

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [Scemblix® - asciminib]

Rapport Final Période du 02/11/2022 au 03/07/2023

1- Introduction

Le 14/04/2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'Accès Précoce (AP), 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 mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'AP 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).* ».

Le 24/11/2022, la HAS a modifié l'autorisation d'AP de Scemblix® 20 mg et 40 mg comprimés pelliculés suite à l'obtention de l'AMM. L'indication modifiée est la suivante : « *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 a été disponible via cet AP post-AMM à partir du 29/11/2022. La mise à disposition par AP post-AMM a pris fin le 11/06/2023, avec l'inscription de Scemblix® (asciminib) sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 4ème jour suivant la publication des avis de prix et remboursement publiés au Journal Officiel (JO) du 07/06/2023 pour Scemblix® 20 mg et 40 mg, comprimé pelliculé.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Patients inclus et exposés dans l'AP

Au total, 376 fiches de demande d'accès à l'AP ont été reçues, dont 156 pour des patients précédemment traités par asciminib dans le cadre des Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC) (patients pré-AP) et 218 sur la période d'analyse de ce rapport (patients post-AP).

En cumulé, 368 patients ont été inclus dans l'AP Scemblix® dont 153 patients pré-AP et 215 patients post-AP (Tableau 1). Le traitement a été initié pour 290 patients, au total.

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

	Patients ayant fait une demande sur la période	Patients ayant fait une demande en cumulé (N=376)*		
		Pré-AP	Post-AP	TOTAL
Patients avec une demande d'AP, N	186	156	218	376
Patients inclus dans l'AP, n (%)	183 (98,4)	153 (98,1)	215 (98,6)	368 (97,9)
Patients exposés**, n (%)	98 (52,7)	153 (98,1)	137 (62,8)	290 (77,1)

* 2 patients sans catégorisation pré-AP / post-AP dans la base administrative (005-0005 / 050-0002).

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

Source : Table 1.1.5 – TFL Rapport n°2 V3.0 27/02/2024

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.

Les proportions les plus élevées de fiches de suivi reçues par rapport aux fiches attendues ont été de 38,7% pour la visite Mois 1 et 37,7% pour la visite Mois 6. La plus faible proportion a été de 22,4% pour la visite Mois 2.

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=106)	Patients exposés en cumulé (N=290)		
		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=137)	TOTAL (N=290)
Visite Mois 1				
Attendu, n (%)	104 (98,1)	148 (96,7)	136 (99,3)	284 (97,9)
Reçu, n (%)*	68 (65,4)	32 (21,6)	78 (57,4)	110 (38,7)
Visite Mois 2				
Attendu, n (%)	93 (87,7)	148 (96,7)	124 (90,5)	272 (93,8)
Reçu, n (%)*	37 (39,8)	15 (10,1)	46 (37,1)	61 (22,4)
Visite Mois 3				
Attendu, n (%)	84 (79,2)	148 (96,7)	113 (82,5)	261 (90,0)

	Patients exposés sur la période (N=106)	Patients exposés en cumulé (N=290)		
		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=137)	TOTAL (N=290)
Reçu, n (%)*	37 (44,0)	36 (24,3)	51 (45,1)	87 (33,3)
Visite Mois 6				
Attendu, n (%)	28 (26,4)	147 (96,1)	52 (38,0)	199 (68,6)
Reçu, n (%)*	7 (25,0)	55 (37,4)	20 (38,5)	75 (37,7)
Visite Mois 9				
Attendu, n (%)	0	141 (92,2)	19 (13,9)	160 (55,2)
Reçu, n (%)*	0	46 (32,6)	7 (36,8)	53 (33,1)
Visite Mois 12				
Attendu, n (%)	0	137 (89,5)	5 (3,6)	142 (49,0)
Reçu, n (%)*	0	48 (35,0)	2 (40,0)	50 (35,2)
Visite Mois 15				
Attendu, n (%)	0	106 (69,3)	2 (1,5)	108 (37,2)
Reçu, n (%)*	0	38 (35,8)	1 (50,0)	39 (36,1)
Visite Mois 18				
Attendu, n (%)	0	94 (61,4)	0	94 (32,4)
Reçu, n (%)*	0	34 (36,2)	0	34 (36,2)
Visite Mois 21				
Attendu, n (%)	0	79 (51,6)	0	79 (27,2)
Reçu, n (%)*	0	28 (35,4)	0	28 (35,4)
Visite Mois 24				
Attendu, n (%)	0	63 (41,2)	0	63 (21,7)
Reçu, n (%)*	0	19 (30,2)	0	19 (30,2)
Visite Mois 27				
Attendu, n (%)	0	45 (29,4)	0	45 (15,5)
Reçu, n (%)*	0	14 (31,1)	0	14 (31,1)

* 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°2 V3.0 27/02/2024

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=106)	Patients exposés en cumulé (N=290)		
		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=137)	TOTAL (N=290)
Fiches de demande d'accès au traitement reçues	105	129	137	266
Taux global de données renseignées (tout type de fiches reçues), n (%)	5651	4575	7807	12382
Non renseigné	173 (3,1)	651 (14,2)	259 (3,3)	910 (7,3)
Renseigné	5478 (96,9)	3924 (85,8)	7548 (96,7)	11472 (92,7)
Taux global de données renseignées (Fiches de 1ère administration reçues), n (%)	2213	728	3005	3733
Non renseigné	73 (3,3)	365 (50,1)	136 (4,5)	501 (13,4)
Renseigné	2140 (96,7)	363 (49,9)	2869 (95,5)	3232 (86,6)
Taux global de données renseignées (Fiches de suivi mensuel du traitement reçues), n (%)	2370	2497	3329	5826
Non renseigné	83 (3,5)	228 (9,1)	96 (2,9)	324 (5,6)
Renseigné	2287 (96,5)	2269 (90,9)	3233 (97,1)	5502 (94,4)
Qualité de vie : questionnaire remis au patient, n (%)	154	320	226	546
Qualité de vie : Réponse, n (%)	2826	338	3866	4204
Non renseigné	111 (3,9)	31 (9,2)	130 (3,4)	161 (3,8)
Renseigné	2715 (96,1)	307 (90,8)	3736 (96,6)	4043 (96,2)

Source : Table 1.1.3 – TFL Rapport n°2 V3.0 27/02/2024

Durée de suivi des patients dans l'AP

La durée médiane (Q1 ; Q3) d'exposition au traitement était de 1,8 (0,3 ; 2,9) mois pour les 103 patients exposés sur la période pour lesquels la donnée était renseignée, et de 5,1 (1,5 ; 14,7) mois pour les 219 patients exposés en cumulé pour lesquels 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=106)	Patients exposés en cumulé (N=290)		
		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=137)	TOTAL (N=290)
Durée d'exposition au traitement, pré-AP et post-AP (mois), N	103	93	126	219
Moyenne (ET)	1,8 (1,7)	17,0 (8,3)	2,7 (2,7)	8,8 (9,2)
Médiane	1,8	17,0	2,1	5,1

	Patients exposés sur la période (N=106)	Patients exposés en cumulé (N=290)		
		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=137)	TOTAL (N=290)
Q1 ; Q3	(0,3;2,9)	(11,0;22,5)	(0,7;3,3)	(1,5;14,7)
Min ; Max	[0,0;7,1]	[1,0;38,3]	[0,0;14,9]	[0,0;38,3]

Source : Table 1.1.6 – TFL Rapport n°2 V3.0 27/02/2024

En cumulé, 21 patients ont définitivement arrêté le traitement.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 5 pour les patients inclus sur la période et en cumulé. Les données sont manquantes pour les 30 patients pour lesquels aucune fiche de demande d'accès n'a été reçue.

En cumulé, 193 (57,1 %) patients inclus sur 338 pour lesquels l'information était disponible, étaient des hommes. L'âge médian (min ; max) à la demande d'accès était de 67,2 (20,0 ; 93,8) ans (donnée manquante pour 34 patients), plus de 89 % des patients avaient 45 ans ou plus et 82/334 (24,6 %) patients avaient 75 ans ou plus.

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=215)	Patients inclus en cumulé (N=368)		
		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=215)	TOTAL (N=368)
Sexe, n (%) [a]	210	125	213	338
Masculin	119 (56,7)	80 (64,0)	113 (53,1)	193 (57,1)
Féminin	91 (43,3)	45 (36,0)	100 (46,9)	145 (42,9)
Manquant	5	28	2	30
Sexe-ratio*	1,31	1,78	1,13	1,33
Age à la demande d'accès au traitement (années), N	210	121	213	334
Moyenne (ET)	65,1 (14,1)	64,3 (14,2)	64,8 (14,0)	64,6 (14,1)
Médiane	67,1	66,8	67,3	67,2
Q1 ; Q3	(56,1;75,8)	(54,1;74,5)	(56,6;75,0)	(56,0;74,9)
Min ; Max	[20,0;93,8]	[21,6;92,5]	[20,0;93,8]	[20,0;93,8]
Pour les patients post-AP			43	
Poids (kg), N				
Moyenne (ET)			75,4 (18,2)	
Médiane			75,0	
Q1 ; Q3			(62,0;87,0)	
Min ; Max			[45,0;115,0]	

* 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°2 V3.0 27/02/2024

Caractéristiques de la maladie

Age et demande d'accès au traitement

En cumulé, l'âge médian (Q1 ; Q3) au diagnostic des patients inclus était de 58,2 (47,9 ; 68,5) ans (donnée manquante pour 48 patients dont 42 pré-AP), et la demande d'accès au traitement par asciminib a été faite en médiane (Q1 ; Q3) 6,1 (2,8 ; 12,4) ans après le diagnostic (données manquantes pour 52 patients).

Taux du transcrit BCR-ABL1

À la demande d'accès au traitement, parmi les 320 patients avec une donnée disponible :

- 82 (25,6 %) patients avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 > 10 %,
- 64 (20,0 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]1 % – 10 %],
- 84 (26,3 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 compris entre]0,1 % – 1 %],
- 90 (28,1 %) avaient un taux du transcrit BCR-ABL1 ≤ 0,1 %.

Caractéristiques à l'inclusion

Au total, 279/330 (84,5 %) patients (38 patients pour lesquels la donnée était manquante) avaient une réponse hématologique complète à la demande d'accès au traitement, pour 2 patients la réponse hématologique n'avait pas été évaluée. Cent-trente-six (136)/328 (41,5 %) avaient une réponse cytogénétique complète (40 patients pour lesquels la donnée était manquante), pour 129 patients (39,3 %) la réponse cytogénétique n'avait pas été évaluée.

ECG

Avant d'instaurer le traitement par asciminib, un électrocardiogramme (ECG) devait être réalisé. À la demande d'accès au traitement, 283/300 (94,3 %) patients avaient un ECG normal.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase

À l'initiation, tous les patients inclus pour lesquels une fiche de demande d'accès au traitement était disponible avaient reçu au moins deux ITK. Les ITK les plus fréquents étaient le dasatinib et l'imatinib, reçus au moins une fois par plus de 85 % des patients.

La majorité des patients avaient reçu 2 (95/336, 28,3 %), 3 (120/336, 35,7 %) ou 4 (95/336, 28,3 %) 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. Les ITK les plus fréquemment reçus étaient l'imatinib en première ligne pour 272/336 (81,0 %) patients, le dasatinib en deuxième ligne pour 191/336 (56,8 %) patients, en troisième ligne, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib reçus de façon équivalente par 59/246 (24,0 %), 71/246 (28,9 %) et 67/246 (27,2 %) patients respectivement, le bosutinib en quatrième ligne pour 61/138 (44,2 %) patients et le ponatinib en cinquième ligne pour 20/46 (43,5 %) patients.

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 cumulé (N=368)					
	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne	4 ^{ème} ligne	5 ^{ème} ligne
N	336	336	246	138	46
IMATINIB, n (%)	272 (81,0)	12 (3,6)	8 (3,3)	12 (8,7)	6 (13,0)
NILOTINIB, n (%)	36 (10,7)	63 (18,8)	59 (24,0)	16 (11,6)	7 (15,2)
DASATINIB, n (%)	18 (5,4)	191 (56,8)	71 (28,9)	11 (8,0)	2 (4,3)
BOSUTINIB, n (%)	9 (2,7)	52 (15,5)	67 (27,2)	61 (44,2)	11 (23,9)
PONATINIB, n (%)	1 (0,3)	18 (5,4)	41 (16,7)	37 (26,8)	20 (43,5)
AUTRE ITK, n (%)	0	0	0	1* (0,7)	0
Manquant	0	0	0	0	0

Source : Table 1.2.5.1 – TFL Rapport n°2 V3.0 27/02/2024

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 126 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 spécialistes en médecine interne.

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=215)	Inclus en cumulé (N=368)			Exposés sur la période (N=106)	Exposés en cumulé (N=290)		
		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=215)	Total (N=368)		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=137)	Total (N=290)
Répartition géographique des médecins ayant fait la demande*, n (%)	126	85	128	176	70	85	84	141
Auvergne-Rhône-Alpes	19 (15,1)	9 (10,6)	22 (17,2)	27 (15,3)	13 (18,6)	9 (10,6)	15 (17,9)	22 (15,6)
Bourgogne-Franche-Comté	5 (4,0)	2 (2,4)	7 (5,5)	8 (4,5)	5 (7,1)	2 (2,4)	7 (8,3)	8 (5,7)
Bretagne	11 (8,7)	7 (8,2)	12 (9,4)	15 (8,5)	7 (10,0)	7 (8,2)	8 (9,5)	12 (8,5)
Centre-Val de Loire	3 (2,4)	4 (4,7)	3 (2,3)	5 (2,8)	3 (4,3)	4 (4,7)	3 (3,6)	5 (3,5)
Corse	0	0	0	0	0	0	0	0
Grand Est	12 (9,5)	2 (2,4)	12 (9,4)	13 (7,4)	7 (10,0)	2 (2,4)	7 (8,3)	8 (5,7)
Hauts-de-France	12 (9,5)	5 (5,9)	12 (9,4)	16 (9,1)	5 (7,1)	5 (5,9)	5 (6,0)	9 (6,4)
Île-de-France	19 (15,1)	14 (16,5)	19 (14,8)	28 (15,9)	6 (8,6)	14 (16,5)	8 (9,5)	19 (13,5)
Normandie	3 (2,4)	7 (8,2)	3 (2,3)	7 (4,0)	1 (1,4)	7 (8,2)	1 (1,2)	7 (5,0)
Nouvelle-Aquitaine	10 (7,9)	13 (15,3)	7 (5,5)	14 (8,0)	6 (8,6)	13 (15,3)	7 (8,3)	14 (9,9)
Occitanie	7 (5,6)	8 (9,4)	7 (5,5)	12 (6,8)	4 (5,7)	8 (9,4)	5 (6,0)	11 (7,8)
Pays de la Loire	7 (5,6)	4 (4,7)	5 (3,9)	8 (4,5)	5 (7,1)	4 (4,7)	5 (6,0)	8 (5,7)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	18 (14,3)	9 (10,6)	18 (14,1)	21 (11,9)	8 (11,4)	9 (10,6)	12 (14,3)	16 (11,3)
La Réunion	0	0	0	0	0	0	0	0
Nouvelle-Calédonie	0	1 (1,2)	1 (0,8)	2 (1,1)	0	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,4)

	Inclus sur la période (N=215)	Inclus en cumulé (N=368)			Exposés sur la période (N=106)	Exposés en cumulé (N=290)		
		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=215)	Total (N=368)		Pré-AP (N=153)	Post-AP (N=137)	Total (N=290)
Spécialité des médecins ayant fait la demande*, n (%)	126	85	128	176	70	85	84	141
HÉMATOLOGIE	118 (93,7)	80 (94,1)	120 (93,8)	165 (93,8)	65 (92,9)	80 (94,1)	78 (92,9)	132 (93,6)
MÉDECINE INTERNE	4 (3,2)	1 (1,2)	4 (3,1)	5 (2,8)	3 (4,3)	1 (1,2)	3 (3,6)	4 (2,8)
ONCOLOGIE	2 (1,6)	3 (3,5)	2 (1,6)	3 (1,7)	2 (2,9)	3 (3,5)	2 (2,4)	3 (2,1)
ONCO-HÉMATOLOGIE	2 (1,6)	1 (1,2)	2 (1,6)	3 (1,7)	0	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,4)
Type de centre, n (%)	215	151	215	366	106	151	137	288
CHU	110 (51,2)	86 (57,0)	101 (47,0)	187 (51,1)	44 (41,5)	86 (57,0)	56 (40,9)	142 (49,3)
CHG	54 (25,1)	25 (16,6)	62 (28,8)	87 (23,8)	34 (32,1)	25 (16,6)	42 (30,7)	67 (23,3)
CLCC	31 (14,4)	36 (23,8)	30 (14,0)	66 (18,0)	16 (15,1)	36 (23,8)	26 (19,0)	62 (21,5)
Centre privé	20 (9,3)	4 (2,6)	22 (10,2)	26 (7,1)	12 (11,3)	4 (2,6)	13 (9,5)	17 (5,9)

* 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°2 V3.0 27/02/2024

b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose d'asciminib à l'initiation du traitement était renseignée pour tous les patients post-AP et pour 144 des 153 patients pré-AP exposés.

En cumulé, 205/220 (93,2 %) patients pour lesquels la donnée était renseignée ont initié le traitement par asciminib à la dose recommandée de 80 mg/jour, 13/220 (5,9 %) patients (dont 7 patients pré-AP et 6 patients post-AP) ont initié le traitement à la dose réduite de 40 mg/jour et 2/220 (0,9 %) patients ont initié le traitement à une dose réduite < 40 mg/jour.

Au total, 47/280 (16,8 %) patients ont eu au moins une modification de traitement au cours du suivi (type de modification non disponible pour 10 patients) :

- 12/47 (25,5 %) des patients ont eu au moins une diminution de dose
- 7/47 (14,9%) des patients ont eu au moins une augmentation de dose et
- 21/47 (44,7 %) des patients ont eu au moins une interruption de traitement.

Pour 25 de ces 47 (53,2 %) patients (dont 10 patients pré-AP), la dose a été modifiée suite à l'apparition d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement, pour 5/47 (10,6 %) patients, l'effet thérapeutique a été jugé non satisfaisant et pour 15/47 (31,9 %) patients la dose a été modifiée pour une autre raison non reliée au traitement.

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.

Le taux [IC 95 %] de survie globale à 18 mois est de 99,1% [94,1% - 99,9%].

Le taux [IC 95 %] de patients toujours traités (arrêts de traitement quelle que soit la cause) était de 92,2% [86,2% - 95,6%] à 6 mois, de 91,2% [84,8% - 95,0%] à 12 mois et de 89,7% [82,4 % - 94,1%] à 15 mois.

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 devait 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 tous les patients ayant complété le questionnaire de première visite. Peu de questionnaires ont été complétés (52 patients à la première administration, 24 patients à 3 mois, 9 patients à 6 mois et 3 patients à 9 mois).

En cumulé, la variation absolue du score moyen à M3 par rapport à la première administration chez les 20 patients ayant rempli le questionnaire à ces deux visites était de [médiane (Q1 ; Q3)] -0,2 (-0,9 ; 0,3) pour la gravité des symptômes (moyenne des scores des items 1 à 20) et de 0,5 (-2,1 ; 0,1) pour l'impact des symptômes (moyenne des scores des items 21 à 26).

e. Données nationales de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance (PV) portent sur tous les cas de pharmacovigilance déclarés par les professionnels de santé à Novartis ou aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et jugés compatibles avec l'AP de Novartis sur la période du 2 novembre 2022 au 3 juillet 2023, et en cumulé depuis le début de l'AP du 27 juin 2022 au 3 juillet 2023.

Le caractère attendu/inattendu des effets indésirables a été évalué dans la base internationale de pharmacovigilance de Novartis selon la Brochure Investigateur (BI) en vigueur. A noter que les versions de BI évoluent dans le temps.

Données de pharmacovigilance sur la période

Sur la période, 31 cas de pharmacovigilance (dont 29 cas initiaux et 2 suivis de cas) correspondant à 68 effets indésirables survenus chez 31 patients, ont été notifiés à Novartis ou aux CRPV et ont été enregistrés dans la base de données internationale de PV de Novartis.

Effets indésirables graves

Dix-sept (17) cas étaient graves et correspondaient à 36 effets indésirables graves (EIG). La majorité des EIG inattendus selon la BI sont désormais listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur d'asciminib.

Les EIG inattendus selon la BI et non listés dans le RCP en vigueur d'asciminib étaient : « Leucopénie », « Insuffisance cardiaque », « Cardiotoxicité », « Péricardite », « Hépatotoxicité », « Néphropathie toxique », « Constipation », « Cholestase », « Cytolyse hépatique », « Paralysie du nerf III », « Dysfonction érectile » et « épanchement pleural ».

Aucun cas d'évolution fatale (avec au moins un effet indésirable relié à asciminib) n'a été rapporté sur la période.

Effets indésirables non graves

Quatorze (14) cas étaient non graves et correspondaient à 32 effets indésirables non graves (EING). La majorité des EING inattendus selon la BI sont désormais listés dans le RCP en vigueur d'asciminib.

Les EING inattendus selon la BI et non listés dans le RCP en vigueur d'asciminib étaient : « Chute », « Dysurie », « Déshydratation » et « Décoloration cutanée ».

Grossesse

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

Situations particulières

Posologies à l'initiation :

Parmi les 290 patients exposés, la posologie initiale est renseignée pour 220.

Parmi ces 220 patients :

- 205 (93,2%) patients ont démarré leur traitement à la dose recommandée de 80 mg/jour,
- 13 (5,9%) patients ont commencé leur traitement à la dose de 40 mg/jour et
- 2 patients (0,9%) ont reçu une dose inférieure à 40 mg/jour.

Posologies au cours du suivi :

Des posologies non conformes au RCP ont été rapportées pour 9 patients :

- 1 patient a eu une augmentation temporaire de dose à 160 mg/jour en raison d'un effet thérapeutique non satisfaisant,
- 8 patients ont eu temporairement une administration journalière inférieure à 40 mg/jour.

Données de pharmacovigilance en cumulé

En cumulé, 40 cas de pharmacovigilance, correspondant à 90 effets indésirables survenus chez 40 patients, ont été notifiés à Novartis ou aux CRPV et ont été enregistrés dans la base de données internationale de PV de Novartis. Vingt-deux (22) cas étaient graves et correspondaient à 49 effets indésirables graves. Aucun cas d'évolution fatale, relié à asciminib, n'a été rapporté en cumulé.

La majorité des EIG inattendus selon la BI sont désormais listés dans le RCP en vigueur d'asciminib.

En cumulé, tous les EIG inattendus selon la BI et non listés dans le RCP en vigueur d'asciminib ont déjà été mentionnés et décrits ci-dessus.

Sept (7) décès, non reliés au traitement par asciminib, ont été déclarés sur toute la durée de l'AP :

- Une femme de 65 ans est décédée d'une pneumopathie fibrosante post-infectieuse. Elle était traitée par asciminib durant 32 mois.
- Une femme de 72 ans est décédée d'un infarctus, 9 jours après l'initiation du traitement par asciminib.
- Un homme de 69 ans est décédé à la suite d'une chute avec malaise et perte de connaissance, près de 4 mois après l'initiation du traitement (cas déjà mentionné dans le rapport précédent).
- Une femme de 69 ans est décédée d'une fibrose pulmonaire. Elle était traitée par asciminib durant 27 mois.
- Un homme de 96 ans est décédé d'un arrêt cardiaque (pas d'autre spécification sur la cause du décès) 3 ans et 2 mois après l'initiation du traitement par asciminib.
- Une femme de 72 ans est décédée de cause inconnue 18 mois après l'initiation du traitement par asciminib.
- Un homme de 50 ans s'est suicidé, 14 mois après l'initiation du traitement par asciminib.

3- Conclusion

a. Caractéristiques des patients à l'inclusion

En cumulé, 368 patients ont été inclus dans l'AP Scemblix® dont 153 patients précédemment traités par asciminib dans le cadre des AAC (patients pré-AP) et 215 patients sur la période d'analyse de ce rapport (patients post-AP). Le traitement a été initié pour 290 patients, au total.

Les patients suivis dans le cadre de l'AP de Scemblix® étaient en majorité des hommes (57,1%) et avaient un âge médian de 67,2 ans. Ces patients étaient lourdement prétraités, 71,4% avaient reçu au moins 3 ITK antérieurs (ceci étant lié essentiellement à l'historique des critères d'éligibilité dans l'ATU puis l'AP pré-AMM) : la quasi-totalité avait reçu au moins une fois de l'imatinib et du dasatinib, 58,6 % du bosutinib, 50,9 % du nilotinib et 33,0 % du ponatinib. La moitié des patients inclus dans l'AP avaient un taux de transcrite BCR::ABL1 ≤ 1 % et 28,1% un taux $\leq 0,1$ %.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Plus de 93 % des patients exposés au traitement par asciminib dans l'AP ont initié le traitement à la dose recommandée de 80 mg/jour et 5,9 % (13 patients) l'ont initié à la dose réduite de 40 mg/jour et 0,9% (2 patients) à une dose inférieure à 40 mg/jour.

Au total 47 (16,8 %) patients ont eu au moins une modification de traitement au cours du suivi : 12 patients ont eu au moins une diminution de dose, 7 patients ont eu au moins une augmentation de dose et 21 patients ont eu une interruption de traitement. Pour 25 patients la dose a été modifiée suite à l'apparition d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement, pour 5 patients l'effet thérapeutique a été jugé non satisfaisant et pour 15 patients la dose a été modifiée pour une autre raison non reliée au traitement.

Au cours du suivi, 9 patients ont reçu des doses non conformes à la posologie mentionnée dans le RCP : 1 patient a eu une augmentation temporaire de dose à 160 mg/jour et 8 patients ont eu temporairement une administration journalière inférieure à 40 mg/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.

L'analyse à 18 mois depuis l'initiation du traitement montre une survie globale 99,1% [94,1% - 99,9%].

Concernant les arrêts de traitement quelle que soit la cause, les taux de patients toujours traités étaient 92,2% [86,2% - 95,6%] à 6 mois, de 91,2% [84,8% - 95,0%] à 12 mois et de 89,7% [82,4 % - 94,1%] à 15 mois.

La qualité de vie des patients a été évaluée par le questionnaire MDASI-CML. Seulement 53 patients ont retourné le questionnaire à la visite de première administration, 25 à 3 mois, 9 à 6 mois et 3 patients à 9 mois. Aucune conclusion pertinente n'est possible avec ces faibles 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 ou identifiés, via Eudravigilance, par Novartis comme étant compatibles avec le programme d'accès dérogatoire. De plus, comme en vraie vie, il est possible que les effets indésirables rapportés et présentés ici soient sous-estimés.

Au total, 90 effets indésirables, reliés au traitement par asciminib, ont été rapportés chez 40 patients, dont 22 patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave.

Les anomalies hématologiques représentent la grande majorité des effets indésirables observés telles que les thrombocytopénies, les neutropénies, les anémies. Ils sont désormais tous listés dans le RCP en vigueur d'asciminib.

Des anomalies des enzymes hépatiques ont été observées. Ces effets sont également listés dans le RCP en vigueur d'asciminib. Des affections hépatiques, telles que cytolyse hépatique et cholestase, ont également été rapportées chez un patient ayant une hépatite E active.

Des affections cardiaques, telles qu'une péricardite, un épanchement pleural ou une insuffisance cardiaque, ont également été rapportés. Une patiente concernée avait un antécédent de cardiomyopathie dilatée survenue au cours d'un traitement par dasatinib (SPRYCEL) 8 ans auparavant.

L'analyse de la tolérance a concerné l'ensemble des patients inclus dans l'AP. Le profil de tolérance d'asciminib reste similaire à celui décrit dans les essais cliniques et le RCP européen en vigueur.

e. Conclusion

Au total, 368 patients ont été inclus dans l'AP asciminib entre le juin 2022 et juillet 2023, 153 avaient initié le traitement par asciminib en AAC (pré-AP) et 215 ont été inclus directement dans l'AP (post-AP). En cumulé, 290 patients ont été exposés à l'asciminib dont 153 pré-AP et 137 ayant initié le traitement sur la période.

La proportion de fiches de suivi reçues par rapport aux fiches attendues à chaque visite était d'environ un tiers.

Peu de patients ont complété les questionnaires de qualité de vie et ce faible effectif ne permet pas une analyse pertinente de la qualité de vie des patients traités par asciminib.

Au vu des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de cet AP, le profil de tolérance d'asciminib reste similaire à celui décrit dans les essais cliniques et le RCP européen en vigueur. Son rapport bénéfice/risque reste positif.