

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

RÉSUMÉ DU RAPPORT PÉRIODIQUE DE SYNTHÈSE N°1 Asciminib (ABL001)

Période du 04/08/2021 au 04/02/2022

I. Introduction

L'asciminib (ABL001), comprimés pelliculés dosés à 40 mg bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn), dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) avec ou sans 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. L'ATUn est encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) autorisé le 30 juin 2021 et débuté le 04 août 2021.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'asciminib, comprimés pelliculés 20 mg et 40 mg, a été soumise à l'European Medicines Agency (EMA) le 22 juin 2021 pour 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 ITK ».

Le présent résumé couvre la période du 4 août 2021 au 4 février 2022.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée

II.A. Données cliniques et démographiques recueillies

Au total, 143 patients ont été inclus et traités (traitement fourni) avec asciminib au cours de la période, 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+.

Pour les patients ayant initié 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.

II.A.1. Indication LMC-PC sans mutation T315I

II.A.1.1 Sur la période considérée

Cent-dix-sept (117) patients ont été inclus dont 78 avaient initié 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). Le traitement a été fourni par Novartis pour tous les patients inclus et, pour 99 patients (dont 78 patients pré-PUT et 21 patients post-PUT), il a pu être établi que le traitement avait été initié.

II.A.1.1.a Caractéristiques des patients traités à la demande d'accès au traitement :

Pour 13/78 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. L'accord de renouvellement de l'ATUn par l'ANSM, pour les patients pré-PUT, ne comportait pas les caractéristiques des patients à l'initiation.

A l'inclusion, 60/104 (57,7%) patients pour lesquels l'information était disponible étaient des hommes. L'âge médian était de 61,2 ans et 19% étaient âgés de 75 ans ou plus.

La demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (Min ; Max) 6,9 (0,1 ; 36,1) ans après le diagnostic.

A la demande d'accès au traitement, 31/77 (40,3 %) patients pour lesquels l'information était disponible avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %, 11/77 (14,3 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]1 % – 10 %], 20/77 (26,0 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]0,1 % – 1 %] et 15/77 (19,5%) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur les 84 patients traités pour lesquels la donnée est renseignée :

- 68 (81,0 %) patients avaient une réponse hématologique complète, 15 (17,9 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète et la réponse hématologique n'avait pas été évaluée pour 1 patient ;
- 40 (47,6 %) patients avaient une réponse cytogénétique complète, 19 (22,6 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 25 (29,8 %) patients.

A l'initiation, tous les patients (88/88, 100 %) pour lesquels l'information était disponible avaient reçu au moins un ITK :

- moins de 3 lignes de traitement pour 14 patients (15,9 %),
- 3 lignes de traitement pour 27 patients (30,7 %),
- 4 lignes pour 31 patients (35,2 %),
- plus de 4 lignes pour 16 patients (18,2 %).

II.A.1.1.b Traitement avec asciminib :

La majorité des patients pour lesquels la donnée était disponible (68/73, 93,2 %) a débuté le traitement à la dose recommandée de 80 mg/jour et 5/73 (6,8 %) à la dose de 40 mg/jour. La durée totale médiane (Min ; Max) d'exposition au traitement était de 5,6 (0,0 ; 19,1) mois.

Sur les 99 patients exposés au traitement, 8 (8,1 %) ont eu au moins une modification de posologie :

- au moins une diminution de dose pour 3 patients,
- au moins une augmentation de dose pour 2 patients,
- au moins une interruption de traitement pour 5 patients dont 2 avaient repris le traitement à la date du cut-off.

II.A.1.1.c Patients ayant définitivement arrêté le traitement :

Sur la période, 3 patients ont définitivement arrêté le traitement avec asciminib :

- 1 femme de 79,2 ans, incluse en pré-PUT, traitée avec asciminib 80 mg/jour, est décédée du COVID-19 dix-huit mois après l'initiation du traitement. Le décès n'était pas suspecté d'être lié au traitement par asciminib,
- 1 femme de 77,3 ans, incluse en pré-PUT, traitée avec asciminib 80 mg/jour, est décédée d'une défaillance cardiaque suite à des complications post-chirurgicales, 13,3 mois après l'initiation du traitement. Le décès n'était pas suspecté d'être lié au traitement par asciminib,
- 1 homme de 51,7 ans, inclus en post-PUT, traité avec asciminib 40 mg/jour et suivi dans l'ATU pendant 2,4 mois, est décédé suite à la survenue d'un événement indésirable (sepsis) non lié au traitement avec asciminib (la date d'initiation du traitement était inconnue pour ce patient).

II.A.1.1.d Suivi clinique et biologique des patients :

Des données de suivi sont disponibles entre la visite du Mois 1 et la visite du Mois 18. Les bilans cliniques, hématologiques et biologiques ne distinguent pas si les patients sont pré- ou post-PUT, ce qui explique le recul disponible de plus de 6 mois.

Le délai de réponse au traitement (obtention d'une RMM) est étudié chez les patients post-PUT afin de ne pas biaiser les résultats d'efficacité. Pour ce premier rapport, il n'y avait pas suffisamment de données disponibles pour réaliser l'analyse (20 patients traités en médiane 1,6 mois, min 0, max 4,9).

Des résultats hématologiques et biologiques anormaux ont été rapportés comme reliés au traitement par asciminib et déclarés comme effets indésirables (Voir section II.B.1) : un taux de plaquettes anormal pour 2 patients à la visite du Mois 1 et 1 patient à la visite du Mois 9, des taux de lipase sérique anormaux aux visites des Mois 1 et 3 pour 1 patient et du Mois 6 pour 1 autre patient et une clairance de la créatinine anormale à la visite du Mois 1 pour 1 patient.

II.A.1.2 En cumulé

Il s'agit du premier rapport pour cette ATU, les données en cumulé seront présentées à partir du prochain rapport.

II.A.2. Indication LMC-PC avec mutation T315I

II.A.2.1 Sur la période considérée

Quinze (15) patients ont été inclus dont 11 avaient initié l'asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 4 patients ont été inclus après la mise en place du PUT (patients post-PUT). Le traitement a été fourni par Novartis pour tous les patients inclus et, pour 13 patients (dont 11 patients pré-PUT et 2 patients post-PUT), il a pu être établi que le traitement avait été initié.

II.A.2.1.a Caractéristiques des patients traités à la demande d'accès au traitement :

A l'inclusion, 10/15 (66,7%) patients étaient des hommes. L'âge médian était de 53,4 ans et 2 patients (13,3%) étaient âgés de 75 ans ou plus.

La demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (Min ; Max) 4,9 (0,9 ; 23,4) ans après le diagnostic.

A la demande d'accès, 4/11 (36,4 %) patients pour lesquels la donnée était disponible, avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %, 3/11 (27,3 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]1 % – 10 %], 1/11 (9,1 %) avait un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]0,1 % – 1 %], 2/11 (18,2 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]0,01 % – 0,1 %] et 3/11 (27,3 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur les 12 patients traités pour lesquels la donnée était renseignée :

- 8 (66,7 %) patients avaient une réponse hématologique complète et 4 (33,3 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète ;
- 4 (33,3 %) patients avaient une réponse cytogénétique complète, 4 (33,3 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète, et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 4 (33,3 %) patients.

A l'initiation, tous les patients (12/12, 100,0 %) pour lesquels la donnée était renseignée avaient reçu au moins un ITK. La quasi-totalité des patients (11/12, 91,7%) avait reçu du ponatinib.

Un (1, 8,3 %) patient avait reçu 1 ligne de traitements avec un ITK, 4 (33,3 %) patients avaient reçu 2 lignes, 6 (50,0 %) patients 3 lignes et 1 (8,3 %) patient avait reçu 4 lignes.

II.A.2.1.b Traitement avec asciminib :

Tous les patients pour lesquels la donnée était renseignée (N=7) ont débuté le traitement à la dose recommandée de 400 mg/jour. La durée totale médiane (Min ; Max) d'exposition au traitement était de 8,6 (2,5 ; 20,5) mois.

Sur les 13 patients exposés au traitement, 4 (30,8 %) ont eu au moins une modification de posologie :

- au moins une diminution de dose pour un patient,
- au moins une augmentation de dose pour un patient,
- au moins une interruption de traitement pour un patient, sans reprise à la date du cut-off,
- une modification de posologie de type inconnu pour un patient.

II.A.2.1.c Patients ayant définitivement arrêté le traitement :

Aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté pour les patients traités dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I.

II.A.2.1.d Suivi clinique et biologique des patients :

Des données de suivi sont disponibles entre la visite du Mois 1 et la visite du Mois 21. Les bilans cliniques, hématologiques et biologiques ne distinguent pas si les patients sont pré- ou post-PUT, ce qui explique le recul disponible de plus de 6 mois.

Le délai de réponse au traitement (obtention d'une RMM) est étudié chez les patients post-PUT afin de ne pas biaiser les résultats d'efficacité. Pour ce premier rapport, il n'y avait pas suffisamment de données disponibles pour réaliser l'analyse (2 patients traités en médiane 2,8 mois, min 2,5, max 3,0).

Aucun des bilans hématologiques et biologiques évalués comme anormal n'était lié au traitement avec asciminib.

II.A.2.2 En cumulé

Il s'agit du premier rapport pour cette ATUn, les données en cumulé seront présentées à partir du prochain rapport.

II.A.3. Indication LAL Ph+

II.A.3.1 Sur la période considérée

Onze (11) patients ont été inclus dont 2 avaient initié l'asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 9 patients ont été inclus après la mise en place du PUT (patients post-PUT). Le traitement a été fourni par Novartis pour tous les patients inclus et, pour 3 patients (dont 2 patients pré-PUT et 1 patient post-PUT), il a pu être établi que le traitement avait été initié.

II.A.3.1.a Caractéristiques des patients traités à la demande d'accès au traitement :

A l'inclusion, la moitié des patients étaient des hommes. L'âge médian était de 59,6 ans et 2 (20%) patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

La demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (Min ; Max) 4,7 (0,2 ; 18,8) ans après le diagnostic.

A la demande d'accès au traitement, 4/8 (50,0 %) patients avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %, 1/8 (12,5 %) avait un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]1 % – 10 %], 2/8 (25,0 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]0,1 % – 1 %] et 1/8 (12,5 %) avait un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur 10 patients pour lesquels la réponse hématologique était disponible, 6 (60,0 %) avaient une réponse hématologique complète, 3 (30,0 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète et la réponse hématologique n'avait pas été évaluée pour 1 patient.

Sur 9 patients pour lesquels la réponse cytogénétique était disponible, 4 (44,4 %) avaient une réponse cytogénétique complète, 3 (33,3 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 2 (22,2 %) patients.

Tous les patients (10/10, 100,0 %) avaient reçu au moins un ITK.

A l'initiation, 1 patient avait reçu 2 lignes de traitements avec un ITK, 3 patients avaient reçu 3 lignes, 3 patients avaient reçu 4 lignes et 3 patients avaient reçu 5 lignes.

II.A.3.1.b Traitement avec asciminib :

Selon les fiches de suivi de traitement reçues, la posologie d'asciminib à l'initiation était disponible pour 2 patients : un patient pré-PUT traité avec une dose de 80 mg/jour depuis 6,2 mois et un patient post-PUT traité avec une dose de 400 mg/jour depuis 2,8 mois.

Aucune modification de posologie n'a été rapportée.

II.A.3.1.c Patients ayant définitivement arrêté le traitement :

Aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté pour les patients traités dans l'indication LAL Ph+.

II.A.3.1.d Suivi clinique et biologique des patients :

Pour les patients traités dans l'indication LAL Ph+, des fiches ont été reçues pour 1 patient à la visite du Mois 3 et pour 1 patient à la visite du Mois 6.

Les bilans hématologiques et biologiques à ces visites étaient normaux, sauf pour un patient à la visite du Mois 6, avec un taux de plaquettes anormalement bas, sans lien avec asciminib selon l'évaluation du médecin.

II.A.3.2 En cumulé

Il s'agit du premier rapport pour cette ATU, les données en cumulé seront présentées à partir du prochain rapport.

II.B. Données de pharmacovigilance sur la période

II.B.1. Indication LMC-PC sans mutation

Quatre cas de pharmacovigilance relatifs à 7 effets indésirables (EI) survenus chez 4 patients ont été rapportés sur la période.

Un cas était grave et correspondait à 1 EI grave (EIG) : thrombopénie. Il s'agissait d'une thrombopénie de grade 1 (nadir 96 G/l à 6 mois du début du traitement), évaluée non grave par le prescripteur, mais considérée comme grave selon l'Important Medical Event (IME)-list de l'EMA. Le traitement a été poursuivi de manière inchangée.

Les 6 EI non graves (EING) étaient répartis en 3 « lipases augmentées », 2 « plaquettes diminuées » et 1 « clairance de la créatinine rénale diminuée ».

Aucun EI n'a conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.

Aucun cas d'évolution fatale, relié au traitement par asciminib, n'a été rapporté.

II.B.2. Indication LMC-PC avec mutation

Aucun cas de pharmacovigilance relié au traitement n'a été rapporté sur la période dans l'indication LMC avec mutation T315I.

II.B.3. Indication LAL Ph+

Un cas de pharmacovigilance a été rapporté sur la période, correspondant à 3 EI survenus chez 1 patient. Aucun cas grave n'a été rapporté sur la période.

Les 3 EING rapportés étaient : « œdème », « poids augmenté » et « arthralgie ».

III. Conclusion

Au total sur la période de ce rapport (04 août 2021 – 04 février 2022), 117 patients ont été inclus et traités et 99 ont été exposés à l'asciminib dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 15 patients ont été inclus et traités et 13 ont été exposés à l'asciminib dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I, et 11 patients ont été inclus et traités et 3 ont été exposés à l'asciminib dans l'indication LAL Ph+.

Sur les 7 EI reliés au traitement rapportés dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, un EI a été évalué comme inattendu dans la base de pharmacovigilance : diminution de la clairance de la créatinine.

Aucun EI relié au traitement n'a été rapporté chez les patients traités avec asciminib pour l'indication LMC-PC avec mutation T315I.

Les 3 EI reliés au traitement rapportés dans l'indication LAL Ph+ ont été évalués comme inattendus dans la base de pharmacovigilance : œdème, augmentation de poids et arthralgie. Ces EI ne présentaient aucun critère de gravité et leur évolution était favorable.

Le rapport bénéfice-risque de l'asciminib demeure favorable dans les conditions d'utilisation décrites dans le PUT.