

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

RÉSUMÉ DU RAPPORT PÉRIODIQUE DE SYNTHÈSE N°3 Asciminib (ABL001)

Période du 28/06/2022 au 31/12/2022

I. Introduction

Jusqu'au 28 novembre 2022, l'asciminib (ABL001), comprimés pelliculés dosés à 40 mg était 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 était 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 :

« *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 24 novembre 2022, la HAS a modifié l'autorisation d'accès précoce de Scemblix 20 mg et 40 mg comprimés pelliculés suite à l'obtention de l'AMM. L'indication modifiée est la suivante :

« SCEMBLIX (asciminib) 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, sans mutation T315I et inéligibles au ponatinib. ». Le médicament est disponible via cet accès précoce post-AMM depuis le 29 novembre 2022.

L'autorisation d'accès précoce a été renouvelée par la HAS le 06 avril 2023 pour une durée d'un an.

Le présent résumé couvre la période du 28 juin 2022 au 31 décembre 2022. L'octroi d'AAC n'étant plus possible depuis le 29 novembre 2022, date de démarrage de l'accès précoce post-AMM, ce résumé du troisième rapport est le dernier des AAC d'asciminib.

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

II.A. Données cliniques et démographiques recueillies

Au total, 230 patients ont été inclus dans l'ATU asciminib, dont 26 ont été inclus sur la période :

- 180 patients dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I (dont 13 sur la période),
- 20 dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I (dont 2 sur la période),
- 30 dans l'indication LAL Ph+ (dont 11 sur la période).

Au total, le traitement a été fourni aux centres par Novartis pour 226 patients (patients traités) et l'initiation du traitement avec asciminib a été confirmée pour 175 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

Treize (13) patients ont été inclus et le traitement a été fourni par Novartis pour 10 patients inclus et, pour 2 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, 180 patients ont été inclus dont 79 avaient initié asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 101 patients ont été inclus après la mise en place du PUT (patients post-

PUT). Le traitement a été fourni par Novartis pour 176 patients (dont 79 patients pré-PUT et 97 patients post-PUT), et il a pu être établi que le traitement avait été initié pour 138 patients (dont 79 patients pré-PUT et 59 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 174 patients inclus, 170 patients traités et 132 patients exposés (dont 73 patients pré-PUT).

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

À l'inclusion, 100/170 (58,8 %) patients étaient des hommes. L'âge médian était de 66,6 ans et 24,8 % 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.

À la demande d'accès au traitement, 48/135 (35,6 %) patients avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %, 23/135 (17,0 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]1 % – 10 %], 32/135 (23,7 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]0,1 % – 1 %] et 32/135 (23,7 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur les 144 patients traités pour lesquels la donnée est renseignée :

- 121 (84,0 %) patients avaient une réponse hématologique complète, 22 (15,3 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète et la réponse hématologique n'avait pas été évaluée pour 1 patient ;
- 62 (43,1 %) patients avaient une réponse cytogénétique complète, 37 (25,7 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 45 (31,3 %) patients.

À l'initiation, tous les patients (149/149, 100,0 %) avaient reçu au moins un ITK.

Trente-et-un (31, 20,8 %) patients avaient reçu 2 lignes de traitements avec un ITK, 44 (29,5 %) patients avaient reçu 3 lignes, 44 (29,5 %) patients 4 lignes et 30 (20,1 %) 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=170)

	Patients traités en cumul (N=170)					
	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne	4 ^{ème} ligne	5 ^{ème} ligne	6 ^{ème} ligne
N	149	149	118	74	30	3
IMATINIB, n (%)	124 (83,2)	7 (4,7)	7 (5,9)	7 (9,5)	2 (6,7)	1 (33,3)
NILOTINIB, n (%)	17 (11,4)	26 (17,4)	30 (25,4)	4 (5,4)	2 (6,7)	1 (33,3)
DASATINIB, n (%)	4 (2,7)	92 (61,7)	32 (27,1)	7 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
BOSUTINIB, n (%)	3 (2,0)	20 (13,4)	32 (27,1)	35 (47,3)	7 (23,3)	0 (0,0)
PONATINIB, n (%)	1 (0,7)	4 (2,7)	17 (14,4)	20 (27,0)	19 (63,3)	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 (109/118, 92,4 %) a débuté le traitement à la dose recommandée de 80 mg/jour et 9/118 (7,6 %) à la dose de 40 mg/jour. La dose d'initiation n'était pas renseignée pour 8 patients. La durée totale médiane (Min ; Max) d'exposition au traitement était de 7,7 (0,2 ; 30,5) mois.

Sur les 132 patients exposés au traitement, 18 (13,6 %) ont eu au moins une modification de posologie : 9 patients ont eu au moins une diminution de dose, 4 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, 7 patients ont définitivement arrêté le traitement avec asciminib.

Cinq (5) patients sont décédés :

- 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, est décédé 1,25 mois après l'initiation du traitement suite à la survenue d'un événement indésirable (sepsis) non lié au traitement avec asciminib.

- 1 femme de 78 ans au décès, incluse en pré-PUT, traitée avec asciminib 80 mg/jour, est décédée 413 jours après le début du traitement suite à la progression de la maladie associée à un carcinome avec métastases pleurales.
- 1 homme de 69 ans, inclus en pré-PUT, traité par asciminib 80 mg/jour est décédé des suites d'une chute traumatique 3,5 mois après le début du traitement.

Deux (2) autres patients ont définitivement arrêté le traitement avec asciminib pour les raisons suivantes :

- 1 patient a arrêté le traitement suite à la progression de sa maladie.
- 1 patient a arrêté le traitement suite à la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié à asciminib.

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 Réponse Moléculaire Majeure [RMM]) est étudié chez les seuls patients post-PUT non en RMM à l'initiation d'asciminib afin de ne pas biaiser les résultats d'efficacité. Selon l'estimation de la courbe Kaplan Meier faite parmi 48 patients, l'incidence cumulée des patients en RMM [IC 95 %] à 3 mois depuis l'initiation du traitement était de 16,3 % [6,3 % ; 30,3 %], de 46,3 % [21,7 % ; 67,9 %] à 6 mois et de 78,5 % [32,7 % ; 94,9 %] à 9 mois pour les patients traités avec l'indication LMC-PC sans mutation T315I. Sur la période de suivi disponible, assez courte, la RMM était conservée pour tous les patients.

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

II.A.2.1 Sur la période considérée

Deux (2) patients ont été inclus. Le traitement a été fourni par Novartis pour tous les patients inclus et il a pu être établi que le traitement avait été initié pour un de ces patients.

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.2.2 En cumulé

En cumulé, 20 patients ont été inclus dont 12 avaient initié asciminib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 8 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 19 patients

(dont 12 patients pré-PUT et 7 patients post-PUT), il a pu être établi que le traitement avait été initié.

II.A.2.2.a Caractéristiques des patients traités à la demande d'accès au traitement :
À l'inclusion, 12/20 (60,0 %) patients étaient des hommes. L'âge médian était de 54,6 ans et 13,3 % des patients 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, 5/15 (33,3 %) patients pour lesquels la donnée était disponible, avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %, 4/15 (26,7 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]1 % – 10 %], 2/15 (13,3 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]0,1 % – 1 %] et 4/15 (26,7 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur les 16 patients traités pour lesquels la donnée était renseignée :

- 11 (68,8 %) patients avaient une réponse hématologique complète et 5 (31,3 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète ;
- 5 (31,3 %) patients avaient une réponse cytogénétique complète, 5 (31,3 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 6 (37,5 %) patients.

À l'initiation, tous les patients (16/16, 100,0 %) avaient reçu au moins un ITK.

Un (1, 6,3 %) patient avait reçu 1 ligne de traitements avec un ITK, 7 (43,8 %) patients avaient reçu 2 lignes, 7 (43,8 %) patients 3 lignes et 1 (6,3 %) patient avait reçu 4 lignes. Quinze (15)/16 (93,8 %) patients avaient précédemment reçu du ponatinib. Les lignes de traitements ITK antérieurs sont détaillées dans le Tableau 2.

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

N	Patients traités en cumul (N=20)			
	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne	4 ^{ème} ligne
IMATINIB, n (%)	11 (68,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NILOTINIB, n (%)	3 (18,8)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
DASATINIB, n (%)	2 (12,5)	4 (26,7)	0 (0,0)	1 (100,0)
BOSUTINIB, n (%)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (12,5)	0 (0,0)
PONATINIB, n (%)	0 (0,0)	8 (53,3)	7 (87,5)	0 (0,0)
AUTRE ITK, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Manquant	0	0	0	0

II.A.2.2.b Traitement avec asciminib :

Douze (12)/15 (80,0 %) patients pour lesquels la donnée était renseignée ont débuté le traitement à la dose recommandée de 400 mg/jour, 2/15 (13,3 %) patients ont débuté le traitement à la dose de 200 mg/jour et 1/15 (6,7 %) 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 (3,0 ; 24,0) mois.

Sur les 19 patients exposés au traitement, 5 (26,3 %) 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 2 patients ont eu au moins une interruption de traitement et ne l'avaient pas repris à la date du cut-off.

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

Deux arrêts définitifs de traitement ont été rapportés 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.
- 1 femme de 46 ans, incluse en post-PUT, traitée avec asciminib 40 mg/jour, est décédée de manière inexplicable à une date inconnue. La causalité n'a pas pu être évaluée pour ce cas avec le peu d'informations disponibles.

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 24.

Le délai de réponse au traitement (obtention d'une RMM) est étudié chez les patients post-PUT non en RMM à l'initiation d'asciminib 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

Onze (11) patients ont été inclus. Le traitement a été fourni par Novartis pour tous les patients inclus et, pour 3 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

Trente (30) patients ont été inclus dont 1 avait initié asciminib avant la mise en place du PUT (patient pré-PUT) et 29 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 18 patients (dont 1 patient pré-PUT et 17 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 :

À l'inclusion, 18/30 (60,0 %) patients étaient des hommes. L'âge médian était de 58,5 ans et 5/30 (16,7 %) patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

La demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (Min ; Max) 3,1 (0,2 ; 18,8) ans après le diagnostic.

À la demande d'accès au traitement, 8/28 (28,6 %) patients avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %, 7/28 (25,0 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]1 % – 10 %], 6/28 (21,4 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]0,1 % – 1 %] et 7/28 (25,0 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Sur 30 patients pour lesquels la réponse hématologique était disponible, 19 (63,3 %) avaient une réponse hématologique complète, 9 (30,0 %) n'avaient pas de réponse hématologique complète et la réponse hématologique n'avait pas été évaluée pour 2 patients.

Sur 29 patients pour lesquels la réponse cytogénétique était disponible, 11 (37,9 %) avaient une réponse cytogénétique complète, 9 (31,0 %) n'avaient pas de réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée pour 9 (31,0 %) patients.

Tous les patients (29/29, 100,0 %) avaient reçu au moins un ITK.

À l'initiation, 5/29 (17,2 %) patients avaient reçu 2 lignes de traitements avec un ITK, 14/29 (48,3 %) patients avaient reçu 3 lignes, 7/29 (24,1 %) patients avaient reçu 4 lignes et 3/29 (10,3 %) patients avaient reçu 5 lignes. Vingt-sept (27)/29 (93,1 %) 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=30)

	Patients traités en cumul (N=30)				
	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne	4 ^{ème} ligne	5 ^{ème} ligne
N	29	29	24	10	3
IMATINIB, n (%)	9 (31,0)	5 (17,2)	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
NILOTINIB, n (%)	8 (27,6)	4 (13,8)	4 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
DASATINIB, n (%)	9 (31,0)	10 (34,5)	2 (8,3)	3 (30,0)	1 (33,3)
BOSUTINIB, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (12,5)	0 (0,0)	2 (66,7)
PONATINIB, n (%)	3 (10,3)	10 (34,5)	13 (54,2)	7 (70,0)	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.3.2.b Traitement avec asciminib :

Selon les fiches de suivi de traitement reçues, 18 patients ont initié le traitement avec asciminib et la posologie d'asciminib à l'initiation était disponible pour 15 patients : un patient pré-PUT initié avec une dose de 80 mg/jour traité depuis 21,0 mois, 2 patients post-PUT initiés avec une dose de [0 ; 200[mg/jour et 12 patients post-PUT initiés avec une dose de 400 mg/jour. La durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement était 2,5 (0,0 ; 21,0) mois.

Deux patients post-PUT ont eu au moins une diminution de dose, un patient post-PUT a eu au moins une augmentation de dose et un patient post-PUT a eu au moins une interruption de traitement (visite du mois 3) de 43,0 jours et a repris le traitement à la dose de 400 mg/jour.

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

Six arrêts définitifs de traitement ont été rapportés 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.
- 1 femme de 75 ans est décédée suite à la progression de sa maladie (selon la déclaration de pharmacovigilance associée au décès) ; le décès n'était pas suspecté d'être lié au traitement par asciminib.
- 1 femme de 75 ans est décédée suite à la progression de sa maladie (selon la déclaration de pharmacovigilance associée au décès) ; le décès n'était pas suspecté d'être lié au traitement par asciminib.
- 1 homme de 72 ans est décédé. La cause du décès n'était pas renseignée et le décès n'était pas suspecté d'être lié au traitement par asciminib.

- 2 patients, inclus en post-PUT, ont arrêté définitivement leur traitement pour progression de la maladie.

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

Le délai de réponse au traitement (obtention d'une RMM) est étudié chez les patients post-PUT sans RMM à l'initiation d'asciminib afin de ne pas biaiser les résultats d'efficacité.

Selon l'estimation de la courbe Kaplan Meier faite parmi 12 patients, l'incidence cumulée des patients en RMM [IC 95 %] à 3 mois depuis l'initiation du traitement était de 70,8 % [1,6 % ; 97,2 %] pour les patients traités avec l'indication LAL Ph+.

II.B. Données de pharmacovigilance

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

II.B.1.1 Sur la période considérée

Dix (10) cas de pharmacovigilance relatifs à 26 effets indésirables (EI) survenus chez 10 patients ont été rapportés sur la période.

Huit (8) cas étaient graves et correspondaient à 19 EI graves (EIG) ; 2 de ces EIG étaient attendus selon la Brochure Investigateur (BI) (pancréatite et thrombocytopénie) :

- « pancréatite aiguë », attendu selon la BI.
- « paralysie du 3^{ème} nerf » évalué comme grave (médicalement significatif) par le notificateur.
- « neutropénie » de grade 2 et « thrombocytopénie » (attendus selon la BI) de grade 1 évalués comme non graves par le notificateur et réévalués comme graves (médicalement significatif) selon la liste de l'EMA (EMA IME list).
- « myalgie » de grade 3 évaluée comme non grave par le notificateur et réévaluée comme grave (médicalement significatif) selon la liste de l'EMA (EMA IME list).
- « angioœdème » de grade 3 évalué comme non grave par le notificateur et réévalué comme grave (médicalement significatif) selon la liste de l'EMA (EMA IME list).
- « insuffisance rénale » associée à des « troubles hépatiques » liés à des taux anormaux de phosphatase alcaline et de gamma-glutamyl transférase (« phosphatase alcaline sanguine anormale », « gamma-glutamyl transférase anormale »), avec « cardiotoxicité » évalués comme graves (médicalement significatifs) par le notificateur.
- « cytolysse hépatique » avec un taux anormalement élevé des transaminases (grade 3) (« aspartate aminotransférase augmenté » et « alanine aminotransférase augmenté »), associé à une « cholestase » avec « gamma-glutamyl transférase anormale » et « phosphatase alcaline sanguine augmentée », évalués comme non graves par le

notificateur et réévalués comme graves (médicalement significatif) selon la liste de l'EMA (EMA IME list).

- « constipation » de grade 2 et « maux de tête » de grade 2 évalués comme graves (médicalement significatifs) par le notificateur.

Les 7 EI non graves (EING) rapportés étaient : « lipase augmentée » (attendu), « anémie », « événement secondaire », « fatigue », « dyspepsie », « nausée » et « vomissements ».

Sur la période, 20 EI ont conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement chez 7 patients :

- Le cas non grave de « fatigue » a entraîné une diminution de la dose.
- Le cas grave de « pancréatite aiguë » a entraîné une interruption temporaire du traitement.
- Les EIG « neutropénie » et « thrombocytopénie » ont entraîné un ajustement de la dose d'asciminib.
- Le cas de « myalgie » a entraîné l'arrêt définitif du traitement.
- Les EIG « insuffisance rénale », « troubles hépatiques », « phosphatase alcaline sanguine anormale », « gamma-glutamyl transférase anormale » et « cardiotoxicité » ont entraîné une diminution de dose et une interruption temporaire du traitement.
- Les EIG « cytolysse hépatique », « aspartate aminotransférase augmenté », « alanine aminotransférase augmenté », « cholestase », « gamma-glutamyl transférase anormale » et « phosphatase alcaline sanguine augmentée » ont entraîné une interruption temporaire du traitement.
- Les EIG « constipation » et « maux de tête » ont entraîné une diminution de dose.

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 41 effets indésirables a été rapporté chez 18 patients répartis en 18 cas de pharmacovigilance dans la base de pharmacovigilance de Novartis.

Vingt-cinq (25) EIG ont concerné 11 patients, dont 22 EIG inattendus selon la BI et qui ont concerné 9 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 »), survenus près de 16 mois après l'initiation du traitement et en cours d'amélioration.
- « accident ischémique transitoire » survenu 359 jours après l'initiation du traitement et rapporté comme complètement résolu.
- « thrombocytopénie » et « pancréatite aiguë », attendus selon la BI.

- « paralysie du 3^{ème} nerf » : il s'agissait d'une paralysie du 3^{ème} nerf gauche rapporté 594 jours après l'initiation du traitement pas asciminib, dont l'évolution n'a pas été rapportée par le notificateur.
- « neutropénie », « thrombocytopénie » (attendus selon la BI) survenus respectivement 42 jours et 49 jours après le début du traitement avec asciminib et rapportés comme complètement résolus.
- « myalgie » : il s'agissait d'une myalgie de grade 3 survenue 99 jours après l'initiation du traitement par asciminib et rapportée comme complètement résolue.
- « angioœdème » : il s'agissait d'un œdème angiohistaminique de la langue de grade 3 dont le délai d'apparition et l'évolution n'ont pas été rapportés par le notificateur.
- « insuffisance rénale », « troubles hépatiques », « phosphatase alcaline sanguine anormale », « gamma-glutamyl transférase anormale », « cardiotoxicité » dont le délai d'apparition et l'évolution n'ont pas été rapportés par le notificateur. Ces 5 EIG ont été rapportés chez un même patient, il s'agissait d'une augmentation de l'insuffisance rénale associée à des troubles hépatiques liés à des taux anormaux de glutamyl-transférase et de phosphatase alcaline, avec cardiotoxicité.
- « cytolysse hépatique », « aspartate aminotransférase augmenté », « alanine aminotransférase augmenté » (ces 3 termes préférés (PT) correspondent à un même verbatim d'EI survenu chez un patient), avec « cholestase », « gamma-glutamyl transférase anormale » (ces deux PT correspondent à un même verbatim d'EI survenu chez un patient), et « phosphatase alcaline sanguine augmentée » dont le délai d'apparition n'a pas été rapporté par le notificateur. Ces EI étaient complètement résolus à la date de cut-off. Il s'agissait d'une cytolysse hépatique avec un taux anormalement élevé des transaminases (grade 3) associé à une cholestase avec un taux anormalement élevé de gamma-glutamyl transférase (grade 3) et un taux anormalement élevé de phosphatase alcaline (grade 1).
- « constipation » et « maux de tête » dont le délai d'apparition et l'évolution n'ont pas été rapportés par le notificateur.

En cumulé dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 23 EI ont conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement chez 9 patients.

Douze (12) EI ont conduit à une interruption temporaire de traitement : « pancréatite aiguë », « phosphatase alcaline sanguine anormale », « gamma-glutamyl transférase anormale », « anémie », « cytolysse hépatique », « insuffisance hépatique », « aspartate aminotransférase

augmenté », « alanine aminotransférase augmenté », « cholestase », « gamma-glutamyl transférase anormale », « phosphatase alcaline sanguine augmentée » et « lipase augmentée ».

Deux (2) EI ont conduit à un ajustement de dose : « neutropénie » et « thrombopénie ».

Sept (7) EI ont conduit à une diminution de dose : « lipase augmentée », « fatigue », « insuffisance rénale », « troubles hépatiques », « cardiotoxicité », « constipation » et « maux de tête ».

Un EI a conduit à un arrêt définitif du traitement : « myalgie ».

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

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

II.B.2.1 Sur la période considérée

Un cas grave correspondant à un EIG a été rapporté sur la période. Il s'agissait d'une thrombocytopénie de grade 1 avec fluctuation du taux de plaquettes et taux de plaquettes anormalement bas, EI évalué comme non grave par le notificateur et réévalué comme grave (médicalement significatif) selon la liste de l'EMA (EMA IME list).

Aucun effet indésirable 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.2.1 En cumulé

Depuis le début de l'ATU, un cas grave correspondant à un EIG a été rapporté chez un patient (voir ci-dessus).

En cumulé, aucun effet indésirable 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.3. Indication LAL Ph+

II.B.3.1 Sur la période considérée

Aucun cas de pharmacovigilance relié au traitement n'a été rapporté.

II.B.3.2 En cumulé

Depuis le début de l'ATUn, un cas de pharmacovigilance a été rapporté, correspondant à 4 EING 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, 230 patients ont été inclus dans l'ATUn asciminib depuis le 04 août 2021, dont 180 dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 20 dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I et 30 dans l'indication LAL Ph+. Le traitement a été fourni aux centres par Novartis pour 226 patients, et 175 patients ont été exposés à l'asciminib : 138 patients dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, 19 patients dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I, et 18 patients dans l'indication LAL Ph+.

Dans l'indication LMC-PC sans mutation T315I, sur les 41 EI reliés au traitement rapportés en cumulé pour 18 patients, 30 EI étaient inattendus selon la BI, dont 22 étaient graves, chez 9 patients : cytolysse hépatique / défaillance hépatique, avec alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase augmentées chez 1 patient ; accident ischémique transitoire chez 1 patient ; paralysie du 3^{ème} nerf chez 1 patient ; neutropénie et thrombocytopénie chez 1 patient ; myalgie chez 1 patient ; angioœdème chez 1 patient ; insuffisance rénale, troubles hépatiques associés à des taux anormaux de glutamyl-transférase et de phosphatase alcaline et cardiotoxicité chez 1 patient ; cytolysse hépatique avec un taux anormalement élevé des transaminases associée à une cholestase avec un taux anormalement élevé de gamma-glutamyl transférase et un taux anormalement élevé de phosphatase alcaline chez 1 patient ; et constipation et maux de tête chez 1 patient. Les 8 EI inattendus « non graves » étaient : anémie, dyspepsie, nausées, vomissements, événement indésirable, fatigue, douleurs et myalgies.

Dans l'indication LMC-PC avec mutation T315I, un EI relié au traitement (attendu) a été rapporté chez un patient traité avec asciminib : thrombocytopénie.

Dans l'indication LAL Ph+, les 4 EI reliés au traitement rapportés en cumulé pour 1 patient étaient inattendus selon la BI : 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.