

# Résumé de rapport de synthèse

**Accès précoce [Scemblix® - asciminib]**

Rapport n° 1 Période du 27/06/2022 au 01/11/2022

---

## 1- Introduction

Le [14/04/2022], la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament [Scemblix 20 mg et 40 mg comprimés pelliculés (asciminib)] 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.**

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 27/06/2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union Européenne le 25/08/2022 dans 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).* ».

En France, l'asciminib, en comprimés pelliculés dosés à 40 mg, était disponible jusqu'au 29 novembre 2022 *via* des Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC), dispositif remplaçant les Autorisations Temporaire d'Utilisation nominatives (ATUn).

## 2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

### **Suivi des patients**

#### Patients inclus et exposés dans l'Accès Précoce (AP)

Au total, 127 fiches de demande d'accès à l'AP ont été reçues, dont 95 pour des patients précédemment traités par asciminib dans le cadre de l'AAC (patients pré-AP) et 32 sur la période d'analyse de ce rapport.

En cumulé, 153 patients ont été inclus dans l'AP Scemblix® (pour 26 patients précédemment traités dans le cadre de l'AAC, aucune fiche de demande d'accès n'a été reçue) dont 121 patients pré-AP et 32 patients inclus entre le 27 juin et le 1<sup>er</sup> novembre 2022, période d'analyse de ce rapport (patients post-AP). Il a pu être confirmé que le traitement avait été initié pour 134 patients au total, dont 13 sur la période couverte par ce rapport (Tableau 1).

**Tableau 1 - Disposition – Effectif des différentes populations – Patients avec une demande dans l'indication LMC PC sans mutation T315I**

	Sur la période	En cumul		
		Pré-AP (N=124)	Post-AP (N=33)	TOTAL (N=158)
<b>Patients avec une demande d'AP, N</b>	<b>33</b>	<b>124</b>	<b>33</b>	<b>158</b>
<b>Patients inclus dans l'AP, n (%)</b>	32* (97,0)	121* (97,6)	32* (97,0)	153* (96,8)
<b>Patients exposés**, n (%)</b>	13 (39,4)	121 (97,6)	13 (39,4)	134 (84,8)

\* Un patient non-inclus sans Request Number et sans catégorisation pré-AP / post-AP. Et 4 patients non-inclus car ayant eu moins de 3 ITK distincts.

\*\* Patients exposés : Patients pour lesquels le traitement a été administré

Source : Table 1.1.5 – TFL Rapport n°1 V1.0 21/12/2022

#### Données collectées par variable

Le Tableau 2 présente, pour chaque visite de suivi, le nombre de patients pour lesquels la visite était attendue et le nombre de patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue.

**Tableau 2 - Disposition – Fiches de suivi attendues vs fiches de suivi reçues en fonction de la durée de suivi – Patients exposés avec l'indication LMC PC sans mutation T315I**

	Patients exposés sur la période (N=13)	Patients exposés en cumul (N=134)		
		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=13)	TOTAL (N=134)
<b>Visite Mois 1</b>				
Attendu, n (%)	12 (92,3)	121 (100,0)	12 (92,3)	133 (99,3)
Reçu, n (%)*	2 (16,7)	19 (15,7)	2 (16,7)	21 (15,8)
<b>Visite Mois 2</b>				
Attendu, n (%)	7 (53,8)	121 (100,0)	7 (53,8)	128 (95,5)
Reçu, n (%)*	1 (14,3)	6 (5,0)	1 (14,3)	7 (5,5)
<b>Visite Mois 3</b>				
Attendu, n (%)	2 (15,4)	121 (100,0)	2 (15,4)	123 (91,8)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	16 (13,2)	0 (0,0)	16 (13,0)
<b>Visite Mois 6</b>				
Attendu, n (%)	1 (7,7)	103 (85,1)	1 (7,7)	104 (77,6)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	33 (32,0)	0 (0,0)	33 (31,7)
<b>Visite Mois 9</b>				
Attendu, n (%)	0 (0,0)	88 (72,7)	0 (0,0)	88 (65,7)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	25 (28,4)	0 (0,0)	25 (28,4)
<b>Visite Mois 12</b>				
Attendu, n (%)	0 (0,0)	73 (60,3)	0 (0,0)	73 (54,5)

	Patients exposés sur la période (N=13)	Patients exposés en cumul (N=134)		
		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=13)	TOTAL (N=134)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	26 (35,6)	0 (0,0)	26 (35,6)
<b>Visite Mois 15</b>				
Attendu, n (%)	0 (0,0)	61 (50,4)	0 (0,0)	61 (45,5)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	16 (26,2)	0 (0,0)	16 (26,2)
<b>Visite Mois 18</b>				
Attendu, n (%)	0 (0,0)	47 (38,8)	0 (0,0)	47 (35,1)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	9 (19,1)	0 (0,0)	9 (19,1)
<b>Visite Mois 21</b>				
Attendu, n (%)	0 (0,0)	33 (27,3)	0 (0,0)	33 (24,6)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	4 (12,1)	0 (0,0)	4 (12,1)
<b>Visite Mois 24</b>				
Attendu, n (%)	0 (0,0)	22 (18,2)	0 (0,0)	22 (16,4)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (9,1)
<b>Visite Mois 27</b>				
Attendu, n (%)	0 (0,0)	17 (14,0)	0 (0,0)	17 (12,7)
Reçu, n (%)*	0 (0,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	3 (17,6)

\* Le pourcentage des patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue est calculé par rapport au nombre de patients pour lesquels la visite était attendue.  
 Source : Table 1.1.6 – TFL Rapport n°1 V1.0 21/12/2022

Le Tableau 3 présente les données recueillies chez les patients exposés, par fiches.

**Tableau 3 - Disposition – Récapitulatif des données manquantes par fiches – Patients exposés avec l'indication LMC PC sans mutation T315I**

	Patients exposés sur la période (N=13)	Patients exposés en cumul (N=134)		
		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=13)	TOTAL (N=134)
<b>Fiches de demande d'accès au traitement reçues</b>	<b>13</b>	<b>95</b>	<b>13</b>	<b>108</b>
<b>Taux global de données renseignées (Fiches de demande d'accès au traitement reçues), n (%)</b>	<b>182</b>	<b>1045</b>	<b>182</b>	<b>1227</b>
Non renseigné	9 (4,9)	27 (2,6)	9 (4,9)	36 (2,9)
Renseigné	173 (95,1)	1018 (97,4)	173 (95,1)	1191 (97,1)
<b>Fiches d'initiation de traitement reçues</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>15</b>
<b>Taux global de données renseignées (Fiches d'initiation de traitement reçues), n (%)</b>	<b>280</b>	<b>7</b>	<b>280</b>	<b>287</b>
Non renseigné	16 (5,7)	4 (57,1)	16 (5,7)	20 (7,0)
Renseigné	264 (94,3)	3 (42,9)	264 (94,3)	267 (93,0)
<b>Fiches de suivi mensuel du traitement reçues</b>	<b>9</b>	<b>208</b>	<b>9</b>	<b>217</b>

	Patients exposés sur la période (N=13)	Patients exposés en cumul (N=134)		
		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=13)	TOTAL (N=134)
<b>Taux global de données renseignées (Fiches de suivi mensuel du traitement reçues), n (%)</b>	<b>43</b>	<b>895</b>	<b>43</b>	<b>938</b>
Non renseigné	1 (2,3)	163 (18,2)	1 (2,3)	164 (17,5)
Renseigné	42 (97,7)	732 (81,8)	42 (97,7)	774 (82,5)
<b>Fiches d'arrêt reçues</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Questionnaires de qualité de vie reçus</b>	<b>7</b>	<b>NA</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
<b>Taux global de données renseignées (tout type de fiches reçues), n (%)</b>	<b>505</b>	<b>1947</b>	<b>505</b>	<b>2452</b>
Non renseigné	26 (5,1)	194 (10,0)	26 (5,1)	220 (9,0)
Renseigné	479 (94,9)	1753 (90,0)	479 (94,9)	2232 (91,0)

Source : Table 1.1.3 – TFL Rapport n°1 V1.0 21/12/2022

#### Durée de suivi des patients dans l'AP

La durée moyenne (écart type, ET) d'exposition au traitement était de 0,4 (0,7) mois pour les 9 patients exposés sur la période dont la donnée était renseignée, et de 10,1 (7,0) mois pour les 69 patients exposés en cumulé dont la donnée était renseignée (Tableau 4).

**Tableau 4 - Disposition - Durée d'exposition au traitement et durée de suivi – Patients exposés avec l'indication LMC PC sans mutation T315i**

	Patients exposés sur la période (N=13)	Patients exposés en cumul (N=134)		
		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=13)	TOTAL (N=134)
<b>Durée d'exposition au traitement, pré-AP et post-AP (mois), N</b>	<b>9</b>	<b>60</b>	<b>9</b>	<b>69</b>
Moyenne (ET)	0,4 (0,7)	11,6 (6,3)	0,4 (0,7)	10,1 (7,0)
Médiane	0,0	11,6	0,0	10,9
Min ; Max	[0,0;1,9]	[1,0;28,5]	[0,0;1,9]	[0,0;28,5]
Manquant	4	61	4	65

Source : Table 1.1.6 – TFL Rapport n°1 V1.0 21/12/2022

Au total, 2 patients ont définitivement arrêté le traitement :

- Un patient est décédé moins de 4 mois après l'initiation du traitement, suite à un malaise avec perte de connaissance et chute traumatique. Il était traité par asciminib à la dose de 80 mg/jour.
- Un patient pour lequel la Réponse Moléculaire Majeure (RMM) n'a pas été atteinte sous asciminib 80 mg/jour, a arrêté définitivement le traitement par asciminib un peu plus d'un an après l'initiation. Le prescripteur a indiqué que l'effet thérapeutique n'était pas satisfaisant et que la décision de procéder à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avait été prise.

## Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 5. Les données sont manquantes pour les 26 patients pour lesquels aucune fiche de demande d'accès n'a été reçue.

À l'inclusion, 73 (57,5 %) patients inclus sur 127 pour lesquels l'information était disponible, étaient des hommes. L'âge médian (min ; max) à la demande d'accès était de 67,4 (21,6 ; 87,8) ans (donnée manquante pour 30 patients), plus de 90 % des patients avaient 45 ans ou plus et 24/123 (19,5 %) patients avaient 75 ans ou plus.

Le poids médian (min ; max), collecté pour les patients post-AP (N=30, 2 patients pour lesquels la donnée était manquante) était de 76,5 (45,0 ; 115,0) kg.

**Tableau 5 - Caractéristiques socio-démographiques des patients à l'inclusion - Patients inclus avec l'indication LMC PC sans mutation T315I**

	Patients inclus sur la période (N=32)	Patients inclus en cumul (N=153)		
		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=32)	TOTAL (N=153)
<b>Sexe, n (%) [a]</b>	<b>32</b>	<b>95</b>	<b>32</b>	<b>127</b>
Masculin	19 (59,4)	54 (56,8)	19 (59,4)	73 (57,5)
Féminin	13 (40,6)	41 (43,2)	13 (40,6)	54 (42,5)
Manquant	0	26	0	26
Sexe-ratio*	1,46	1,32	1,46	1,35
<b>Age à la demande d'accès au traitement (années), N</b>	<b>32</b>	<b>91</b>	<b>32</b>	<b>123</b>
Moyenne (ET)	63,5 (16,1)	64,0 (13,1)	63,5 (16,1)	63,9 (13,9)
Médiane	70,1	66,8	70,1	67,4
Min ; Max	[24,2;81,8]	[21,6;87,8]	[24,2;81,8]	[21,6;87,8]
Manquant	0	30	0	30
<b>Pour les patients post-AP</b>				
<b>Poids (kg), N</b>	<b>30</b>		<b>30</b>	
Moyenne (ET)	77,4 (18,0)		77,4 (18,0)	
Médiane	76,5		76,5	
Min ; Max	[45,0;115,0]		[45,0;115,0]	
Manquant	2		2	

\* Sexe-ratio = nombre d'hommes / nombre de femmes

[a] Les données manquantes correspondent aux patients sans fiche de demande d'accès au traitement D1.

Source : Table 1.2.1.1 – TFL Rapport n°1 V1.0 21/12/2022

## Caractéristiques de la maladie

L'âge médian (min ; max) au diagnostic des patients inclus était de 56,6 (19,9 ; 84,4) ans (donnée manquante pour 39 patients dont 38 pré-AP).

La demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (min ; max) 7,1 (0,1 ; 31,6) ans après le diagnostic (données manquantes pour 42 patients).

À la demande d'accès au traitement :

- 41/115 (35,7 %) patients avaient un taux du transcrit BCR::ABL1 > 10 %,
- 20/115 (17,4 %) avaient un taux du transcrit BCR::ABL1 compris entre ]1 % – 10 %],
- 26/115 (22,6 %) avaient un taux du transcrit BCR::ABL1 compris entre ]0,1 % – 1 %],
- 28/115 (24,3 %) avaient un taux du transcrit BCR::ABL1 ≤ 0,1 %

Au total, 101/123 (82,1 %) patients (30 patients pour lesquels la donnée était manquante) avaient une réponse hématologique complète, pour 1 patient la réponse hématologique n'avait pas été évaluée.

Cinquante-cinq (55)/122 (45,1 %) patients avaient une réponse cytogénétique complète à la demande d'accès au traitement, pour 28 patients (23,0 %) la réponse cytogénétique n'était pas complète, pour 39 patients (32,0 %) elle n'avait pas été évaluée (31 patients pour lesquels la donnée était manquante).

Avant d'instaurer le traitement par asciminib, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé. Les données d'ECG (si ECG réalisé : normal oui/non) sont manquantes pour 33 patients (dont 29 pré-AP). À la demande d'accès au traitement, 4/120 (3,3 %) patients (dont 3 pré-AP) avaient un ECG anormal.

À l'initiation, tous les patients inclus, pour lesquels une fiche de demande d'accès au traitement était disponible, avaient reçu au moins trois ITK. Les ITK les plus fréquents étaient le dasatinib et l'imatinib, reçus au moins une fois par plus de 95 % des patients ; 73,2 % des patients avaient reçu du bosutinib, 62,2 % du nilotinib et 44,9 % du ponatinib.

La majorité des patients avaient reçu 3 (55/127, 43,3 %) ou 4 (51/127, 40,2 %) lignes de traitements antérieures avec un ITK. Le Tableau 6 présente les ITK reçus par lignes de traitements ITK pour les patients inclus en cumulé.

**Tableau 6 - Caractéristiques des patients – Lignes de traitements ITK antérieurs ou en cours de la maladie – Patients inclus avec l'indication LMC-PC sans mutation T315I (N=153)**

	Patients inclus en cumul (N=153)				
	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>	127	127	127	79	31
IMATINIB, n (%)	110 (86,6)	5 (3,9)	3 (2,4)	8 (10,1)	1 (3,2)
NILOTINIB, n (%)	11 (8,7)	27 (21,3)	34 (26,8)	5 (6,3)	5 (16,1)
DASATINIB, n (%)	5 (3,9)	80 (63,0)	35 (27,6)	7 (8,9)	1 (3,2)
BOSUTINIB, n (%)	1 (0,8)	13 (10,2)	35 (27,6)	37 (46,8)	9 (29,0)
PONATINIB, n (%)	0 (0,0)	2 (1,6)	20 (15,7)	21 (26,6)	15 (48,4)
AUTRE ITK, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Manquant	0	0	0	0	0

Source : Table 1.2.5.1 – TFL Rapport n°1 V1.0 21/12/2022

### Caractéristiques des prescripteurs

En cumulé, les médecins prescripteurs ayant fait des demandes d'accès au traitement asciminib, pour des patients avec une LMC-PC sans mutation T315I, dans le cadre de l'AP, étaient répartis dans 58 centres en France dont la localisation régionale est présentée dans le Tableau 7. Les médecins prescripteurs étaient principalement des hématologues, les autres prescripteurs étaient oncologues, onco-hématologues et interniste.

**Tableau 7 - Disposition – Répartition des centres/médecins demandeurs – Patients inclus et exposés avec l'indication LMC PC sans mutation T315I**

	Inclus sur la période (N=32)	Inclus en cumul (N=153)		Exposés sur la période (N=13)	Exposés en cumul (N=134)	
		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=32)		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=13)
<b>Répartition géographique des médecins ayant fait la demande*, n (%)</b>	<b>26</b>	<b>74</b>	<b>26</b>	<b>11</b>	<b>74</b>	<b>11</b>
Auvergne-Rhône-Alpes	5 (19,2)	9 (12,2)	5 (19,2)	2 (18,2)	9 (12,2)	2 (18,2)
Bourgogne-Franche-Comté	2 (7,7)	2 (2,7)	2 (7,7)	2 (18,2)	2 (2,7)	2 (18,2)
Bretagne	2 (7,7)	6 (8,1)	2 (7,7)	2 (18,2)	6 (8,1)	2 (18,2)
Centre-Val de Loire	1 (3,8)	4 (5,4)	1 (3,8)	0 (0,0)	4 (5,4)	0 (0,0)
Grand Est	3 (11,5)	2 (2,7)	3 (11,5)	1 (9,1)	2 (2,7)	1 (9,1)
Hauts-de-France	1 (3,8)	5 (6,8)	1 (3,8)	1 (9,1)	5 (6,8)	1 (9,1)
Île-de-France	4 (15,4)	12 (16,2)	4 (15,4)	1 (9,1)	12 (16,2)	1 (9,1)
Normandie	0 (0,0)	7 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (9,5)	0 (0,0)
Nouvelle-Aquitaine	3 (11,5)	9 (12,2)	3 (11,5)	1 (9,1)	9 (12,2)	1 (9,1)
Occitanie	1 (3,8)	7 (9,5)	1 (3,8)	0 (0,0)	7 (9,5)	0 (0,0)
Pays de la Loire	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	3 (11,5)	8 (10,8)	3 (11,5)	0 (0,0)	8 (10,8)	0 (0,0)
Nouvelle-Calédonie	1 (3,8)	1 (1,4)	1 (3,8)	1 (9,1)	1 (1,4)	1 (9,1)
<b>Spécialité des médecins ayant fait la demande*, n (%)</b>	<b>25</b>	<b>36</b>	<b>25</b>	<b>10</b>	<b>36</b>	<b>10</b>
HÉMATOLOGIE	24 (96,0)	31 (86,1)	24 (96,0)	10 (100,0)	31 (86,1)	10 (100,0)
ONCO-HÉMATOLOGIE	1 (4,0)	2 (5,6)	1 (4,0)	0 (0,0)	2 (5,6)	0 (0,0)
ONCOLOGIE	0 (0,0)	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,6)	0 (0,0)
MÉDECINE INTERNE	0 (0,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	0 (0,0)
Manquant	1	38	1	1	38	1
<b>Type de centre, n (%)</b>	<b>32</b>	<b>51</b>	<b>32</b>	<b>13</b>	<b>51</b>	<b>13</b>
CHU	12 (37,5)	24 (47,1)	12 (37,5)	5 (38,5)	24 (47,1)	5 (38,5)
CHG	11 (34,4)	15 (29,4)	11 (34,4)	4 (30,8)	15 (29,4)	4 (30,8)
CLCC	7 (21,9)	11 (21,6)	7 (21,9)	3 (23,1)	11 (21,6)	3 (23,1)

	Inclus sur la période (N=32)	Inclus en cumul (N=153)		Exposés sur la période (N=13)	Exposés en cumul (N=134)	
		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=32)		Pré-AP (N=121)	Post-AP (N=13)
Centre privé	2 (6,3)	1 (2,0)	2 (6,3)	1 (7,7)	1 (2,0)	1 (7,7)

\* Les résultats sont appliqués sur les médecins distincts (un centre peut avoir des médecins différents). Un même médecin peut inclure des patients en pré-AP ou en post-AP. Les totaux des colonnes sont indépendants entre eux.

Source : Table 1.1.4 – TFL Rapport n°1 V1.0 21/12/2022

### b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose d'asciminib à l'initiation du traitement était renseignée pour tous les patients post-AP, exposés au traitement sur la période, et pour 86 des 121 patients pré-AP exposés (35 patients pour lesquels la donnée n'était pas renseignée).

À l'initiation, 68/99 (95,8 %) patients pour lesquels la donnée était renseignée ont reçu asciminib à la dose recommandée de 80 mg/jour, et 3/99 (4,2 %) patients (tous pré-AP) ont reçu la dose réduite de 40 mg/jour.

Au total, 11/99 (11,1 %) patients ont eu au moins une modification de traitement au cours du suivi :

- 4/11 (36,4 %) patients ont eu au moins une diminution de dose,
- 2/11 (18,2 %) patients ont eu au moins une augmentation de dose et
- 7/11 (63,6 %) patients ont eu au moins une interruption de traitement.

Pour 5 de ces 11 (45,5 %) patients (dont 4 patients pré-AP), la dose a été modifiée suite à l'apparition d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement, pour 1/11 (9,1 %) patient, l'effet thérapeutique a été jugé non satisfaisant et pour 2/11 (18,2 %) patients, la dose a été modifiée pour une autre raison non liée au traitement.

Parmi les 7/11 (63,6 %) patients (dont 6 patients pré-AP) ayant eu une interruption de traitement, 5 (71,4 %) avaient repris le traitement à la date du cut-off. La dose médiane (min ; max) administrée à la reprise du traitement était de 80 (20 ; 80) mg/jour.

### c. Données d'efficacité

La survie globale et la durée jusqu'à arrêt du traitement, quelle que soit la cause, ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats sont présentés à l'aide de taux de survie. Pour éviter tout biais d'analyse, les patients n'ayant pas de date d'initiation du traitement ont été exclus.

Selon l'estimation de la courbe de Kaplan-Meier, faite parmi 62 patients, la survie globale [IC 95 %] à 15 mois depuis l'initiation du traitement était de 98,1 % [87,1 % ; 99,7 %].

Concernant les arrêts de traitement quelle que soit la cause, le taux [IC 95 %] de patients toujours traités à 6 mois était de 98,1 % [87,1 % ; 99,7 %]. A 15 mois, il était de 93,4 % [73,5 % ; 98,5 %].

#### d. Données de qualité de vie

Le questionnaire de qualité de vie utilisé dans le cadre de l'AP Scemblix® est le MD Anderson Symptom Inventory for Chronic Myeloid Leukemia (MDASI-CML). Ce questionnaire évalue des scores de gravité des symptômes et d'impact des symptômes sur une échelle allant de 0 (absence de symptôme) à 10 (le pire qu'on puisse imaginer).

L'évaluation de la qualité de vie a été mise en place à partir du 27 juin 2022, date du début de l'AP. Le questionnaire doit être remis lors de la visite de première administration, uniquement aux patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'AP (patients post-AP) et à chaque visite de suivi de traitement, à ces mêmes patients.

Les questionnaires MDASI-CML ont été reçus pour 5 patients à la visite de première administration. Le score médian (min ; max) était de 3,0 (0,0 ; 6,3) pour la gravité des symptômes et de 3,2 (0,0 ; 8,7) pour l'impact des symptômes.

Le questionnaire a été complété par 1 patient à la visite de suivi du Mois 2 avec un score moyen de la gravité des symptômes de 6,7 et un score moyen de l'impact des symptômes de 9,5.

#### e. Données nationales de pharmacovigilance

##### **Données de pharmacovigilance sur la période**

Cinq (5) patients ont présenté au moins un effet indésirable (EI) dont 4 ont présenté au moins un EI grave.

Au total, 10 EI ont été rapportés, dont 8 étaient graves.

Sur les 10 EI rapportés sur la période, 2 EI graves, étaient attendus selon la brochure investigateur et 8 étaient inattendus dont 6 graves et 2 non-graves :

- Les 6 EI graves inattendus étaient : « neutropénie », « angioœdème », « insuffisance rénale », « insuffisance hépatique », « phosphatase alcaline sanguine anormale » et « gamma-glutamyl transférase anormale ».
- Les 2 EI non graves inattendus étaient : « dyspepsie » et « anémie ».
- Les 2 EI graves attendus étaient : « pancréatite aiguë » et « thrombocytopénie ».

Sur la période, 9 EI ont conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement chez 4 patients. Un cas de pancréatite aiguë, un cas d'angioœdème et un cas d'insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique avec phosphatase alcaline et GGT anormales, et anémie ont entraîné une interruption temporaire du traitement. Un cas de neutropénie-thrombopénie a entraîné un ajustement de dose.

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

Un cas de décès, non relié au traitement par asciminib, a été déclaré sur la période. Un patient est décédé suite à une chute avec malaise et perte de connaissance, moins de 4 mois après l'initiation du traitement par asciminib.

Sur la période, aucun cas de patiente en condition de grossesse ou d'allaitement n'a été rapporté.

Des situations particulières, avec ou sans EI, ont été observées pour 6 patients :

- Initiation du traitement à 40 mg/jour (au lieu de 80 mg/jour) pour 3 patients,
- Augmentation temporaire de la dose à 160 mg/jour pour un patient,
- Diminution de la dose à 20 mg/jour pour 2 patients.

### **Données de pharmacovigilance en cumulé**

Dix (10) patients ont présenté au moins un EI dont 6 ont présenté au moins un EI grave.

Au total, 16 EI ont été rapportés, dont 10 étaient graves.

Sur les 16 EI rapportés, 7 étaient attendus selon la brochure investigateur, dont 3 graves et 4 non-graves, et 9 EI étaient inattendus dont 7 graves et 2 non-graves :

- Les 7 EI graves inattendus étaient : « neutropénie », « angioœdème », « insuffisance rénale », « insuffisance hépatique », « phosphatase alcaline sanguine anormale », « gamma-glutamyl transférase anormale » et « accident ischémique transitoire ».
- Les 2 EI non graves inattendus étaient : « dyspepsie » et « anémie ».
- Les 3 EI graves attendus étaient : « pancréatite aiguë » et 2 cas de « thrombocytopénie ».
- Les 4 EI non graves attendus étaient : 2 cas de « lipase augmentée » et 2 cas avec un « nombre de plaquettes augmenté ».

Le cas d'évolution fatale observé est celui décrit sur la période et n'est pas relié au traitement par asciminib.

Les situations particulières sont décrites sur la période.

## **3- Conclusion**

### **a. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Sur la période couverte par ce rapport, entre le 27 juin et le 1<sup>er</sup> novembre 2022, 32 patients ont été nouvellement inclus dans l'AP de Scemblix® dont 13 ont initié le traitement par asciminib. Cent-vingt-et-un (121) patients avaient précédemment initié le traitement par asciminib dans le cadre de l'AAC et ont été inclus dans l'AP.

Les patients suivis dans le cadre de l'AP de Scemblix® étaient en majorité des hommes (57,5 %) et avaient un âge médian de 67,4 ans. Ces patients étaient lourdement prétraités, ils

avaient tous reçu au moins 3 ITK (critère d'éligibilité à l'AP) : la quasi-totalité avait reçu au moins une fois de l'imatinib et du dasatinib, 73,2 % du bosutinib, 62,2 % du nilotinib et 44,9 % du ponatinib. La moitié des patients inclus dans l'AP avaient un taux de transcrit BCR::ABL1  $\leq 1$  % et 24,3% un taux  $\leq 0,1$ %.

#### b. Conditions d'utilisation du médicament

Plus de 95 % des patients exposés au traitement par asciminib dans l'AP ont initié le traitement à la dose de 80 mg/jour et 4,2 % (3 patients) l'ont initié à la dose réduite de 40 mg/jour.

Onze patients ont eu au moins une modification de traitement au cours du suivi : 4 patients ont eu au moins une diminution de dose, 2 patients ont eu au moins une augmentation de dose et 7 patients ont eu une interruption de traitement. Pour 5 patients, la dose a été modifiée suite à l'apparition d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement, pour 1 patient, l'effet thérapeutique a été jugé non satisfaisant et pour 2 patients, la dose a été modifiée pour une autre raison non reliée au traitement.

Trois patients ont reçu des doses non conformes à la posologie mentionnée dans le RCP : un patient a reçu temporairement 160 mg/jour et 2 patients ont reçu asciminib à 20 mg/jour. Le RCP mentionne que le traitement par asciminib doit être arrêté définitivement chez les patients ne tolérant pas une dose de 20 mg deux fois par jour.

#### c. Évaluation de l'efficacité et de la qualité de vie

L'efficacité a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier sur la survie globale et la durée jusqu'à arrêt du traitement. Les résultats sont présentés à l'aide de taux de survie. Ces analyses ont été réalisées sur seulement 62 patients et doivent être considérées avec précaution.

L'analyse à 15 mois depuis l'initiation du traitement montre une survie globale de 98,1 %. Un décès non lié au traitement par asciminib a été rapporté sur cette période.

Concernant les arrêts de traitement quelle que soit la cause, le taux de patients toujours traités à 6 mois était de 98,1 %. A 15 mois, il était de 93,4 %.

Le taux de retour des fiches de suivi et des fiches d'arrêt de traitement étaient très faibles sur la période couverte par ce rapport. Il existe des incertitudes sur la poursuite de traitement chez certains patients n'ayant aucune fiche de suivi sur une longue période mais pour lesquelles aucune fiche d'arrêt de traitement n'a été reçue.

La qualité de vie des patients a été évaluée par le questionnaire MDASI-CML. Seulement 5 questionnaires ont été retournés à la visite de première administration et un à la visite de suivi à 2 mois. Aucune analyse pertinente n'est possible avec ce faible taux de réponse.

#### d. Évaluation de la tolérance

Les données de tolérance présentées dans ce rapport d'AP ne concernent que les effets indésirables dont la causalité a été rapportée comme possiblement reliée au traitement par

asciminib. Comme en vraie vie, il est possible que les effets et événements indésirables rapportés et présentés ici soient sous-estimés.

Au total, 16 effets indésirables, reliés au traitement par asciminib, ont été rapportés chez 10 patients, dont 6 patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave.

Les analyses hématologiques anormales représentaient la grande majorité des effets indésirables observés. La thrombocytopénie et la diminution du taux de plaquettes représentaient un quart des effets indésirables observés. Les autres effets indésirables hématologiques observés étaient une anémie et une neutropénie.

Des anomalies des analyses biochimiques ont également été observées : deux augmentations de la lipase, un taux anormal de phosphatase alcaline sanguine et un taux anormal de gamma-glutamyl transférase.

#### e. Conclusion

Au total, 153 patients ont été inclus dans l'AP asciminib entre le 27 juin et le 1<sup>er</sup> novembre 2022, 121 avaient initié le traitement par asciminib en AAC (pré-AP) et 32 ont été inclus directement dans l'AP (post-AP). En cumulé, 134 patients ont été exposés à l'asciminib dont 121 pré-AP et 13 ayant initié le traitement sur la période.

Le taux de retour des fiches de suivi et des questionnaires patients est relativement faible sur cette première période d'AP : à la date de cut-off, 37,7 % des fiches attendues avaient été reçues. Le faible nombre de données ne permet pas une analyse pertinente de l'efficacité et de l'évolution de la qualité de vie des patients traités par asciminib.

Sur les 16 EI reliés au traitement observés en cumulé, 9 étaient inattendus selon la brochure investigateur, dont 7 étaient graves chez 4 patients : pancréatite aiguë de grade 3 sans lithiase biliaire chez 1 patient, neutropénie de grade 2 chez 1 patient, œdème angio-histaminique de la langue de grade 3 chez 1 patient et augmentation de l'insuffisance rénale et de troubles hépatiques liés à des taux sanguins anormaux de gamma-glutamyl transférases et de phosphatase alcaline chez 1 patient. Les 2 EI inattendus « non graves » étaient anémie et dyspepsie.

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