

N/Réf. : 6 267 806 8 / 6 713 785 3

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

« SCEMBLIX 20 mg, comprimés pelliculés »
et
« SCEMBLIX 40 mg, comprimés pelliculés »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 06 janvier 2022

Nom du demandeur : Novartis

Dénomination des médicaments : SCEMBLIX 20 mg, comprimés pelliculés

SCEMBLIX 40 mg, comprimés pelliculés

DCI/nom de code : asciminib

Indication thérapeutique revendiquée :

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.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments «SCEMBLIX 20 mg comprimés pelliculés » et «SCEMBLIX 40 mg comprimés pelliculés » dans l'indication thérapeutique :

« Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I :

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

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date :

Signature :

Annexes :

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

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

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

Le laboratoire a déposé la même documentation pharmaceutique, toxicologique/préclinique et clinique que celle déposée dans le cadre de la demande d'AMM centralisée qui est en cours d'évaluation. Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Des questions, sur le dossier d'AMM de caractère mineur, ont été soulevées. Aucun des points soulevés ne met en cause la sécurité de l'asciminib dans le cadre de l'indication thérapeutique et les conditions de son utilisation revendiquées dans le cadre de cette demande d'accès précoce. Aussi, la qualité pharmaceutique est suffisamment démontrée à ce stade.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Les données toxicologiques/précliniques soumises sont à ce jour estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients dans les conditions de son utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

Au plan clinique :

Besoin médical / nombre de patients estimés :

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

En France, l'incidence entre 1 et 1.5 cas /100 000 représente environ 900 nouveaux cas par ans, pour environ 12 000 patients au total, La population ciblée par cette demande d'AAP est de 50 à 100 nouveaux patients vu l'indication en dernière ligne

Le stade de la pathologie et l'absence d'alternative confirment un besoin médical élevé de cette molécule dans cette indication.

En se basant sur le nombre d'accès compassionnel délivrés sur l'année 2021 en France dans cette même indication, le nombre de patients éligibles à ce traitement par an est estimé entre 50 et 100.

Efficacité

L'indication revendiquée dans le cadre de l'AMM européenne, en cours d'instruction, est :

« Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie positif en phase chronique précédemment traités par deux ou plus inhibiteur de tyrosine kinase »

Une étude pivot et une étude de support soutiennent la demande d'AMM et la demande d'accès précoce ; il s'agit respectivement de l'étude de **Phase III ASCEMBL** et de **l'étude de phase I CABL001X2101**.

A ce jour, les points d'attention dans le cadre de l'évaluation de l'AMM européenne portent notamment sur l'indication afin de ne pas inclure les patients présentant la mutation T315I. Ces patients étaient en effet exclus de l'étude pivotale et ne sont pas concernés par l'indication revendiquée dans le cadre de cet accès précoce qui concerne les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique sans mutation T315I.

L'étude phase III ASCEMBL montre une efficacité significativement supérieure à celle du bosutinib actuellement indiqué dès la seconde ligne pour les patients atteints de LMC en phase chronique.

La dose proposée de 80mg en deux prises par jour s'est avérée être efficace (c'est-à-dire statistiquement et cliniquement significativement supérieure au bosutinib, traitement comparateur dans l'étude pivot).

Le critère primaire d'efficacité, la réponse moléculaire (MMR), est significativement supérieur dans le bras asciminib à 60 semaines (32.48% IC 25.24 ; 40.41 pour asciminib contre 14.47% IC 7.45 ; 24.42 pour bosutinib), Parmi les critères secondaires de l'étude :

- La réponse cytogénétique à 24 semaines est 17% supérieure (IC95% : 3.62% - 31%) pour asciminib comparativement au bosutinib, le temps avant obtention de réponse cytogénétique est comparable entre les deux produits
- Le temps avant obtention de la MMR est de 15.6 semaines contre 24 semaines pour le comparateur
- La survie sans progression (PSF) est de 14.4 mois contre 13.2 mois dans les données préliminaires

Il est important de noter que la moitié des patients de l'étude étaient traités en 4^e ligne ou plus.

Le bosutinib n'étant pas efficace sur la mutation T315I, aucun patient présentant cette mutation n'a été inclus à l'étude pivot, ce qui justifie la population couverte par cette demande d'AAP.

Il est à noter que la FDA a également approuvé, en octobre 2021, le traitement par asciminib dans les indications suivantes :

« Traitement des patients adultes atteints :

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

Sécurité

L'analyse des données de sécurité clinique montre que l'asciminib présente un profil de tolérance comparable à celui des ITKs actuellement disponibles et indiqués dans des lignes thérapeutiques antérieures à celle de l'asciminib.

Parmi les effets indésirables rencontrés le plus fréquemment pour asciminib, sont observés des effets de type hématologique (thrombocytopenie, neutropénie) gérables en pratique clinique.

Une surveillance particulière concernant les crises vaso-occlusives et les effets indésirables cardio-vasculaires en général doit être mise en place de manière continue durant l'intégralité de la durée de traitement afin d'assurer au mieux la sécurité des patients éligibles à ce traitement.

Au total, les données d'efficacité et de tolérance sont estimées suffisantes et suggèrent un rapport bénéfice/risque favorable dans l'indication revendiquée.

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

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice