

## AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE / AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL

### RÉSUMÉ DU RAPPORT PÉRIODIQUE DE SYNTHÈSE N°2 Asciminib (ABL001)

Période du 05/02/2022 au 27/06/2022

#### I. Introduction

L'asciminib (ABL001), comprimés pelliculés dosés à 40 mg est disponible via des Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC), dispositif remplaçant les Autorisations 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'AAC/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.

La Commission Européenne a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à Scemblix 20 mg et 40 mg comprimés pelliculés (asciminib) le 25 août 2022 pour l'indication suivante : « *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).* ».

Les spécialités Scemblix 20 mg et 40 mg sont disponibles depuis le 27 juin 2022 dans le cadre d'un Accès Précoce pré-AMM accordé par la Haute Autorité de Santé (HAS) le 14 avril 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. »*

Le présent résumé couvre la période du 5 février 2022 au 27 juin 2022.

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

### **II.A. Données cliniques et démographiques recueillies**

Au total, 205 patients ont été inclus dans l'ATU asciminib, dont 60 ont été inclus sur la période :

- 167 patients dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I (dont 48 sur la période),
- 19 dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I (dont 3 sur la période),
- 19 dans l'indication LAL Ph+ (dont 9 sur la période).

Au total, le traitement a été fourni aux centres par Novartis pour 202 patients (patients traités) et l'initiation du traitement avec asciminib a été confirmée pour 153 patients (patients exposés).

Pour les patients ayant initié l'asciminib en ATU 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*

Quarante-huit (48) patients ont été inclus et le traitement a été fourni par Novartis pour 45 patients inclus et, pour 13 patients, il a pu être établi que le traitement avait été initié.

Les caractéristiques socio-démographiques et les résultats d'examen cliniques à l'initiation et lors des visites de suivi des patients traités sur la période sont décrits avec les données en cumulé.

##### *II.A.1.2 En cumulé*

Au total, 167 patients ont été inclus dont 79 avaient initié asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 88 patients ont été inclus après la mise en place du PUT (patients post-PUT). Le traitement a été fourni par Novartis pour 164 patients (dont 79 patients pré-PUT et 85 patients post-PUT), et il a pu être établi que le traitement avait été initié pour 126 patients (dont 79 patients pré-PUT et 47 patients post-PUT).

Note : sur les 79 patients pré-PUT inclus et traités, 6 sont absents de la base de données ayant servi aux analyses pour ce rapport car aucune fiche n'a été reçue. Aucune donnée clinique n'est disponible pour ces patients. Les résultats ci-après sont donc présentés sur un total de 161 patients inclus, 158 patients traités et 120 patients exposés (dont 73 patients pré-PUT).

##### *II.A.1.2.a Caractéristiques des patients traités à la demande d'accès au traitement :*

A l'inclusion, 90/158 (57,0 %) patients étaient des hommes. L'âge médian était de 65,1 ans et 23 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

La demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (Min ; Max) 6,1 (0,1 ; 31,6) ans après le diagnostic.

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

Sur les 133 patients traités pour lesquels la donnée est renseignée :

- 111 (83,5 %) patients avaient une réponse hématologique complète, 21 (15,8 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète et la réponse hématologique n'avait pas été évaluée pour 1 patient ;
- 59 (44,4 %) patients avaient une réponse cytogénétique complète, 33 (24,8 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 41 (30,8 %) patients.

A l'initiation, tous les patients (137/137, 100,0 %) avaient reçu au moins un ITK.

Vingt-et-un (21, 15,3 %) patients avaient reçu moins de 3 lignes de traitements avec un ITK, 43 (31,4 %) patients avaient reçu 3 lignes, 44 (32,1 %) patients 4 lignes et 29 (21,2 %) patients avaient reçu plus de 4 lignes. Les lignes de traitements ITK antérieurs sont détaillées dans le Tableau 1.

*Tableau 1 - Caractéristiques des patients – Lignes de traitements ITK antérieurs – Patients traités avec l'indication LMC-PC sans mutation T315I (N=158)*

	Patients traités en cumul (N=158)					
	1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>ème</sup> ligne	3 <sup>ème</sup> ligne	4 <sup>ème</sup> ligne	5 <sup>ème</sup> ligne	6 <sup>ème</sup> ligne
<b>N</b>	<b>137</b>	<b>136</b>	<b>116</b>	<b>73</b>	<b>29</b>	<b>3</b>
IMATINIB, n (%)	114 (83.2)	7 (5.1)	6 (5.2)	7 (9.6)	1 (3.4)	1 (33.3)
NILOTINIB, n (%)	15 (10.9)	26 (19.1)	30 (25.9)	4 (5.5)	2 (6.9)	1 (33.3)
DASATINIB, n (%)	3 (2.2)	84 (61.8)	32 (27.6)	6 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
BOSUTINIB, n (%)	3 (2.2)	16 (11.8)	31 (26.7)	35 (47.9)	7 (24.1)	0 (0.0)
PONATINIB, n (%)	2 (1.5)	3 (2.2)	17 (14.7)	20 (27.4)	19 (65.5)	1 (33.3)
AUTRE ITK, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Manquant	0	0	0	0	0	0

#### *II.A.1.2.b Traitement avec asciminib :*

La majorité des patients (103/110, 93,6 %) a débuté le traitement à la dose recommandée de 80 mg/jour et 7/110 (6,4 %) à la dose de 40 mg/jour. La dose d'initiation n'était pas renseignée pour 7 patients. La durée totale médiane (Min ; Max) d'exposition au traitement était de 8,0 (0,2 ; 28,5) mois.

Sur les 120 patients exposés au traitement, 17 (14,2 %) ont eu au moins une modification de posologie : 9 patients ont eu au moins une diminution de dose, 2 patients ont eu au moins une augmentation de dose et 8 patients ont eu au moins une interruption de traitement. Trois (3) de ces 8 patients avaient repris le traitement à la date du cut-off, dont 2 patients avec une dose à 40 mg/jour et 1 patient avec une dose à 80 mg/jour.

*II.A.1.2.c Patients ayant définitivement arrêté le traitement :*

En cumulé, 5 patients ont définitivement arrêté le traitement avec asciminib : 2 patients sont décédés, 1 patient a eu un effet indésirable non lié à asciminib et est décédé, 1 patient a arrêté le traitement suite à la progression de sa maladie, et 1 patient a arrêté le traitement suite à la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié à asciminib.

Les patients décédés étaient :

- 1 femme de 79 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 ans, incluse en pré-PUT, traitée avec asciminib 80 mg/jour, est décédée 13,3 mois après l'initiation du traitement d'une défaillance cardiaque suite à des complications post-chirurgicales ; le décès n'était pas suspecté d'être lié au traitement par asciminib,
- 1 homme de 51 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.1.2.d Suivi clinique des patients :*

Des données de suivi sont disponibles entre la visite du Mois 1 et la visite du Mois 27.

Le délai de réponse au traitement (obtention d'une RMM ou d'une RM2) est étudié chez les patients post-PUT afin de ne pas biaiser les résultats d'efficacité. Selon l'estimation de la courbe Kaplan Meier faite parmi 39 patients, l'incidence cumulée des patients en RMM [IC 95 %] à 3 mois depuis l'initiation du traitement était de 12,7 % [3,8 % ; 27,1 %] et de 40,5 % [13,4 % ; 66,6 %] à 6 mois pour les patients traités avec l'indication LMC-PC sans mutation T315I.

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

### *II.A.2.1 Sur la période considérée*

Trois (3) patients ont été inclus. Le traitement a été fourni par Novartis pour tous les patients inclus mais il n'a pu être établi que le traitement avait été initié pour aucun de ces patients.

Les caractéristiques socio-démographiques et les résultats d'examens cliniques à l'initiation et lors des visites de suivi des patients traités sur la période sont décrits avec les données en cumulé.

### *II.A.2.2 En cumulé*

En cumulé, 19 patients ont été inclus dont 12 avaient initié asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 7 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 15 patients (dont 12 patients pré-PUT et 3 patients post-PUT), il a pu être établi que le traitement avait été initié.

Note : sur les 12 patients pré-PUT inclus et traités, 1 est absent de la base de données ayant servi aux analyses pour ce rapport car aucune fiche n'a été reçue. Aucune donnée clinique n'est disponible pour ce patient. Les résultats ci-après sont donc présentés sur un total de 18 patients inclus et traités (dont 11 patients pré-PUT).

#### *II.A.2.2.a Caractéristiques des patients traités à la demande d'accès au traitement :*

A l'inclusion, 11/18 (61,1 %) patients étaient des hommes. L'âge médian était de 54,0 ans et 3 patients (21,4 %) étaient âgés de 75 ans ou plus.

La demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (Min ; Max) 5,0 (0,9 ; 23,4) ans après le diagnostic.

A la demande d'accès, 5/14 (35,7 %) patients pour lesquels la donnée était disponible, avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %, 4/14 (28,6 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre ]1 % – 10 %], 1/14 (7,1 %) avait un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre ]0,1 % – 1 %] et 4/14 (28,6 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur les 15 patients traités pour lesquels la donnée était renseignée :

- 10 (66,7 %) patients avaient une réponse hématologique complète et 5 (33,3 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète ;
- 4 (26,7 %) patients avaient une réponse cytogénétique complète, 5 (33,3 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 6 (40,0 %) patients.

A l'initiation, tous les patients (15/15, 100,0 %) avaient reçu au moins un ITK.

Un (1, 6,7 %) patient avait reçu 1 ligne de traitements avec un ITK, 5 (33,3 %) patients avaient reçu 2 lignes, 7 (46,7 %) patients 3 lignes et 2 (13,4 %) patients avaient reçu 4 lignes ou plus. Treize (13)/15 (86,7 %) patients avaient précédemment reçu du ponatinib. Les lignes de traitements ITK antérieures sont détaillées dans le Tableau 2.

*Tableau 2 - Caractéristiques des patients – Lignes de traitements ITK antérieures– Patients traités avec l'indication LMC-PC avec mutation T315I*

N	Patients traités en cumul (N=18)				
	1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>ème</sup> ligne	3 <sup>ème</sup> ligne	4 <sup>ème</sup> ligne	5 <sup>ème</sup> ligne
IMATINIB, n (%)	10 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
NILOTINIB, n (%)	4 (26.7)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DASATINIB, n (%)	1 (6.7)	5 (35.7)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
BOSUTINIB, n (%)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
PONATINIB, n (%)	0 (0.0)	6 (42.9)	7 (77.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
AUTRE ITK, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Manquant	0	0	0	0	0

#### *II.A.2.2.b Traitement avec asciminib :*

Dix (10)/11 (90,9 %) patients pour lesquels la donnée était renseignée ont débuté le traitement à la dose recommandée de 400 mg/jour et 1/11 (9,1 %) patient a initié le traitement à une dose comprise entre ]200 ; 400[ mg/jour. La durée totale médiane (Min ; Max) d'exposition au traitement était de 13,3 (3,1 ; 20,6) mois.

Sur les 14 patients exposés au traitement, 4 (28,6 %) ont eu au moins une modification de posologie : 2 patients ont eu au moins une diminution de dose, 1 patient a eu au moins une augmentation de dose et 1 patient a eu au moins une interruption de traitement et ne l'avait pas repris à la date du cut-off.

#### *II.A.2.2.c Patients ayant définitivement arrêté le traitement :*

Un arrêt définitif de traitement a été rapporté pour un patient traité dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I :

- 1 homme de 84 ans, inclus en pré-PUT, traité avec asciminib 80 mg/jour, est décédé du COVID19 3,6 mois après son entrée dans le suivi fait dans le cadre du PUT de l'ATU ; le décès n'était pas suspecté d'être lié au traitement par asciminib.

*II.A.2.2.d Suivi clinique des patients :*

Des données de suivi sont disponibles entre la visite du Mois 1 et la visite du Mois 21.

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 rapport, il n'y avait pas suffisamment de données disponibles pour présenter les résultats de l'analyse.

*II.A.3. Indication LAL Ph+*

*II.A.3.1 Sur la période considérée*

Neuf (9) patients ont été inclus. Le traitement a été fourni par Novartis pour tous les patients inclus et, pour 5 patients, il a pu être établi que le traitement avait été initié.

Les caractéristiques socio-démographiques et les résultats d'examens cliniques à l'initiation et lors des visites de suivi des patients traités sur la période sont décrits avec les données en cumulé.

*II.A.3.2 En cumulé*

Dix-neuf (19) patients ont été inclus dont 1 avait initié asciminib avant la mise en place du PUT (patient pré-PUT) et 18 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 12 patients (dont 1 patient pré-PUT et 11 patients post-PUT), il a pu être établi que le traitement avait été initié.

*II.A.3.2.a Caractéristiques des patients traités à la demande d'accès au traitement :*

A l'inclusion, 10/19 (52,6 %) patients étaient des hommes. L'âge médian était de 59,6 ans et 4/19 (21,1 %) patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

La demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (Min ; Max) 3,4 (0,2 ; 18,8) ans après le diagnostic.

A la demande d'accès au traitement, 6/17 (35,3 %) patients avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %, 4/17 (23,5 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre ]1 % – 10 %], 4/17 (23,5 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre ]0,1 % – 1 %] et 3/17 (17,6 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur 19 patients pour lesquels la réponse hématologique était disponible, 11 (57,9 %) avaient une réponse hématologique complète, 7 (36,8 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète et la réponse hématologique n'avait pas été évaluée pour 1 patient.

Sur 18 patients pour lesquels la réponse cytogénétique était disponible, 6 (33,3 %) avaient une réponse cytogénétique complète, 7 (38,9 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 5 (27,8 %) patients.

Tous les patients (19/19, 100,0 %) avaient reçu au moins un ITK.

A l'initiation, 3/19 (15,8 %) patients avaient reçu 2 lignes de traitements avec un ITK, 9/19 (47,4 %) patients avaient reçu 3 lignes, 4/19 (21,1 %) patients avaient reçu 4 lignes et 3/19 (15,8 %) patients avaient reçu 5 lignes. Dix-sept (17)/19 (89,5 %) patients avaient précédemment reçu du ponatinib. Les lignes de traitements ITK antérieurs sont détaillées dans le Tableau 3.

*Tableau 3 - Caractéristiques des patients – Lignes de traitements ITK antérieurs – Patients traités avec l'indication LAL Ph+ (N=19)*

	Patients traités en cumul (N=19)				
	1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>ème</sup> ligne	3 <sup>ème</sup> ligne	4 <sup>ème</sup> ligne	5 <sup>ème</sup> ligne
<b>N</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
IMATINIB, n (%)	6 (31.6)	4 (21.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
NILOTINIB, n (%)	6 (31.6)	3 (15.8)	4 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DASATINIB, n (%)	7 (36.8)	5 (26.3)	0 (0.0)	3 (42.9)	1 (33.3)
BOSUTINIB, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	2 (66.7)
PONATINIB, n (%)	0 (0.0)	7 (36.8)	8 (50.0)	4 (57.1)	0 (0.0)
AUTRE ITK, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Manquant	0	0	0	0	0

#### *II.A.3.2.b Traitement avec asciminib :*

Selon les fiches de suivi de traitement reçues, 12 patients ont initié le traitement avec asciminib et la posologie d'asciminib à l'initiation était disponible pour 10 patients : un patient pré-PUT initié avec une dose de 80 mg/jour traité depuis 6,2 mois, un patient post-PUT initié avec une dose de 160 mg/jour et 8 patients post-PUT initiés avec une dose de 400 mg/jour. La durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement était 2,3 (0,0 ; 6,9) mois.

Un patient post-PUT a eu au moins une interruption de traitement (visite du mois 3) et n'avait pas repris le traitement à la date du cut-off.

#### *II.A.3.2.c Patients ayant définitivement arrêté le traitement :*

Un arrêt définitif de traitement a été rapporté pour un patient exposé dans l'indication LAL Ph+ :

- 1 homme de 61 ans, inclus en post-PUT, traité avec asciminib 80 mg/jour, est décédé suite à la progression de sa maladie (selon la déclaration de pharmacovigilance associée au décès), 1,7 mois après son entrée dans l'ATU ; le décès n'était pas suspecté d'être lié au traitement par asciminib.

Via les déclarations de pharmacovigilance, nous avons la connaissance d'un autre arrêt suite au décès du patient par rechute de la maladie et non reliée au médicament, non comptabilisé ici car la « fiche d'arrêt » n'a pas encore été reçue.

*II.A.3.2.d Suivi clinique des patients :*

Pour les patients traités dans l'indication LAL Ph+, des taux du transcrit BCR-ABL1 ont été renseignés pour 17 patients à la demande d'accès, pour 4 patients à la visite du Mois 1, pour 4 patients à la visite du Mois 3 et pour 2 patients à la visite du Mois 6.

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 rapport, il n'y avait pas suffisamment de données disponibles pour présenter les résultats de l'analyse.

## **II.B. Données de pharmacovigilance**

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

#### *II.B.1.1 Sur la période considérée*

Cinq (5) cas de pharmacovigilance relatifs à 10 effets indésirables (EI) survenus chez 5 patients ont été rapportés sur la période.

Deux (2) cas étaient graves et correspondaient à 5 EI graves (EIG) :

- « défaillance hépatique » / « cytolysse hépatique » de grade 3 avec décompensation ascitique œdémateuse, accompagnée d'un taux anormalement élevé des transaminases (« alanine aminotransférase augmentée » et « aspartate aminotransférase augmentée »), évalués comme graves par le prescripteur.
- « accident ischémique transitoire » de grade 2 évalué comme grave par le prescripteur.

Les 5 EI non graves (EING) rapportés étaient : 1 « douleur », 1 myalgie, 1 « lipase augmentée » et 2 « plaquettes diminuées ».

Sur la période, 6 EI ont conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement chez 2 patients :

- Le cas incluant les EI graves cités plus haut avec « défaillance hépatique » / « cytolysse hépatique », accompagnée d'un taux anormalement élevé des transaminases (« alanine aminotransférase augmentée » et « aspartate aminotransférase augmentée ») ainsi que l'EI non grave « plaquettes diminuées » qui ont entraîné une diminution de la dose puis l'interruption du traitement.
- Le cas de « lipase augmentée » qui a entraîné une diminution de dose d'asciminib.

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

### *II.B.1.2      En cumulé*

Depuis le début de l'ATUn, un total de 15 effets indésirables a été rapporté chez 8 patients répartis en 8 cas de pharmacovigilance dans la base de pharmacovigilance de Novartis.

Six (6) EIG ont concerné 3 patients, dont 5 EIG inattendus selon la brochure investigateur et qui ont concerné 2 patients :

- « défaillance hépatique » / « cytolysse hépatique » de grade 3 avec décompensation ascitique œdémateuse, accompagnée d'un taux anormalement élevé des transaminases (« alanine aminotransférase augmentée » et « aspartate aminotransférase augmentée »), évalués comme graves par le prescripteur.
- « accident ischémique transitoire » survenu 359 jours après l'initiation du traitement et rapporté comme complètement résolu.
- « thrombopénie », attendu selon la brochure investigateur.

En cumulé dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 6 EI ont conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement chez 2 patients. Ces EI ont été déclarés sur la période de ce rapport et sont décrits en section II.B.1.1.

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 ou depuis le début de l'ATUn dans l'indication LMC avec mutation T315I.

### *II.B.3.   Indication LAL Ph+*

#### *II.B.3.1      Sur la période*

Aucun cas de pharmacovigilance relié au traitement n'a été rapporté sur la période dans l'indication LAL Ph+.

#### *II.B.3.2      En cumulé*

Depuis le début de l'ATUn, un cas de pharmacovigilance a été rapporté, correspondant à 4 EI survenus chez 1 patient. Aucun cas grave n'a été rapporté.

Les 4 EING rapportés étaient : « œdème », « poids augmenté », « douleurs dans les extrémités » et « arthralgie ».

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

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

### **III. Conclusion**

Au total, 205 patients ont été inclus dans l'ATU asciminib depuis le 04 août 2021, dont 167 dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 19 dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I et 19 dans l'indication LAL Ph+. Le traitement a été fourni aux centres par Novartis pour 202 patients, et 153 patients ont été exposés à l'asciminib : 126 patients dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 15 patients dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I, et 12 patients dans l'indication LAL Ph+.

Sur les 15 EI reliés au traitement rapportés dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 7 étaient inattendus selon la brochure investigateur dont 5 étaient graves chez 2 patients : cytolyse hépatique / défaillance hépatique, avec alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase augmentées chez 1 patient, et accident ischémique transitoire chez 1 patient ; les 2 EI inattendus « non graves » étaient douleurs et myalgies.

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

Les 4 EI reliés au traitement rapportés dans l'indication LAL Ph+ étaient inattendus selon la brochure investigateur : œdème, augmentation de poids, douleurs dans les extrémités 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.