8 g par dose avec une dose de 40 mg d'asciminib a diminué l'ASC_{inf} de l'asciminib de 40,2 % chez des sujets sains.

Effet des aliments

La consommation d'aliments diminue la biodisponibilité de l'asciminib, un repas riche en graisses ayant un impact plus important sur la pharmacocinétique de l'asciminib qu'un repas pauvre en graisses. L'ASC de l'asciminib est diminuée de 62,3 % avec un repas riche en graisses et de 30 % avec un repas pauvre en graisses par rapport à une administration à jeun, indépendamment de la dose d'après des simulations PBPK (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de l'asciminib est de 111 litres d'après une analyse pharmacocinétique de population. L'asciminib se distribue principalement dans le plasma, avec un ratio sang/plasma moyen de 0,58, indépendamment de la dose d'après des données *in vitro*. L'asciminib est lié à 97,3 % aux protéines plasmatiques humaines, indépendamment de la dose.

Biotransformation

L'asciminib est essentiellement métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A4 (36 %), et par glucuroconjugaison médiée par l'UGT2B7 et l'UGT2B17 (respectivement 13,3 % et 7,8 %). Des modèles PBPK prédisent que la sécrétion biliaire de l'asciminib via la protéine liée au cancer du sein (*Breast Cancer Related Protein*, BCRP) représente 31,1 % de sa clairance systémique totale. L'asciminib est le principal composant circulant dans le plasma (92,7 % de la dose administrée).

Élimination

L'asciminib est principalement éliminé par excrétion fécale, avec une contribution mineure de la voie rénale. Quatre-vingts pour cent et 11 % de la dose d'asciminib a été retrouvée respectivement dans les fèces et dans l'urine des sujets sains après administration orale d'une dose unique de 80 mg d'asciminib marqué au [14C]. L'élimination fécale d'asciminib sous forme inchangée représente 56,7 % de la dose administrée.

La clairance orale totale (CL/F) de l'asciminib est de 6,31 L/heure, d'après une analyse pharmacocinétique de population. La demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2}$) de l'asciminib est comprise entre 7 et 15 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'asciminib montre une augmentation de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC et C_{max}) légèrement plus que proportionnelle à la dose, sur l'intervalle de doses de 10 à 200 mg administrées une ou deux fois par jour.

La moyenne géométrique du ratio d'accumulation moyen est d'un facteur d'environ 2, indépendamment de la dose. Les conditions d'équilibre sont atteintes en 3 jours à la posologie de 40 mg deux fois par jour.

Évaluation *in vitro* du potentiel d'interactions médicamenteuses

Enzymes CYP450 et UGT

In vitro, l'asciminib inhibe de manière réversible le CYP3A4/5, le CYP2C9 et l'UGT1A1 aux concentrations plasmatiques atteintes à une dose quotidienne totale de 80 mg.

Transporteurs

L'asciminib est un substrat de la BCRP et de la P-gp.

L'asciminib inhibe la BCRP et la P-gp avec des valeurs de K_i de respectivement 24,3 et 21,7 μM . D'après des modèles PBPK, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue pour les substrats de ces transporteurs.

Multiplés voies

L'asciminib est métabolisé par plusieurs voies, notamment les enzymes CYP3A4, UGT2B7 et UGT2B17, et sécrété par voie biliaire par le transporteur BCRP.

Les médicaments qui inhibent ou induisent les voies CYP3A4, UGT et BCRP peuvent modifier l'exposition à l'asciminib.

Populations particulières

Sexe, origine ethnique, poids

L'exposition systémique à l'asciminib n'est pas affectée par le sexe, l'origine ethnique ou le poids dans une mesure cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

Une étude dédiée de l'insuffisance rénale incluant 6 sujets présentant une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire absolu [DFGa] ≥ 90 mL/min) et 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère ne

nécessitant pas de dialyse (DFGa 15 à < 30 mL/min) a été conduite. L'ASC_{inf} et la C_{max} de l'asciminib sont respectivement augmentées de 56 % et 8 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'asciminib (voir rubrique 4.2). Des modèles pharmacocinétiques de population indiquent une augmentation de la valeur médiane de l'ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre de l'asciminib de 11,5 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Une étude dédiée de l'insuffisance hépatique incluant 8 sujets dans chaque groupe, qui présentaient une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh A 5-6), une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B 7-9) ou une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C 10-15), a été conduite. L'ASC_{inf} de l'asciminib est augmentée de 22 %, 3 % et 66 % chez les sujets présentant respectivement une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à ceux présentant une fonction hépatique normale après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'asciminib (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets cardiovasculaires modérés (augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression systolique, diminution de la pression artérielle moyenne et diminution de la pression artérielle pulsée) ont été observés dans des études *in vivo* de sécurité cardiaque conduites chez le chien.

Des anomalies hépatiques histopathologiques (hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire, légère hyperplasie des voies biliaires, nécrose hépatocytaire individuelle accrue et hypertrophie hépatocellulaire diffuse) ont été observées chez le rat et le singe. Ces anomalies se sont produites à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (rat) ou 8 à 18 fois supérieures (chien et singe) à celles atteintes chez les patients recevant 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Ces anomalies étaient entièrement réversibles.

Une hypertrophie/hyperplasie muqueuse minimale (épaississement de la muqueuse avec un allongement fréquent des villosités) était présente dans le duodénum de rats à des expositions basées sur l'ASC 30 ou 22 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Cette anomalie était entièrement réversible.

Une hypertrophie minimale ou légère de la glande surrénale et une diminution légère à modérée de la vacuolisation dans la zone fasciculée se sont produites à des expositions basées sur l'ASC équivalentes (singe) ou 13 à 19 fois supérieures (rat) à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Ces anomalies étaient entièrement réversibles.

Carcinogénicité et mutagénicité

L'asciminib n'a pas eu de potentiel mutagène, clastogène ni aneugène que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'asciminib.

Toxicité sur la reproduction

Des études de reproduction animale conduites chez des rates et des lapines gravides ont démontré que l'administration orale d'asciminib pendant l'organogenèse induisait une embryotoxicité, une fœtotoxicité et une tératogénicité.

Dans des études du développement embryo-fœtal, des animaux gravides ont reçu des doses orales d'asciminib à raison de 25, 150 et 600 mg/kg/jour chez la rate et de 15, 50 et 300 mg/kg/jour chez la lapine pendant l'organogenèse.

Dans les études du développement embryo-fœtal, une légère augmentation de malformations fœtales (anasarque et malformations cardiaques) et une augmentation des variantes viscérales et squelettiques ont été observées chez les rats. Une incidence accrue de résorptions, évocatrices d'une mortalité embryofœtale, et une incidence faible de malformations cardiaques, évocatrices d'une tératogénicité, ont été observées chez le lapin. Chez le rat, à la NOAEL (*non observed adverse effect level* ou dose sans effet nocif observable) fœtale de 25 mg/kg/jour, les expositions basées sur l'ASC étaient équivalentes ou inférieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour. Chez le lapin, à la NOAEL

fœtale de 15 mg/kg/jour, les expositions basées sur l'ASC étaient équivalentes ou inférieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

Dans l'étude de fertilité chez le rat, l'asciminib n'a pas affecté la fonction de reproduction chez les rats mâles et femelles. Un léger effet sur la motilité des spermatozoïdes et leur nombre a été observé à 200 mg/kg/jour, à des expositions basées sur l'ASC 19 ou 13 fois supérieures à celles atteintes chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

Phototoxicité

Chez la souris, l'asciminib a montré des effets phototoxiques dose-dépendants à partir de 200 mg/kg/jour. À la NOAEL de 60 mg/kg/jour, l'exposition basée sur la C_{max} dans le plasma était 15 ou 6 fois supérieure à l'exposition atteinte chez les patients recevant respectivement 40 mg deux fois par jour ou 80 mg une fois par jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Scemblix 20 mg comprimés pelliculés

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460i)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose sodique (E468)
Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Stéarate de magnésium
Talc (E553b)
Dioxyde de silicium colloïdal
Lécithine (E322)
Gomme de xanthane (E415)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Scemblix est fourni en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/Aluminium contenant 10 comprimés pelliculés.

La présentation suivante est disponible : boîte contenant 60 comprimés pelliculés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP 34009 589 036 1 8 : 60 comprimés pelliculés contenant 20 mg d'asciminib chacun conditionnés en plaquettes thermoformées en PCTFE/PVC/Aluminium

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.