

ATU NOMINATIVE

PROCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

ALPELISIB 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés (BYL 719)

Octobre 2020 - Version 3

| | |
|--|--|
| <p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> | <p>NOVARTIS PHARMA S.A.S. 8 / 10 Rue Henri Sainte-Claire Deville 92500 Rueil Malmaison</p> <p>Cellule ATU Alpelisib Société ITEC Services (Excelya Bordeaux) 7 Avenue Pierre Mendès France 33270 Floirac, pour le compte de Novartis N° vert : 0 808 385 480 Fax : 05 57 77 85 01</p> |
|--|--|

Table des matières

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUCTION | 3 |
| 1.1 | Le médicament | 3 |
| 1.2 | Autorisation temporaire d'utilisation | 3 |
| 1.2.1 | Généralités | 3 |
| 1.2.2 | Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) | 3 |
| 1.3 | Information des patients | 4 |
| 2 | MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS | 4 |
| 2.1 | Rôle du médecin hospitalier prescripteur | 4 |
| 2.1.1 | Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative | 4 |
| 2.1.2 | Suivi médical des patients | 5 |
| 2.1.3 | Arrêt de traitement | 6 |
| 2.2 | Rôle du pharmacien d'établissement de santé | 6 |
| 2.3 | Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) | 7 |
| 2.4 | Rôle du laboratoire Novartis PHARMA S.A.S. | 7 |
| 3 | PHARMACOVIGILANCE | 8 |
| 3.1 | Rôle des professionnels de santé | 8 |
| 3.1.1 | Qui déclare ? | 8 |
| 3.1.2 | Que déclarer ? | 8 |
| 3.1.3 | Quand déclarer ? | 8 |
| 3.1.4 | Comment déclarer ? | 8 |
| 3.1.5 | A qui déclarer ? | 8 |
| 3.2 | Rôle des patients et/ou des associations de patients | 9 |
| 3.3 | Rôle du laboratoire Novartis PHARMA S.A.S. | 9 |
| 3.3.1 | Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont Novartis PHARMA S.A.S. a connaissance | 9 |
| 3.3.2 | Transmission des rapports périodiques de synthèse | 9 |
| 3.4 | Rôle de l'ANSM | 10 |
| 3.5 | Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national | 10 |
| | ANNEXES | 11 |

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) de classe I appartenant à la classe de composés 2-aminothiazolés.

Les PI3K sont des kinases lipidiques impliquées dans le contrôle des voies de signalisation jouant un rôle dans la prolifération, la motilité, l'apoptose cellulaire et métabolisme du glucose. La classe I des PI3K contient quatre isoformes, p110 α , p110 β , p110 δ et p110 γ . Les isoformes α et β sont exprimées de manière ubiquitaire, alors que les isoformes γ et δ sont exprimées principalement dans lymphocytes et jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires. ALPELISIB a fait l'objet d'une publication rapportant son utilisation chez une cohorte de patients présentant un syndrome PROS/ CLOVES¹ et est en cours de développement clinique va très prochainement débuté dans cette indication.

Les spécialités Piqray® (alpelisib) ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en association avec le fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, présentant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie. Cependant, les présentations de Piqray® ne sont pas adaptées pour le traitement des PROS.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette

¹ Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome.

Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, Blanc E, Johnson SC, Huguin C, Boccara O, Sarnacki S, Boddaert N, Pannier S, Martinez F, Magassa S, Yamaguchi J, Knebelmann B, Merville P, Grenier N, Joly D, Cormier-Daire V, Michot C, Bole-Feysot C, Picard A, Soupre V, Lyonnet S, Sadoine J, Slimani L, Chaussain C, Laroche-Ryraud C, Guibaud L, Broissand C, Amiel J, Le gendre C, Terzi F, Canaud G.

Nature. 2018 Jun;558(7711):540-546.doi: 10.1038/s41586-018-0217-9. Epub 2018 Jun 13.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Novartis PHARMA S.A.S. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Novartis PHARMA S.A.S. et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Novartis PHARMA S.A.S. a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, ALPELISIB est soumis à prescription hospitalière.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire ALPELISIB doit au préalable :

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

- prendre connaissance de ce PUT,
- vérifier les conditions d'accès au traitement,
- informer le patient,
- compléter la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe D.1.)
- recueillir l'Avis d'un Centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée (M.A.G.E.C.) prenant en charge les « PIK3CA syndromes » et ayant une expérience d'utilisation des inhibiteurs de la PI3K,

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative :

- Le prescripteur se connecte via un poste informatique équipé d'un lecteur de carte CPS à la plateforme **e-Saturne** mise en place par l'ANSM pour faire sa demande d'ATU nominative et joint la fiche de demande d'accès au traitement complétée (Annexe D.1).



- Le pharmacien est invité à se connecter via un poste informatique équipé d'un lecteur de carte CPS à la plateforme e-Saturne pour compléter la demande

- ou si le médecin ne dispose pas de l'outil nécessaire pour faire sa demande via l'application e saturne, il aura la possibilité d'adresser à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis : le formulaire en vigueur de demande d'ATU nominative disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr, rubrique ATU et la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe D1).

Le formulaire et la fiche sont adressés par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

ATU

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex

Fax: 33 (0)1 55 87 36 12

Email : atuinfhep@ansm.sante.fr

-

3/ Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'ANSM envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance d'ALPELISIB et informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe D.2).

Avant d'initier le traitement les examens suivants seront effectués :

- Contrôle des paramètres biologiques suivants : NFS, bilan hépatique complet, bilan pancréatique (amylase, lipase), biochimie complète (ionogramme sanguin, albumine, urée, créatinine), bandelette urinaire (si anomalie, nécessité d'une analyse d'urine)
- Contrôle de la glycémie : taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), glycémie à jeun
- β -HCG sérique si applicable
- Imagerie : IRM

Cette fiche est transmise au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse par fax à :

**Cellule ATU Alpelisib
Société ITEC Services (Excelya Bordeaux)
pour le compte de Novartis
Fax : 05 57 77 85 01**

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexe D.3) ;
- se connecter à la plateforme **e-Saturne** pour faire la demande de renouvellement

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'ANSM adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

La fiche de suivi est transmise au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse par fax à :

**Cellule ATU Alpelisib
Société ITEC Services (Excelya Bordeaux)
pour le compte de Novartis
Fax : 05 57 77 85 01**

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à NOVARTIS PHARMA S.A.S. à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe D.4). Il y sera précisé la raison de l'arrêt. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à :

**Cellule ATU Alpelisib
Société ITEC Services (Excelya Bordeaux)
pour le compte de Novartis
Fax : 05 57 77 85 01**

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT d'ALPELISIB, le pharmacien de l'établissement doit consulter le PUT. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation d'ALPELISIB.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à Novartis PHARMA S.A.S. accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe D.2).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexe D.3).

L'expédition d'ALPELISIB par Novartis PHARMA S.A.S. sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

| |
|---|
| <p style="text-align: center;">Cellule ATU Alpelisib Société ITEC Services (Excelya Bordeaux) pour le compte de Novartis Fax : 05 57 77 85 01</p> |
|---|

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec Novartis PHARMA S.A.S. ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives d'ALPELISIB. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 6 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Novartis PHARMA S.A.S. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par Novartis PHARMA S.A.S. aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr)

2.4 Rôle du laboratoire Novartis PHARMA S.A.S.

Novartis PHARMA S.A.S. fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Novartis PHARMA S.A.S. honore les commandes d'ALPELISIB émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes D).

- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

- 3- Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
- Le bon de commande,
 - La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexe D.3).

Novartis PHARMA S.A.S.:

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de BREST chargé du suivi national d'ALPELISIB,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 6 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.
Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.
Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe D.5).
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D.6).
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe D.4).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à:

| |
|--|
| <p>NOVARTIS PHARMA S.A.S. Service de Pharmacovigilance 8 / 10 Rue Henri Sainte-Claire Deville 92500 Rueil-Malmaison Tel. : 01.55.47.66.77 Fax : 01.55.47.68.00 e-mail : phv.phfru@novartis.com</p> |
|--|

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

3.3 Rôle du laboratoire Novartis PHARMA S.A.S.

Novartis PHARMA S.A.S. collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Novartis PHARMA S.A.S. a connaissance

Novartis PHARMA S.A.S. a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance) tous les effets indésirables ayant été porté à sa connaissance et survenus :

- en France (effets indésirables graves et non graves),
- dans un pays hors Union Européenne (effets indésirables graves),
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne (effets indésirables graves et non graves) de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi sont définies par le CRPV et transmises à Novartis PHARMA S.A.S.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Novartis PHARMA S.A.S. contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Novartis PHARMA S.A.S. établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'ALPELISIB et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi d'ALPELISIB.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Novartis PHARMA S.A.S. tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atuinfhep@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, Novartis PHARMA S.A.S. transmet tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé sera également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Novartis PHARMA S.A.S. ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe Novartis PHARMA S.A.S. de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Novartis PHARMA S.A.S. avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de BREST a été désigné responsable du suivi des effets indésirables rapportés avec ALPELISIB.

Il est destinataire (via Novartis PHARMA S.A.S.) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à Novartis PHARMA S.A.S. de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information relative au traitement des données personnelles à destination des prescripteurs, pharmaciens et professionnels impliqués dans l'ATU

Annexe B : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe C : Note d'information destinée au patient

Annexes D : Fiches de suivi médical :

D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

D2 : Fiche d'initiation de traitement

D3 : Fiche de suivi

D4 : Fiche d'arrêt de traitement

D5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

D6 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe A : Note d'information relative au traitement des données personnelles à destination des prescripteurs, pharmaciens et professionnels impliqués dans l'ATU

Pour gérer cette ATU, conformément à la réglementation applicable NOVARTIS, et ses éventuels sous-traitants, seront dans l'obligation d'effectuer un traitement de vos données personnelles.

Cette note d'information a pour objectif de vous informer sur vos droits et les modalités dont NOVARTIS, et ses éventuels sous-traitants, traiteront vos données personnelles dans le cadre de cette ATU.

Quelle est la finalité du traitement de mes données personnelles ?

Le traitement de vos données personnelles a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions d'ALPELISIB conformément au Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) approuvée par l'ANSM.

Ce traitement de vos données personnelles est justifié par l'intérêt public de l'ATU et les obligations de NOVARTIS dans la conduite de cette ATU conformément à la réglementation applicable et au PUT.

Qui est le Responsable de traitement

Le responsable de traitement des données personnelles est : NOVARTIS Pharma SAS, 8/10 Rue Henri Sainte Claire Deville, 92500 Rueil-Malmaison.

Quelles sont les données collectées ?

Dans le cadre de cette ATU, NOVARTIS (ou ses sous-traitants), collectera des données permettant de vous identifier et comprenant : nom, prénom, spécialité, numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), coordonnées professionnelles (courriels, téléphone, Fax, adresse), rôle dans le cadre de l'ATU ainsi que les documents et dates associées collectés dans le cadre de la conduite de l'ATU (fiches du PUT, échanges, dates des demandes etc.) permettant de documenter la bonne conduite de l'ATU et le respect de la réglementation applicable.

Ces données sont celles transmises par vos soins ainsi que par les différents professionnels de santé impliqués dans la conduite de l'ATU.

Le traitement sera limité aux données indispensables à l'ATU et le traitement effectué sera limité à cette finalité.

Dans l'attente de la publication de nouveaux textes, le traitement de vos données personnelles sera réalisé dans le strict respect de l'Autorisation Unique 41, *relatif aux traitements automatisés de données à caractère personnel par les entreprises ou organismes exploitant ou important des médicaments dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et recommandations temporaires d'utilisation (RTU)*, publiée par la CNIL pour laquelle NOVARTIS a pris un engagement de conformité, le règlement européen RGPD et la loi informatique et libertés modifiée.

Qui sont les destinataires de mes données personnelles ?

Auront accès à vos données personnelles traitées dans le cadre de cette ATU les services suivants de NOVARTIS ou de ses sous-traitants :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, et ce dans la limite de leurs missions et obligations relatives à l'ATU
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, et ce dans la limite de leurs missions et obligations relatives à l'ATU
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des opérations cliniques, des affaires réglementaires, et ce dans la limite de leurs missions et obligations relatives à l'ATU

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

- les membres des services de biométries en charge du data management et des analyses statistiques, et ce dans la limite de leurs missions et obligations relatives à l'ATU
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution du médicament de l'ATU, et ce dans la limite de leurs missions et obligations relatives à l'ATU
- les membres du service de l'assurance qualité et de la compliance peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes.

Peuvent également avoir accès à vos données personnelles :

- les autorités de santé françaises, les autorités de santé d'autres pays, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes réglementaires applicables.

Quels sont mes droits et comment les exercer ?

Conformément à la loi informatique et libertés modifiée et au règlement (UE) no 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement dit RGPD), vos droits d'accès, de rectification, à l'effacement, à la limitation du traitement, à la portabilité des données et d'opposition s'exercent à tout moment auprès du responsable de traitement, conformément aux dispositions des articles 15, 16, 17, 18, 20 et 21 du RGPD. Pour exercer vos droits vous pouvez solliciter le Délégué à la protection des données de NOVARTIS à l'adresse suivante : droit.information@novartis.com

Pour plus d'informations vous pouvez également consulter les pages dédiées au traitement des données personnelles sur le site internet de Novartis : <https://www.novartis.fr/notice-information>

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne (<https://www.cnil.fr/fr/plaintes/>) ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Quelle est la durée de conservation de mes données personnelles ?

La durée de conservation et d'archivage de vos données personnelles seront conformes aux obligations réglementaires applicables.

Mes données personnelles peuvent-elles être transférées, et selon quelles modalités, hors de France et de l'Union Européenne ?

Vos données personnelles peuvent être transmises à des entités du groupe NOVARTIS ou des prestataires de NOVARTIS situés dans des pays autres que la France y compris des pays situés en dehors de l'Union Européenne notamment à des fins d'hébergement, de gestion administrative ou d'analyse statistique, soit dans un pays disposant d'un niveau de protection adéquat (notamment la Suisse) soit dans un pays ne disposant pas d'un tel niveau de sécurité (comme l'Inde) cependant dans ce cas, la sécurité de vos données personnelles sera assurée soit sur la base des règles internes d'entreprise du groupe NOVARTIS soit par la mise en œuvre de clauses contractuelles types approuvées par la Commission Européenne que vous pouvez obtenir en écrivant à droit.information@novartis.com.

Annexe B : Note d'information destinée au prescripteur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alpelisib 50 mg, comprimé pelliculé

Alpelisib 125 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 50 mg contient 50 mg d'alpelisib

Chaque comprimé pelliculé de 125 mg contient 125 mg d'alpelisib

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

50 mg :

Comprimé pelliculé rond et incurvé avec un bord biseauté de couleur rose pâle portant l'inscription « L7 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Ou

Comprimé pelliculé rond et incurvé avec un bord biseauté de couleur jaune pâle portant l'inscription « C7 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

125 mg :

Comprimé pelliculé ovale et incurvé avec un bord biseauté de couleur jaune foncé portant l'inscription « Y7 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) de classe I appartenant à la classe de composés 2-aminothiazolés.

Les PI3K sont des kinases lipidiques impliquées dans le contrôle des voies de signalisation jouant un rôle dans la prolifération, la motilité, l'apoptose cellulaire et métabolisme du glucose. La classe I des PI3K contient quatre isoformes, p110 α , p110 β , p110 δ et p110 γ . Les isoformes α et β sont exprimées de manière ubiquitaire, alors que les isoformes γ et δ sont exprimées principalement dans lymphocytes et jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires. L'alpelisib a fait l'objet d'une publication rapportant son utilisation chez une cohorte de patients présentant un syndrome PROS/ CLOVES² et un développement clinique va très prochainement débiter dans cette indication.

4.1. Posologie et mode d'administration

Posologie

Novartis Pharma SAS ne possédant pas de données de sécurité et d'efficacité en dehors des développements cliniques actuels en oncologie, la posologie sera déterminée par le médecin selon les besoins du patient et sur recommandation du M.A.G.E.C.

Adultes

La posologie initiale recommandée chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein est de 300 mg par jour.

² Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome.

Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Nature. 2018 Jun;558(7711):540-546.doi: 10.1038/s41586-018-0217-9. Epub 2018 Jun 13.

Enfants

Il n'existe que des données très limitées sur la sécurité et l'efficacité de l'alpelisib chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

En l'absence d'études toxicologiques chez l'animal juvénile, il est nécessaire de mettre en place une surveillance accrue de la croissance et de la puberté chez l'enfant jusqu'à l'adolescence.

Durée de traitement

Le traitement sera poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable.

Adaptations posologiques

Déterminer la GAJ (Glycémie à jeun) et l'HbA1c avant l'initiation du traitement par Alpelisib. Les concentrations de glucose doivent être corrigées chez les patients présentant des glycémies anormales (dans les valeurs correspondant aux patients prédiabétiques ou diabétiques) avant l'initiation d'un traitement par Alpelisib, et doivent être étroitement contrôlées pour permettre une détection et un traitement précoces de l'hyperglycémie.

Après l'initiation du traitement par Alpelisib, la glycémie sanguine et/ou la GAJ est à contrôler au moins une fois par semaine au cours des deux premières semaines, puis toutes les quatre semaines et lorsque cela est cliniquement indiqué. L'HbA1c doit être contrôlée tous les trois mois, selon les indications cliniques.

Si le patient présente une hyperglycémie après l'initiation du traitement par Alpelisib, la glycémie sanguine et/ou la GAJ est contrôlée comme cliniquement indiqué, et au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que la glycémie sanguine et/ou la GAJ diminue à une valeur ≤ 160 mg/dl. Au cours du traitement par des antidiabétiques, la glycémie sanguine et/ou la GAJ doit continuer d'être contrôlée au moins une fois par semaine pendant huit semaines, puis toutes les deux semaines et lorsque cela est cliniquement indiqué.

Tableau 1 Modification de dose et prise en charge en cas d'hyperglycémie¹ (recommandations appliquées dans le cancer du sein)

| Glycémie à jeun (GAJ) / valeurs de la glycémie sanguine ² | Recommandations |
|---|---|
| GAJ > LSN (limite supérieure de la normale) | Une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est systématiquement à envisager, elle est par ailleurs recommandée pour les patients pré-diabétiques ou présentant une GAJ > 250 mg/dl ou 13,9 mmol/L, un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 ou un âge ≥ 75 ans. Les patients diabétiques doivent toujours consulter un diabétologue ou un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie Il est à conseiller aux patients des changements de leurs habitudes hygiéno-diététiques qui pourraient réduire l'hyperglycémie (ex : restrictions diététiques). |
| GAJ > LSN 160 mg/dl ou > LSN 8,9 mmol/l | Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ³ . |
| GAJ > 160 à 250 mg/dl ou > 8,9 à 13,9 mmol/l | Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ³ . Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dans les 21 jours suivant l'administration d'un traitement antidiabétique oral approprié ² , réduire la dose de l'Alpelisib d'un palier et suivre les recommandations spécifiques en fonction des valeurs de la GAJ. |
| GAJ > 250 à 500 mg/dl ou > 13,9 à 27,8 mmol/l | Interrompre Alpelisib. Instaurer un traitement antidiabétique oral ³ et envisager des antidiabétiques supplémentaires (comme l'insuline ³) pendant 1 à 2 jour(s) jusqu'à résolution de l'hyperglycémie. Administer une hydratation par voie intraveineuse et envisager un traitement approprié (par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires). Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, reprendre Alpelisib au palier de dose immédiatement inférieur et effectuer une surveillance de la GAJ au moins une fois par semaine pendant 8 semaines puis toutes les deux semaines. Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, une consultation auprès d'un médecin présentant une expertise dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée. Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dans les 21 jours suivant un traitement antidiabétique approprié ³ , arrêter définitivement le traitement par Alpelisib. |

| | |
|---|--|
| GAJ > 500 mg/dl ou ≥ 27,8 mmol/l | <p>Interrompre Alpelisib.</p> <p>Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique approprié³, (administrer une hydratation par voie intraveineuse et envisager le traitement approprié [par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires]), reconstrôler la GAJ dans les 24 heures qui suivent, puis si cela est indiqué.</p> <p>Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 500 mg/dl ou ≤ 27,8 mmol/l, suivre alors les recommandations spécifiques pour des valeurs de GAJ < 500 mg/dl.</p> <p>Si la GAJ présente une valeur confirmée > 500 mg/dl ou ≥ 27,8 mmol/l après 24 heures, arrêter définitivement le traitement par Alpelisib.</p> |
| <p>¹ La glycémie sanguine / la GAJ reflètent le degré d'hyperglycémie conformément aux CTCAE Version 4.03 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères terminologiques communs pour les événements indésirables).</p> <p>² Un traitement par les antidiabétiques utilisables doit être instauré, et les RCP correspondants doivent être consultés en ce qui concerne les recommandations relatives à la dose et à l'ajustement posologique, incluant les directives locales concernant le traitement du diabète. La metformine a été recommandée dans l'étude clinique de phase III dans le cancer du sein selon les modalités suivantes : la metformine doit être instaurée à la dose de 500 mg une fois par jour. En fonction de la tolérance, la dose de metformine peut être augmentée jusqu'à 500 mg deux fois par jour, puis jusqu'à 500 mg au petit-déjeuner et 1 000 mg au dîner, suivi par une augmentation supplémentaire jusqu'à 1 000 mg deux fois par jour le cas échéant (voir section 4.3).</p> <p>³ Comme cela a été recommandé dans l'étude clinique de phase III dans le cancer du sein, l'insuline peut être utilisée pendant 1 à 2 jours jusqu'à résolution de l'hyperglycémie. Cependant, cela peut ne pas être nécessaire dans la majorité des cas d'hyperglycémie induite par l'alpelisib, étant donnée la demi-vie courte de l'alpelisib et du fait que la glycémie devrait se normaliser après l'interruption de l'Alpelisib.</p> | |

Eruption cutanée

L'administration orale d'antihistaminiques peut être envisagée à titre préventif, au moment de l'initiation du traitement par Alpelisib. De plus, les antihistaminiques sont recommandés pour la prise en charge des symptômes du rash.

Un traitement topique de corticostéroïdes doit être initié aux premiers signes du rash et la prise de corticostéroïdes par voie orale doit être envisagée pour des rashes sévères à modérés. En fonction de la gravité du rash, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter l'administration d'Alpelisib.

Tableau 2 Modifications de dose et prise en charge en cas de rash¹ (recommandations appliquées dans le cancer du sein)

| Grade | Recommandations |
|---|---|
| Tous grades | Une consultation avec un dermatologue doit toujours être envisagée. |
| Grade 1 (< 10 % de la surface corporelle [SC] présentant une toxicité cutanée active) | Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer un traitement à base de corticoïdes topiques. Envisager l'ajout d'un traitement antihistaminique par voie orale pour la prise en charge des symptômes. |
| Grade 2 (10 à 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active) | Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier une corticothérapie topique ou un traitement antihistaminique par voie orale. Envisager une corticothérapie par voie orale à faible dose. |
| Grade 3 (c'est-à-dire, rash grave ne répondant pas au traitement médical) (> 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active) | Interrompre Alpelisib jusqu'à ce que le rash soit de grade ≤1. Instaurer ou intensifier une corticothérapie topique/par voie orale et un traitement antihistaminique. Après une amélioration jusqu'à un grade ≤1, reprendre le traitement par Alpelisib au même niveau posologique en cas de première occurrence de rash, et au palier de dose immédiatement inférieur en cas de deuxième occurrence. |
| Grade 4 (c'est-à-dire, affections cutanées graves bulleuses, avec vésicules ou exfoliantes) (quel que soit le % de SC associée à une surinfection étendue, indiquée à une antibiothérapie intraveineuse ; engageant le pronostic vital) | Arrêter définitivement le traitement par Alpelisib. |
| ¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE (version 5.0) | |

Diarrhées

Tableau 3 Modifications de posologie et prise en charge des diarrhées (recommandations appliquées dans le cancer du sein)

| Grade ¹ | Recommandations |
|--|---|
| Grade 1 | Aucun ajustement de la posologie de Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. |
| Grade 2 | Instaurer ou intensifier un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. Interrompre Alpelisib jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement par Alpelisib à la même posologie. |
| Grade 3 ou 4 ² | Instaurer ou intensifier un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. Interrompre Alpelisib jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement par Alpelisib au palier de dose immédiatement inférieur. |
| <p>Attribution du grade selon la classification CTCAE (version 5.0). Les patients doivent également être pris en charge selon les recommandations locales, comprenant la surveillance des électrolytes, l'administration de médicaments antiémétiques et anti-diarrhéiques et/ou d'une solution de réhydratation et une supplémentation en électrolytes en fonction de la situation clinique.</p> | |

Tableau 4 Modifications de doses et prise en charge des autres toxicités (à l'exclusion de l'hyperglycémie, de l'éruption cutanée et des diarrhées) ¹(recommandations appliquées dans le cancer du sein)

| Grade | Recommandations |
|--------------|---|
| Grade 1 ou 2 | Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical et une surveillance appropriés en fonction des indications cliniques ^{2,3} |
| Grade 3 | Interrompre Alpelisib jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement par Alpelisib au palier de dose immédiatement inférieur. ² |
| Grade 4 | Arrêter définitivement le traitement par Alpelisib. ³ |
| ¹ | Attribution du grade selon la classification CTCAE (version 5.0) |
| ² | En cas de pancréatite de grades 2 et 3, interrompre Alpelisib jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre au palier de dose immédiatement inférieur. Une seule réduction de dose est autorisée. Si la toxicité récidive, interrompre définitivement le traitement par Alpelisib. |
| ³ | En cas d'une élévation de la bilirubine totale de grade 2, interrompre Alpelisib jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre à la même posologie s'il y a une résolution en ≤ 14 jours ou reprendre au palier de dose immédiatement inférieur si résolution en > 14 jours. |

Omission d'une dose

En cas de vomissements après la prise du traitement ou en cas d'oubli d'une prise, une nouvelle dose ne doit pas être prise ce jour-là. Le traitement doit être poursuivi par la prise de la dose suivante prévue le lendemain.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population des études cliniques en oncologie, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il est recommandé d'utiliser avec prudence l'Alpelisib chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, car l'Alpelisib n'a pas été administré chez cette population de patients.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une étude chez des sujets sans cancer présentant une altération de la fonction hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (stade Child-Pugh A, B ou C respectivement)

Patients âgés

Aucun ajustement du schéma posologique n'a été nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus atteints d'un cancer du sein. Les données chez les patients atteints d'un cancer du sein âgés ≥ 75 ans sont limitées, et particulièrement chez ceux âgés ≥ 85 ans.

Mode d'administration

L'alpelisib doit être administré par voie orale, une fois par jour à la même heure chaque jour, de préférence le matin dans l'heure qui suit un repas ou une collation.

Les comprimés d'alpelisib doivent être avalés entiers (les comprimés ne doivent pas être mâchés, croqués ou coupés avant d'être avalés).

Les comprimés cassés, craquelés ou paraissant abîmés ne doivent pas être utilisés.

4.2. Contre-indications

Hypersensibilité à l'alpelisib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.3. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité (incluant les réactions anaphylactiques)

Des réactions d'hypersensibilité graves (dont des réactions anaphylactiques et des chocs anaphylactiques) se manifestant par des symptômes incluant, mais n'étant pas limités à, une dyspnée, des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée, une fièvre ou une tachycardie ont été rapportées chez des patients traités par alpelisib au cours des études cliniques en oncologie, Alpelisib doit être définitivement arrêté et ne doit pas être réadministré chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves. Un traitement approprié doit être rapidement initié.

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères ont été rapportées avec l'alpelisib. Au cours de l'étude clinique de phase III chez des patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein, des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et d'érythème polymorphe (EP) ont été rapportés respectivement chez 1 (0,4 %) et 3 (1,1 %) patients. Une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) a été rapportée depuis la commercialisation de l'alpelisib dans l'indication du cancer du sein.

Le traitement par alpelisib ne doit pas être initié chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées sévères.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées sévères (par exemple des signes avant-coureurs tels qu'une fièvre, des symptômes de type grippal, des lésions au niveau des muqueuses ou une éruption cutanée progressive). En cas de présence de symptômes ou de signes de réactions cutanées sévères, alpelisib doit être interrompu jusqu'à ce que l'étiologie de la réaction cutanée ait été déterminée. Une consultation avec un dermatologue est recommandée.

En cas de confirmation d'une réaction cutanée sévère, l'alpelisib doit être arrêté définitivement. Alpelisib ne doit pas être réadministré chez les patients ayant déjà présenté une réaction cutanée sévère. Si une réaction cutanée sévère n'est pas confirmée il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par Alpelisib, de réduire la posologie ou d'arrêter définitivement le traitement selon les recommandations du Tableau 2 (voir rubrique 4.1).

Hyperglycémie induite par l'alpelisib

L'hyperglycémie est un effet attendu, réversible de l'alpelisib. Sur la base des données disponibles provenant des études cliniques en oncologie, l'hyperglycémie induite par l'alpelisib apparaît généralement dans les deux premiers mois du traitement et peut être asymptomatique. Certains cas peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces études, les hyperglycémies sont très fréquentes et étaient plus fréquentes chez les patients diabétiques, pré-diabétiques, ayant un IMC ≥ 30 au moment de l'inclusion ou âgés de ≥ 75 ans.

La glycémie à jeun et/ou le taux d'hémoglobine glyquée doivent être contrôlés avant l'initiation du traitement.

Une hyperglycémie peut survenir rapidement après le début du traitement, il est donc recommandé une auto-surveillance régulière de la glycémie pendant les 4 premières semaines de traitement et particulièrement lors des 2 premières semaines, en fonction de la situation clinique. Il est recommandé de doser la glycémie à jeun lors des semaines 1, 2, 4, 6 et 8 après le début du traitement puis tous les mois ou plus fréquemment lorsque cela est cliniquement indiqué.

L'HbA1c doit être contrôlée après 4 semaines de traitement et tous les 3 mois par la suite.

Les patients doivent être informés des signes et des symptômes de l'hyperglycémie (par exemple, soif excessive, mictions plus fréquentes ou volume d'urine plus important qu'habituellement, augmentation de l'appétit avec perte de poids).

Lors des études cliniques en oncologie, l'hyperglycémie a généralement été bien contrôlée avec un traitement antidiabétique (selon les recommandations en vigueur) et/ou une réduction de la dose d'alpelisib quand cela a été cliniquement nécessaire. La glycémie doit être corrigée chez les patients ayant des valeurs anormales (patients pré-diabétiques dont la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 140 mg/dl et le taux d'hémoglobine glyquée supérieure à 6,4%) avant d'initier un traitement par l'alpelisib, de plus ces patients

doivent être étroitement surveillés afin de permettre une détection précoce et une prise en charge rapide de l'hyperglycémie (voir tableau 1 en rubrique 4.1).

Pneumopathie/pneumopathie interstitielle non infectieuses

Des cas de pneumopathie inflammatoire, notamment des cas graves de pneumopathie/pneumopathie interstitielle aiguës, ont été rapportés chez les patients traités avec alpelisib au cours des études cliniques en oncologie. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement toute apparition ou aggravation d'un symptôme respiratoire. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires, ou en cas de suspicion de pneumopathie inflammatoire, le traitement par alpelisib devra être immédiatement interrompu et un examen approprié du patient devra être effectué. Un diagnostic de pneumopathie non infectieuse devra être envisagé chez les patients présentant des signes et des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'une hypoxie, une toux, une dyspnée ou des infiltrats interstitiels visibles sur les examens radiologiques et pour lesquels les causes infectieuses, néoplasiques ou autres ont été exclues au moyen d'investigations appropriées. Alpelisib doit être définitivement arrêté chez tous les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie inflammatoire a été confirmé.

Diarrhées

Des diarrhées sévères et leurs conséquences cliniques, telles qu'une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportées durant le traitement par alpelisib dans les études cliniques en oncologie et ont été résolues avec une intervention appropriée.

Selon la sévérité des diarrhées, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter le traitement par alpelisib tel que décrit dans le tableau 3 (voir rubrique 4.1).

En cas de survenue de diarrhée pendant le traitement par alpelisib, il est à conseiller aux patients, de prendre un traitement antidiarrhéique, d'augmenter les apports en liquide par voie orale et d'informer leur médecin.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des précautions sont à prendre lorsque Alpelisib et des biphosphonates ou le denosumab sont utilisés simultanément ou successivement. Le traitement par Alpelisib ne doit pas être instauré chez les patients présentant une ostéonécrose de la mâchoire suite à un traitement antérieur ou concomitant par biphosphonates/denosumab. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement tout nouveau symptôme buccal ou aggravation de celui-ci (comme une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement, l'absence de cicatrisation des plaies buccales ou des écoulements) pendant le traitement par Alpelisib.

Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire, une prise en charge médicale adaptée doit être mise en place.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.4. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP)

In vitro, l'alpelisib est un substrat de la BCRP. La BCRP participe à l'excrétion hépatobiliaire et à la sécrétion intestinale de l'alpelisib ; par conséquent une inhibition de la BCRP dans le foie et dans l'intestin au cours de l'élimination peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique à l'alpelisib. Par conséquent, des

précautions et la surveillance de la toxicité sont recommandées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la BCRP (par exemple, eltrombopag, lapatinib, pantoprazole).

Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Agents réduisant l'acidité

L'administration concomitante de ranitidine, antagoniste du récepteur H2, en association avec une dose orale unique d'alpelisib de 300 mg réduit légèrement la biodisponibilité de l'alpelisib et réduit l'exposition globale à l'alpelisib. En présence d'un repas faible en matières grasses et en calories, l'ASCinf a baissé de 21 % en moyenne, et la Cmax de 36 % avec la ranitidine. En l'absence de nourriture, l'effet a été plus prononcé avec une baisse de 30 % de l'ASCinf et une baisse de 51 % de la Cmax avec la ranitidine par rapport à une prise à jeun sans administration concomitante de la ranitidine. L'analyse pharmacocinétique de la population a montré un effet non-significatif de l'administration concomitante d'agents réduisant l'acidité, incluant les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes du récepteur H2 et les anti-acides, sur la pharmacocinétique de l'alpelisib. Par conséquent, l'alpelisib peut être administré concomitamment avec des agents réduisant l'acidité, à condition que l'alpelisib soit pris immédiatement après de la nourriture.

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par l'alpelisib

Sur la base des résultats des études in vitro d'induction et d'inhibition métaboliques, l'alpelisib peut induire la clairance métabolique des médicaments métabolisés par le CYP2B6, le CYP2C9 et le CYP3A administrés de façon concomitante et peut inhiber la clairance métabolique des produits métabolisés par le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 administrés de façon concomitante (inhibition temps-dépendante) si des concentrations suffisamment élevées ont été atteintes in vivo.

Substrats du CYP3A4

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de l'alpelisib avec des substrats du CYP3A4 (par exemple, évérolimus, midazolam).

Dans une étude d'interactions médicamenteuses, l'administration concomitante d'alpelisib avec l'évérolimus, un substrat sensible du CYP3A4, a confirmé qu'il n'y avait pas d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative (augmentation de l'ASC de 11,2 %) entre l'alpelisib et les substrats du CYP3A4. Aucune modification de l'exposition à l'évérolimus n'a été observée pour des doses d'alpelisib comprises entre 250 et 300 mg.

Des précautions sont à prendre lorsque l'alpelisib est utilisé en association avec des substrats du CYP3A4 possédant également une inhibition temps-dépendante et une induction potentielle du CYP3A4 affectant leur propre métabolisme (par exemple, rifampicine, ribociclib, encorafénib).

Substrats du CYP2C9 présentant une marge thérapeutique étroite

En l'absence de données cliniques sur le CYP2C9, la prudence est recommandée. In vitro, des évaluations ont indiqué que l'activité pharmacologique des substrats du CYP2C9 présentant une marge thérapeutique étroite comme la warfarine pouvait être réduite par les effets inducteurs de l'alpelisib sur le CYP2C9.

Substrats sensibles du CYP2B6 avec une marge thérapeutique étroite

Les substrats sensibles du CYP2B6 (par exemple, bupropion) ou les substrats du CYP2B6 présentant une fenêtre thérapeutique étroite doivent être utilisés avec précaution en association avec l'alpelisib, dans la mesure où l'alpelisib peut réduire l'activité clinique de ces médicaments.

Substances substrats de transporteurs

In vitro, les évaluations ont indiqué que l'alpelisib (et/ou son métabolite BZG791) a le potentiel d'inhiber les activités des transporteurs de médicaments OAT3, de la BCRP intestinale et de P-gp. L'alpelisib doit être utilisé avec précaution en association avec des substrats sensibles à ces transporteurs présentant une marge thérapeutique étroite car l'alpelisib peut augmenter l'exposition systémique à ces substrats.

Contraceptifs hormonaux

Il n'a actuellement pas été déterminé si l'alpelisib pouvait réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux.

4.5. Fertilité, grossesse et allaitement

Hommes et femmes en âge de procréer/ contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que les études chez l'animal et le mécanisme d'action ont montré que l'alpelisib pouvait être dangereux pour le fœtus en développement. Des études sur le développement embryon-foetal chez le rat et le lapin ont démontré que l'administration orale d'alpelisib pendant l'organogenèse a induit une embryotoxicité, une foetotoxicité et une tératogénicité. Il est recommandé aux femmes sexuellement actives en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace (deux méthodes dites barrière) pendant la durée du traitement par l'alpelisib et pendant une semaine après l'arrêt du traitement. Un test sérique de grossesse chez les femmes susceptibles de procréer doit être réalisé avant l'initiation du traitement par l'alpelisib.

Il est recommandé aux patients hommes dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de tomber enceinte d'utiliser un préservatif durant les relations sexuelles pendant la durée du traitement par alpelisib et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'alpelisib chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. L'alpelisib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Le passage de l'alpelisib dans le lait maternel n'est pas connu. Il n'y a pas de données sur les effets de l'alpelisib chez les enfants allaités ou sur la production de lait maternel. En raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités il est recommandé que les femmes prenant de l'alpelisib n'allaitent pas pendant la durée du traitement et au moins pendant une semaine après la dernière prise du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets de l'alpelisib sur la fertilité.

Sur la base des études de toxicité répétée chez les animaux, l'alpelisib peut diminuer la fertilité des hommes et des femmes en âge de procréer.

4.6. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'alpelisib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines s'ils présentent une fatigue ou une vision trouble au cours du traitement

4.7. Effets indésirables

Le profil de sécurité est basé sur les données des 284 patients traités par alpelisib en association au fulvestrant dans l'étude de phase III chez des patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein (CBYL719C2301).

Les effets indésirables rapportés dans l'étude clinique de Phase III dans le cancer du sein sont listés dans le tableau ci-dessous, et présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les EI sont classés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

| Effet indésirable | Tout grade (%) | Grade 3 ou 4 (%) |
|--|----------------|------------------|
| Infections et infestations | | |
| Infection des voies urinaires ¹ | Très fréquent | Peu fréquent* |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Anémie | Très fréquent | Fréquent* |

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

| | | |
|--|------------------------|------------------------|
| Lymphopénie | Très fréquent | Fréquent |
| Thrombopénie | Très fréquent | Fréquent* |
| Affections du système immunitaire | | |
| Hypersensibilité ² | Fréquent | Peu fréquent* |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Hyperglycémie | Très fréquent | Très fréquent |
| Diminution du glucose plasmatique | Très fréquent | Peu fréquent |
| Diminution de l'appétit | Très fréquent | Peu fréquent* |
| Hypokaliémie | Très fréquent | Fréquent |
| Hypocalcémie | Très fréquent | Fréquent* |
| Diminution du magnésium | Très fréquent | Peu fréquent |
| Déshydratation | Fréquent | Peu fréquent* |
| Acidocétose ³ | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections psychiatriques | | |
| Insomnie | Fréquent | |
| Affections du système nerveux | | |
| Maux de tête | Très fréquent | Peu fréquent* |
| Dysgeusie ⁴ | Très fréquent | Peu fréquent* |
| Affections oculaires | | |
| Vision trouble | Fréquent | Peu fréquent* |
| Sécheresse oculaire | Fréquent | |
| Affections vasculaires | | |
| Hypertension | Fréquent | Fréquent |
| Lymphœdème | Fréquent | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| Pneumopathie ⁵ | Fréquent | Peu fréquent* |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Diarrhée | Très fréquent | Fréquent* |
| Nausée | Très fréquent | Fréquent* |
| Stomatite ⁶ | Très fréquent | Fréquent* |
| Vomissements | Très fréquent | Peu fréquent* |
| Douleurs abdominales | Très fréquent | Fréquent* |
| Dyspepsie | Très fréquent | |
| Douleurs dentaires | Fréquent | Peu fréquent* |
| Gingivite | Fréquent | Peu fréquent* |
| Chéilite | Fréquent | |
| Douleurs gingivales | Fréquent | |
| Pancréatite | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Eruption cutanée ⁷ | Très fréquent | Très fréquent* |
| Alopécie | Très fréquent | |
| Prurit | Très fréquent | Peu fréquent* |
| Sécheresse cutanée ⁸ | Très fréquent | Peu fréquent* |
| Erythème ⁹ | Fréquent | Peu fréquent* |
| Dermatite ¹⁰ | Fréquent | Peu fréquent* |
| Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire | Fréquent | |
| Érythème polymorphe | Fréquent | Peu fréquent* |
| Syndrome de Stevens-Johnson | Peu fréquent | Peu fréquent* |
| Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) [#] | Fréquence indéterminée | Fréquence indéterminée |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | |
| Spasmes musculaires | Fréquent | |
| Myalgie | Fréquent | Peu fréquent* |
| Ostéonécrose de la mâchoire | Fréquent | Fréquent* |
| Affections du rein et des voies urinaires | | |
| Insuffisance rénale aiguë | Fréquent | Fréquent |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Fatigue ¹¹ | Très fréquent | Fréquent* |
| Inflammation des muqueuses | Très fréquent | Fréquent* |

| | | |
|--|---------------|---------------|
| Œdème périphérique | Très fréquent | |
| Pyrexie | Très fréquent | Peu fréquent |
| Sécheresse des muqueuses ¹² | Très fréquent | Peu fréquent* |
| Œdème ¹³ | Fréquent | |
| Investigations | | |
| Perte de poids | Très fréquent | Fréquent* |
| Augmentation de la créatinine sanguine | Très fréquent | Fréquent* |
| Augmentation de la gamma glutamyl-transférase | Très fréquent | Très fréquent |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase | Très fréquent | Fréquent* |
| Augmentation de la lipase | Très Fréquent | Fréquent |
| Allongement du temps de céphaline activée (TCA) | Très fréquent | Peu fréquent |
| Diminution de l'albumine | Très fréquent | |
| Augmentation de l'hémoglobine glyquée | Fréquent | |
| <p>* Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été observé</p> <p>¹ Infection des voies urinaires : inclut également un cas unique de sepsis urinaire.</p> <p>² Hypersensibilité : inclut également la dermatite allergique</p> <p>³ Acidocétose : inclut également l'acidocétose diabétique</p> <p>⁴ Dysgueusie : inclut également l'agueusie, l'hypogueusie</p> <p>⁵ Pneumopathie : inclut également la pneumopathie interstitielle</p> <p>⁶ Stomatite : inclut également l'aphte et l'ulcération buccale</p> <p>⁷ Rash : inclut également le rash maculopapuleux, le rash maculeux, le rash généralisé, le rash papuleux, le rash prurigineux</p> <p>⁸ Sécheresse cutanée : inclut également les fissures cutanées, la xérose, la xérodermie</p> <p>⁹ Érythème : inclut également l'érythème généralisé</p> <p>¹⁰ Dermatite : inclut également la dermatite acnéiforme</p> <p>¹¹ Fatigue : inclut également l'asthénie</p> <p>¹² Sécheresse des muqueuses : inclut également la sécheresse buccale, la sécheresse vulvovaginale.</p> <p>¹³ Œdème : inclut également le gonflement du visage, l'œdème du visage, l'œdème des paupières</p> | | |

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des informations.

4.8. Surdosage

Symptômes

Les effets indésirables associés à un surdosage ont été cohérents avec le profil de sécurité de l'alpelisib et ont inclus une hyperglycémie, des nausées, une asthénie et des éruptions cutanées.

Prise en charge

Des mesures générales symptomatiques et de support doivent être instaurées dans tous les cas de surdosage, lorsque cela est nécessaire. Il n'existe aucun antidote connu pour l'alpelisib.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) de classe I appartenant à la classe de composés 2-aminothiazolés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Mannitol
Glycolate sodique d'amidon
Hypromellose
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé à 50 mg rose pâle

Hypromellose, oxyde de fer - rouge, oxyde de fer - noir, polyéthylène glycol (macrogol 4000), talc et dioxyde de titane.

Pelliculage du comprimé à 50 mg jaune pâle

Hypromellose, oxyde de fer – jaune, oxyde de fer – rouge, polyéthylène glycol (macrogol 4000), talc et dioxyde de titane.

Pelliculage du comprimé à 125 mg :

Hypromellose, oxyde de fer – jaune, polyéthylène glycol (macrogol 4000), talc et dioxyde de titane.

6.3. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec scellage par induction et fermeture sécurité enfant contenant un dessicant.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Annexe C : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) ALPELISIB

Votre médecin vous a proposé un traitement par ALPELISIB

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le médicament
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

ALPELISIB est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois par le laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Informations sur ALPELISIB (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site internet de l'[ANSM rubrique déclarer un effet indésirable](#).

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'ALPELISIB. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à NOVARTIS PHARMA S.A.S. et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par la première lettre de votre nom et de votre prénom, ainsi que par vos mois et année de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'ALPELISIB avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de BREST en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par ALPELISIB est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez

Notice destinée au patient

Alpelisib (BYL719)
50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés

- Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

- Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.

- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou au pharmacien hospitalier qui vous a délivré l'Alpelisib.

- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que l'Alpelisib et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre l'Alpelisib ?
3. Comment prendre l'Alpelisib ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver l'Alpelisib ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1 QU'EST-CE QUE L'ALPELISIB ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Qu'est-ce qu'Alpelisib

Alpelisib 50 mg et 125 mg appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K). Des essais cliniques sont en cours avec Alpelisib notamment dans le traitement du cancer du sein.

Il fonctionne en empêchant la croissance et la multiplication de certains types de cellules et peut être utilisé dans certains cas dans le syndrome de PROS/CLOVES³

Si vous avez des questions concernant le mécanisme d'action d'Alpelisib ou pourquoi ce médicament vous a été prescrit, demandez à votre médecin.

2 QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE L'ALPELISIB ?

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice. Respectez les doses prescrites par votre médecin.

Ne prenez jamais L'ALPELISIB dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'alpelisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés à la rubrique 6.

³ Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome.

Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Nature. 2018 Jun;558(7711):540-546.doi: 10.1038/s41586-018-0217-9. Epub 2018 Jun 13.

Avertissements et précautions :

Si une des situations suivantes vous concerne, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien **avant** de débuter votre traitement:

- vous êtes ou pensez que vous êtes enceinte, ou envisagez de le devenir (reportez-vous à la rubrique grossesse, allaitement et fertilité)
- vous allaitez ou envisagez d'allaiter (reportez-vous à la rubrique grossesse, allaitement et fertilité)
- si vous avez ou avez eu des taux élevés de sucre dans le sang (ou des signes d'augmentation des taux de sucre, notamment la sensation d'avoir très soif et une bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, une fatigue, des nausées, une augmentation de l'appétit avec perte de poids).
- si vous avez eu un syndrome de Stevens-Johnson, un érythème polymorphe, une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou une nécrolyse épidermique toxique (dont les symptômes éventuels comprennent une rougeur de la peau, la formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, la peau qui pèle, avec ou sans fièvre, et une éruption cutanée).
- si vous avez une maladie grave osseuse qui affecte la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire).

Contactez votre médecin **immédiatement** si l'un de ces symptômes **apparaît ou s'aggrave pendant** votre traitement :

- sensation d'avoir très soif et bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, fatigue, nausée, si vous avez plus d'appétit associé à une perte de poids, car ils peuvent être le signe d'un taux de sucre élevé dans votre sang (hyperglycémie).
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement ou difficultés à respirer, respiration sifflante ou toux, étourdissements, vertiges, modification de votre niveau de conscience, baisse de tension, rougeur de la peau, gonflement du visage ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes possible d'une réaction allergique grave)
- éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre (signes possibles d'une des affections cutanées suivantes : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythème polymorphe (EP), réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET).
- problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une douleur dans la poitrine en respirant, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, ou des hoquets (signes possibles d'une pneumopathie non infectieuse et d'une pneumonie)
- apparition ou aggravation de symptômes affectant votre bouche (comme des dents qui bougent, une douleur ou un gonflement, l'absence de cicatrisation de plaies buccales, ou un écoulement).
- l'alpelisib peut causer des diarrhées sévères

Votre médecin pourra diminuer votre dose d'Alpelisib ou arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par Alpelisib.

Surveillance pendant votre traitement par Alpelisib

Avant de débuter votre traitement et régulièrement pendant toute la durée de votre traitement, votre médecin effectuera des analyses de sang pour contrôler notamment votre taux de sucre, le fonctionnement de votre foie (mesures des taux de transaminase et de bilirubine), et le nombre de vos cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes). Alpelisib peut influencer sur ces analyses. Si cela est nécessaire, votre médecin pourra diminuer votre dose d'Alpelisib ou décider d'arrêter temporairement votre traitement pour permettre à votre taux de sucre, votre fonction hépatique et le nombre de vos cellules sanguines de revenir à la normale.

Votre médecin pourra également décider d'arrêter définitivement votre traitement par Alpelisib.

Personnes âgées

Selon les données disponibles lorsque l'alpelisib est utilisé dans des indications en oncologie, l'alpelisib peut être utilisé à la même dose chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Enfants et adolescents

Aucun essai clinique avec Alpelisib n'a été réalisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Alpelisib

Avant de prendre Alpelisib, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments achetés sans ordonnance, de vitamines ou de médicaments à base de plantes.

Cela comprend en particulier :

- l'eltrombopag, un médicament utilisé pour traiter un taux de plaquettes bas
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein, notamment le lapatinib, l'évérolimus ou le ribociclib
- le pantoprazole, un médicament utilisé pour traiter les brûlures de l'estomac et réduire la quantité d'acide produit dans votre estomac
- le midazolam, utilisé comme sédatif ou pour les troubles du sommeil
- la rifampicine, un médicament utilisé pour détruire des bactéries responsables d'infections
- l'encorafénib, un médicament utilisé pour traiter un certain type de cancer de la peau
- la warfarine, un médicament utilisé pour réduire la capacité du sang à coaguler

Pendant votre traitement par l'Alpelisib, ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en avoir informé votre médecin qui vous a prescrit Alpelisib.

Grossesse, allaitement et fertilité :

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, prévenez votre médecin ou votre pharmacien **avant** de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Alpelisib si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Alpelisib peut être nocif sur la santé de l'enfant à naître. Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels si vous prenez Alpelisib pendant la grossesse ou l'allaitement.

D'après des études réalisées sur les animaux, Alpelisib pourrait diminuer temporairement la fertilité chez les hommes et les femmes pendant le traitement, cela devant se résoudre après l'arrêt du traitement par Alpelisib.

Contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vérifiera que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement. Vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant la durée du traitement et au moins une semaine après l'arrêt du traitement par Alpelisib. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes de contraception efficaces.

Si vous êtes un homme sexuellement actif et que votre partenaire est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de devenir enceinte, vous devez utiliser un préservatif durant les relations sexuelles pendant la durée du traitement par Alpelisib et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement.

Si votre partenaire pense être tombée enceinte pendant cette période, elle doit en informer immédiatement un médecin.

3. COMMENT PRENDRE L'ALPELISIB ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Il vous dira combien de comprimés vous devez prendre et quand les prendre. En cas de doute, consultez votre médecin. Ne modifiez pas vos doses ni vos prises d'Alpelisib sans en avoir parlé à votre médecin.

Il est très important de suivre les instructions de votre médecin. Si vous présentez certains effets indésirables, votre médecin pourra vous demander de prendre une dose plus faible, d'interrompre temporairement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

Quand prendre Alpelisib

Prenez le ou les comprimé(s) pelliculé(s) une fois par jour dans l'heure qui suit un repas ou une collation, de préférence le matin.

Comment prendre Alpelisib

Le ou les comprimé(s) doivent être avalés entier(s) (les comprimés ne doivent pas être mâchés, broyés ou coupés). Ne prenez pas un comprimé cassé, craquelé ou apparaissant abîmé.

Alpelisib avec des aliments et boissons

Vous devez prendre Alpelisib dans l'heure qui suit un repas ou une collation.

Durée du traitement par Alpelisib

Il s'agit d'un traitement à long-terme, pouvant durer pendant plusieurs mois ou années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état afin de vérifier que le traitement est efficace.

Si vous avez pris plus d'Alpelisib que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Alpelisib que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital. Emportez le flacon de comprimés et cette notice. Un traitement médical pourra être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Alpelisib

Si vous vomissez après avoir pris la dose ou que vous oubliez une dose, ne prenez pas la dose manquée ce jour-là. Prenez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Alpelisib

Arrêtez votre traitement par Alpelisib peut entraîner une aggravation de votre état de santé. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Si vous présentez un effet indésirable grave, arrêtez de prendre ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin.

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Sensation de soif importante, fait d'uriner plus souvent que d'habitude ou d'uriner des quantités plus importantes que d'habitude, augmentation de l'appétit avec une perte de poids (symptômes possibles d'une augmentation du taux de sucre sanguin, aussi appelée hyperglycémie)
- Fièvre, toux, écoulement nasal, augmentation de la taille des ganglions lymphatiques, douleurs aux articulations, éruption cutanée, sueurs nocturnes, perte de poids (symptômes possibles d'une diminution du nombre de lymphocytes, un certain type de globules blancs)

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Eruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement, difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification du niveau de conscience, baisse de tension, rougissement de la peau, gonflement du visage et/ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes d'une réaction allergique grave)
- Problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, des hoquets (symptômes possibles de pneumopathie non infectieuses)
- Fait d'uriner moins souvent que d'habitude ou d'uriner des quantités plus faibles que d'habitude, gonflement des jambes, des chevilles et autour des yeux, fatigue, confusion, nausées, convulsions, douleur thoracique (symptômes possibles d'une insuffisance rénale aiguë)
- Douleur, gonflement ou engourdissement de la mâchoire, sensation de lourdeur de la mâchoire ou perte d'une dent (symptômes possibles d'une ostéonécrose de la mâchoire)
- Éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle (symptômes possibles d'un érythème polymorphe)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Difficultés à respirer, maux de tête, nausées, vomissements (symptômes possibles d'une affection appelée acidocétose, qui correspond à une concentration élevée d'acides dans le sang)
- Douleur importante dans le haut de l'estomac (signe possible d'une pancréatite)
- Eruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre (symptômes possibles d'un syndrome de Stevens-Johnson).

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- Eruption cutanée, fièvre (symptômes possibles d'une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS))

Autres effets indésirables possibles

Les autres effets indésirables que vous pouvez observer sont listés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent graves, prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Mictions douloureuses et fréquentes (symptômes possibles d'une infection des voies urinaires)
- Fatigue, pâleur de la peau (signes potentiels d'une anémie, qui consiste en une diminution du nombre de globules rouges)
- Saignement spontané ou formation de bleus (signes d'un faible nombre de thrombocytes, également appelés plaquettes, dans le sang)
- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Altération du goût (dysgueusie)
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Plaies dans la bouche (aphtes) avec inflammation des gencives (stomatite)
- Douleurs abdominales
- Brûlures d'estomac, indigestion
- Éruption cutanée
- Perte de cheveux ou devenant plus fins (alopécie)
- Démangeaisons (prurit)
- Sécheresse de la peau
- Fatigue
- Douleur, rougeur et gonflement des voies respiratoires ou du tube digestif ou des muqueuses génitales (inflammation des muqueuses)

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

- Gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique)
- Fièvre (pyrexie)
- Sécheresse des muqueuses
- Perte de poids
- Diminution du taux de calcium dans le sang, ce qui peut parfois causer des crampes (hypocalcémie)
- Diminution du taux de potassium dans le sang, associée à une faiblesse musculaire, spasmes musculaires ou un rythme cardiaque anormal (hypokaliémie)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Déshydratation
- Difficultés d'endormissement (insomnie)
- Sécheresse de l'œil
- Vision floue
- Céphalée, vertiges (signes d'une pression artérielle haute)
- Gonflement d'une partie ou de la totalité du bras (y compris les doigts) ou de la jambe (y compris les orteils), sensation de lourdeur, limitation des mouvements, gêne, épaissement de la peau et infections récurrentes (symptômes possibles d'un lymphœdème)
- Douleurs dentaires
- Saignement, douleur ou épaissement des gencives (signe d'une inflammation des gencives)
- Lèvres fissurées ou gercées (chéilite)
- Douleurs gingivales
- Erythème
- Inflammation de la peau avec éruption cutanée (dermatite)
- Rougissement et/ou gonflement et éventuellement desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds, qui peut s'accompagner d'une sensation de picotements et d'une douleur de type brûlure (signe du syndrome main-pied)
- Spasmes musculaires
- Douleurs musculaires (myalgie)
- Gonflement généralisé (œdème)

Pendant le traitement par Alpelisib, les résultats des analyses sanguines indiquées ci-dessous peuvent être anormaux :

Très fréquents :

- Augmentation des concentrations sanguines des enzymes suivantes : gamma glutamyl-transférase, alanine aminotransférase, lipase
- Augmentation de la concentration sanguine de sucre
- Augmentation de la concentration sanguine de créatinine et/ou de calcium
- Diminution du nombre des lymphocytes et des plaquettes, et diminution du taux de sucre, d'hémoglobine et/ou d'albumine
- Augmentation du temps de céphaline activé

Fréquents :

- Taux sanguin d'hémoglobine glycosylée élevé (un marqueur du taux de sucre dans le sang des 8 à 12 dernières semaines)

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer rapidement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique.

5. COMMENT CONSERVER L'ALPELISIB ?

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le conditionnement est endommagé ou s'il a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Alpelisib

La substance active est l'alpelisib. Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg ou 125 mg d'alpelisib.

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, mannitol, glycolate sodique d'amidon (Type A), hypromellose et stéarate de magnésium.

Le pelliculage du comprimé de 50 mg rose pâle contient : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol (macrogol), talc et dioxyde de titane.

Le pelliculage du comprimé de 50 mg jaune pâle contient : hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol (macrogol 4000), talc et dioxyde de titane

Le pelliculage du comprimé de 125 mg contient : hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol (macrogol 4000), talc et dioxyde de titane.

Qu'est-ce qu'Alpelisib et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Alpelisib 50 mg sont :

- ronds et incurvés avec un bord biseauté, de couleur rose pâle et portent l'inscription « L7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

ou : ronds et incurvés avec un bord biseauté, de couleur jaune pâle et portent l'inscription « C7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés d'Alpelisib 125 mg sont ovales et incurvés avec un bord biseauté, de couleur jaune foncé et portent l'inscription « Y7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés d'Alpelisib sont conditionnés dans des flacons en plastique contenant un dessiccant, munis de bouchons en plastique.

ANNEXES D

Annexe D.1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe D.2 : Fiche d'initiation de traitement

Annexe D.3 : Fiche de suivi trimestriel ou semestriel de traitement

Annexe D.4 : Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement

Annexe D.5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe D.6 : Fiche de signalement de grossesse

ANNEXE D.1
Fiche de demande d'accès au traitement

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Initiales patient : |_|_| Nom - |_|_| Prénom

Page 1/3

Réservé à la cellule ATU alpelisib

N°patient : |_|_|_|_|_|

Request N°: RN |_|_|_|_|_|

Date de réception : |_|_|_|_|_| 2|0|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Date de la demande d'accès au traitement : |_|_|_|_|_| 2|0|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

CARACTERISTIQUES DU PATIENTSexe : Masculin Féminin

Date de naissance : |_|_|_|_|_| (MM/AAAA)

Pour les enfants uniquement (âge < 18 ans):

Poids : |_|_|_|_|, |_| (kg)

Taille : |_|_|_|_| cm

Médecin prescripteur

NOM :

Établissement.....

Service.....

Tél. :

Fax :

Email :@.....

Date : ___/___/___

Cachet et signature :

Pharmacien hospitalier

NOM.....

Établissement.....

Tél. :

Fax :

Email :@.....

Date : ___/___/___

Cachet et signature :

Médecins, Pharmaciens, Professionnels de santé, afin d'assurer la conduite de l'ATU Novartis et ses sous-traitants peuvent effectuer des traitements relatifs à vos données personnelles. Ces traitements seront conduits conformément à l'Autorisation Unique AU-41 relative aux Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et recommandations temporaires d'utilisation (RTU) publiée par la CNIL pour laquelle Novartis a pris un engagement de conformité. Pour plus d'information sur le traitement de vos données personnelles vous pouvez contacter l'équipe en charge de l'ATU, ou solliciter droit.information@novartis.com ou consulter <https://www.novartis.fr/notice-d-information-sur-la-protection-des-donnees-personnelles-recherche-etude-sante>

| | |
|---|-----------------|
| Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative | |
| FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT | Page 2/3 |
| Initiales patient : __ Nom - __ Prénom | |

CRITERES D'ELIGIBILITE

- **PIK3CA-Related Overgrowth Syndrome (PROS)** Oui Non
- Mutation PIK3CA identifiée Oui Non
- Hypersensibilité connue à la substance active ou aux excipients Oui Non
- Motif de demande d'ATUn correspondant à l'une des situations suivantes :
 - ↳ Pronostic vital engagé Oui Non
 - ↳ Chirurgie mutilante planifiée Oui Non
 - ↳ Autre situation médicalement grave, due à la progression de la maladie Oui Non

(précisez)
 ;

- Patient **pouvant être éligible** à un essai PROS actuellement en cours Oui* Non

*Justifier pourquoi le patient n'est pas éligible dans l'essai :

CONTRACEPTION

CONTRACEPTION Je soussigné, Dr....., m'engage à :

- mettre en place deux méthodes efficaces* de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 semaine suivant l'arrêt du traitement par Alpelisib (BYL719)
- informer les hommes sexuellement actifs traités par Alpelisib (BYL719) et dont la partenaire est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de devenir enceinte d'utiliser un préservatif durant les relations sexuelles pendant la durée du traitement par Alpelisib (BYL719) et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test sérique de grossesse avant le début du traitement par Alpelisib (BYL719)

*Les méthodes considérées comme efficaces sont les méthodes dites barrières

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 3/3

Initiales patient : |_|_| Nom - |_|_| Prénom

AVIS DU CENTRE DE REFERENCE

Avis sur l'instauration du traitement chez le patient d'un Centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée (M.A.G.E.C) prenant en charge les « PIK3CA syndromes » et ayant une expérience d'utilisation des inhibiteurs de la PI3K : favorable défavorable

Nom du centre :

Si favorable, posologie recommandée : : mg/jour ; ou mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)

Date (JJ/MM/AAAA) : /_|_|/_|_|/_|_|/_|_|/

TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)

➤ **Date d'initiation prévue** : |_|_|_|_|_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

➤ **Posologie envisagée** : mg/jour ; ou mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)

ATTENTION

L'attention du prescripteur est attirée sur le fait qu'avant d'initier le traitement, il faudra disposer de :

- Un bilan sanguin (dont taux d'hémoglobine glyquée) et urinaire
- Un moyen de contraception efficace pour les patients susceptibles de procréer et pour les femmes que leur test de grossesse sérique soit négatif

INFORMATION DU PATIENT

J'atteste que le patient et/ou son (ses) représentant(s) légal(aux) a(ont) été informé conformément à la réglementation en vigueur et que les documents d'informations en annexe du Protocole d'Utilisation Thérapeutique lui ont effectivement été remis.

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec la demande d'ATUn sur e-saturne.

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Novartis Pharma S.A.S., Cellule ATU avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM :

**Cellule ATU Alpelisib
Société ITEC Services (Excelya Bordeaux)
pour le compte de Novartis
Fax : 05 57 77 85 01**

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

ANNEXE D.2

Fiche d'initiation de traitement

Avant d'initier le traitement :

- **Contrôle des paramètres biologiques suivants:** NFS, bilan hépatique complet, bilan pancréatique (amylase, lipase), biochimie complète (ionogramme sanguin, albumine, urée, créatinine), bandelette urinaire (si anomalie, nécessité d'une analyse d'urine)
- **Contrôle de la glycémie :** taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), glycémie à jeun
- **β-HCG sérique** si applicable
- **Electrocardiogramme et échographie cardiaque si cela est cliniquement indiqué**
- **Imagerie :** IRM

**Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative**

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

Page 1/3

Initiales patient : Nom - Prénom

Réservé à la cellule ATU alpelisib

N°patient :

Request N°: RN

Date de réception : | 2 | 0 | (JJ/MM/AAAA)

PATIENT

Date de naissance : (MM/AAAA)

Sexe : Masculin Féminin

Date de visite : | 2 | 0 | (JJ/MM/AAAA)

Médecin prescripteur

NOM :

Établissement :

Service :

Tél. :

Fax :

Email :@.....

Date : __/__/__

Cachet et signature :

Pharmacien hospitalier

NOM :

Établissement :

Tél. :

Fax :

Email :@.....

Date : __/__/__

Cachet et signature :

Médecins, Pharmaciens, Professionnels de santé, afin d'assurer la conduite de l'ATU Novartis et ses sous-traitants peuvent effectuer des traitements relatifs à vos données personnelles. Ces traitements seront conduits conformément à l'Autorisation Unique AU-41 relative aux Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et recommandations temporaires d'utilisation (RTU) publiée par la CNIL pour laquelle Novartis a pris un engagement de conformité. Pour plus d'information sur le traitement de vos données personnelles vous pouvez contacter l'équipe en charge de l'ATU, ou solliciter droit.information@novartis.com ou consulter <https://www.novartis.fr/notice-d-information-sur-la-protection-des-donnees-personnelles-recherche-etude-sante>.

**Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative**

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

Initiales patient : |_|_| Nom - |_|_| Prénom

Page 2/3

BILAN AVANT MISE SOUS TRAITEMENT

➤ Examens cliniques :

Uniquement pour les enfants (âge < 18 ans) : Poids : |_|_|_|. |_| kg ; Taille : |_|_|_| cm-

Indice de performance (Karnofsky âge ≥ 16 ans, ou Lansky âge < 16 ans) : |_|_|_|/100

Non fait

➤ Examens paracliniques :

| Type d'examen | Date (JJ/MM/AAAA) | Résultat |
|--|----------------------|---|
| NFS | | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| Biochimie complète | _ _ _ _ 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| Bilan hépatique complet | | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| Bilan pancréatique | _ _ _ _ 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| Glycémie à jeun | | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| Hb glyquée (HbA1c) | _ _ _ _ 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| β-HCG sérique | | <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Positif** <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> Non applicable <small>** Si β-HCG positif, la patiente ne doit pas recevoir le traitement.</small> |
| Bandelette urinaire (BU) | | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| Analyse d'urine si anomalie à la BU | _ _ _ _ 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| IRM | _ _ _ _ 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait |
| <small>° En fonction de l'anomalie, la balance bénéfique/risque est à évaluer avant de débiter le traitement. * Avant d'initier un traitement par l'alpelisib, les taux de glucose anormaux doivent être corrigés chez les patients ayant des valeurs anormales (patients pré-diabétiques dont la glycémie à jeun ≥140 mg/dl (≥ 7,7 mmol/l) et le taux d'hémoglobine glyquée > 6,4%)</small> | | |

**Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative**

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

Initiales patient : Nom - Prénom

Page 3/3

RETENTISSEMENT DE LA MALADIE

| | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Sur le plan morphologique (Hypertrophie) | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Sur le plan cutané | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Sur le plan cardiaque | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Sur le plan rénal | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Sur le plan neurologique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Sur le plan vasculaire | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Présence d'une coagulation intravasculaire disséminée | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Anomalie à l'IRM | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)

Dated'initiation prévue : (JJ/MM/AAAA)

Posologie envisagée : mg/jour ou : mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage).

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

**Cellule ATU Alpelisib
Société ITEC Services (Excelya Bordeaux)
pour le compte de Novartis
Fax : 05 57 77 85 01**

ANNEXE D.3
Fiche de suivi de traitement par ALPELISIB (BYL 719)
trimestriel (la première année) puis semestriel

Le suivi clinique devra être réalisé comme suit :

| Examen | Avant l'initiation du traitement | S1, S2, S4, S6,S8, S12 puis tous les 3 mois durant la 1 ^{ère} année de traitement puis tous les 6 mois | A la fin du traitement |
|--|----------------------------------|---|--|
| EXAMEN CLINIQUE | | | |
| Indice de performance | X | X | |
| Taille et poids (pour les enfants/adolescents de moins de 18 ans) | X | X | X |
| CONTRÔLE DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES | | | |
| NFS | X | Si indiqué | Si indiqué |
| Biochimie complète | X | Si indiqué | Si indiqué |
| Bilan hépatique complet | X | Si indiqué | Si indiqué |
| Bilan pancréatique | X | Si indiqué | Si indiqué |
| Glycémie à jeun | X | X | X |
| Hb glyquée (HbA1c) | X | S8 puis tous les 3 mois pour les patients diabétiques ou pré-diabétiques | X (pour les patients diabétiques ou pré-diabétiques) |
| Bandelette urinaire | X | Si indiqué | Si indiqué |
| AUTRES EXAMENS | | | |
| β-HCG sérique (si applicable) | X | | |
| IMAGERIE | | | |
| IRM | X | Si indiqué | Si indiqué |
| INFORMATION SUR LA TOLERANCE DU TRAITEMENT | | | |
| Recherche d'effet indésirable suspecté d'être relié au traitement depuis la dernière visite de suivi | | X | |

En cas d'arrêt définitif du traitement, compléter la « **Fiche de suivi de traitement** » correspondante (Annexe D.3) **ET** la « **Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement** » (Annexe D.4).

Si le patient n'a jamais pris le traitement, compléter la « **Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement** » (Annexe D.4).

En cas d'effet indésirable, de surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, compléter la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe D.5).

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT TRIMESTRIEL LA 1^{ERE} ANNEE DE
TRAITEMENT PUIS SEMESTRIEL

Page 1/3

Initiales patient : |_|_| Nom - |_|_| Prénom

Réservé à la cellule ATU alpelisib

N°patient : |_|_|_|_|_|

Request N°: RN |_|_|_|_|_|

Date de réception : |_|_|_|_|_| 20|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

PATIENT

Date de naissance : |_|_|_|_|_| (MM/AAAA)

Sexe : Masculin Féminin**Date de visite** : |_|_|_|_|_| 20|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)**Médecin prescripteur**

NOM :

Établissement :

Service :

Tél. :

Fax :

Email :@.....

Date : ___/___/___

Cachet et signature :

Pharmacien hospitalier

NOM :

Établissement :

Service :

Tél. :

Fax :

Email :@.....

Date : ___/___/___

Cachet et signature :

Médecins, Pharmaciens, Professionnels de santé, afin d'assurer la conduite de l'ATU Novartis et ses sous-traitants peuvent effectuer des traitements relatifs à vos données personnelles. Ces traitements seront conduits conformément à l'Autorisation Unique AU-41 relative aux Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et recommandations temporaires d'utilisation (RTU) publiée par la CNIL pour laquelle Novartis a pris un engagement de conformité. Pour plus d'information sur le traitement de vos données personnelles vous pouvez contacter l'équipe en charge de l'ATU, ou solliciter droit.information@novartis.com ou consulter <https://www.novartis.fr/notice-d-information-sur-la-protection-des-donnees-personnelles-recherche-etude-sante>.

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

**FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT TRIMESTRIEL LA 1^{ERE} ANNEE DE
TRAITEMENT PUIS SEMESTRIEL**

Initiales patient : |_|_| Nom - |_|_| Prénom

Page 2/3

INFORMATION SUR LE TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)

➤ **Date de 1^{ère} administration du traitement** (à ne remplir qu'à la première visite de suivi) :

○ Date du J1 : |_|_|/|_|_|/|_|_| (JJ/MM/AAAA)

➤ Posologie à J1 : mg/jour ou mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)

➤ **La posologie du traitement a-t-elle été modifiée depuis la dernière visite de suivi ?** Oui* Non

↳ Si oui, compléter le tableau ci-dessous (si interruption temporaire, la dose est de 0 mg / jour)

| Début de la modification de dose | Nouvelle posologie | Fin de la modification de dose** | Modification de dose en cours** |
|----------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|
| _ _ / _ _ / 20 | _ _ _ mg/jour ou _ _ _ mg/semaine | _ _ / _ _ / 20 | <input type="checkbox"/> |
| _ _ / _ _ / 20 | _ _ _ mg/jour ou _ _ _ mg/semaine | _ _ / _ _ / 20 | <input type="checkbox"/> |
| _ _ / _ _ / 20 | _ _ _ mg/jour ou _ _ _ mg/semaine | _ _ / _ _ / 20 | <input type="checkbox"/> |
| _ _ / _ _ / 20 | _ _ _ mg/jour ou _ _ _ mg/semaine | _ _ / _ _ / 20 | <input type="checkbox"/> |

** Ne remplir qu'une des deux colonnes « Fin de la modification de dose » ou « Modification de dose en cours »

Le traitement a-t-il été définitivement arrêté ? Oui** Non

* En cas de modification de dose, d'interruption temporaire, ou d'arrêt définitif du traitement dus à un **Effet Indésirable (EI)** que vous suspectez d'être relié au traitement par Alpelisib (BYL 719), vous devez reporter cet EI dans la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » de l'annexe D.5, si vous avez omis de le déclarer auparavant.

Si oui, complétez la « Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement » (Annexe D.4).

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT TRIMESTRIEL LA 1^{ERE} ANNEE DE
TRAITEMENT PUIS SEMESTRIEL

Initiales patient : |_|_| Nom - |_|_| Prénom

Page 3/3

INFORMATIONS CLINIQUES

- Pour les enfants uniquement (âge < 18 ans) : Poids: |_|_|_|. |_| kg Taille : : |_|_|_| cm

- Indice de performance (Karnofsky âge ≥ 16 ans, ou Lansky âge < 16 ans) : |_|_|_|/100 Non fait**INFORMATION SUR L'EVOLUTION DE LA MALADIE** depuis le dernier suivi de traitement
trimestriel ou semestrielLe patient présente un bénéfice clinique à la poursuite du traitement : Oui Non**INFORMATION SUR LA TOLERANCE DU TRAITEMENT**Complétez et listez tout effet indésirable (EI) dans la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe D.5).Vous devez déclarer toute survenue de grossesse à l'aide de la « **Fiche de signalement de grossesse** » (Annexe D.6).Vous devez également déclarer les éventuels cas de surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, à l'aide de la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe D.5)**POURSUITE DE TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)**

➤ Nouvelle contre-indication au traitement par Alpelisib (BYL 719) (cf. rubrique 4.3 du RCP) ?

 Oui* Non*Si oui, complétez la « **Fiche d'arrêt de traitement** » (Annexe D.4)Si l'arrêt du traitement est dû à un effet indésirable (lié au traitement par Alpelisib (BYL 719)), complétez en outre la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe D.5).

➤ Posologie quotidienne prescrite : _____ mg / jour ou _____ mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec la demande d'ATUn sur e-saturne.

Pour la commande de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Novartis Pharma S.A.S. avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM :**Cellule ATU Alpelisib
Société ITEC Services (Excelya Bordeaux)
pour le compte de Novartis
Fax : 05 57 77 85 01**

ANNEXE D.4

Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement

En cas d'arrêt définitif ou de non prise de traitement, compléter :

- cette fiche (Annexe D.4)
- ainsi que la « **Fiche de suivi de traitement trimestriel** » (Annexe D.3) avec les dernières informations disponibles*.

*Uniquement pour les patients ayant pris le traitement.

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE D'ARRET DEFINITIF OU DE NON PRISE DE TRAITEMENT

Page 1/3

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

Réservé à la cellule ATU alpelisib

N°patient : | | | | |

Request N°: RN | | | | |

Date de réception : | | | | | 2 | 0 | | | | (JJ/MM/AAAA)

PATIENT

Date de naissance : | | | | | | | | (MM/AAAA)

Sexe : Masculin Féminin**Médecin prescripteur**

NOM :

Établissement.....

Service.....

Tél. :

Fax :

Email :@.....

Date : ___/___/___

Cachet et signature :

Pharmacien hospitalier

NOM.....

Établissement.....

Tél. :

Fax :

Email :@.....

Date : ___/___/___

Cachet et signature :

Médecins, Pharmaciens, Professionnels de santé, afin d'assurer la conduite de l'ATU Novartis et ses sous-traitants peuvent effectuer des traitements relatifs à vos données personnelles. Ces traitements seront conduits conformément à l'Autorisation Unique AU-41 relative aux Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et recommandations temporaires d'utilisation (RTU) publiée par la CNIL pour laquelle Novartis a pris un engagement de conformité. Pour plus d'information sur le traitement de vos données personnelles vous pouvez contacter l'équipe en charge de l'ATU, ou solliciter droit.information@novartis.com ou consulter

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 125 mg, comprimés pelliculés

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

FICHE D'ARRET DEFINITIF OU DE NON PRISE DE TRAITEMENT

Page 2/3

Initiales patient : | | | | Nom - | | | | Prénom

INFORMATIONS CONCERNANT L'ARRET DU DEFINITIF DU TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719) Arrêt définitif du traitement par Alpelisib

Date de la dernière prise : | | | | | | | | | |

Posologie au moment de l'arrêt : mg / jour

Raison principale (une seule réponse possible) :

 Progression de la maladie

Préciser la date : | | | | | | | | | |

(JJ/MM/AAAA)

 Effet thérapeutique non satisfaisant Souhait du patient d'interrompre le traitement Effet indésirable **suspecté** d'être lié à alpelisib Décès :

Date de Décès : | | | | | | | | | |

(JJ/MM/AAAA)

Ou Non connue

Préciser la cause du décès :

Décès suspecté d'être lié au traitement par alpelisib

 Oui* Non Grossesse** Perdu(e) de vue

Date du dernier contact | | | | | | | | | |

(JJ/MM/AAAA)

 Autre raison non liée au traitement par alpelisib :

.....

 Traitement par Alpelisib jamais initié

Raisons principales :

 Contre-indication au traitement par alpelisib Aggravation de la maladie Souhait du patient de ne pas prendre le traitement Décès Grossesse Perdu(e) de vue

Date du dernier contact | | | | | | | | | |

(JJ/MM/AAAA)

 Autre raison :

.....

*Si vous avez omis de déclarer l'effet indésirable suspecté d'être lié à alpelisib, veuillez compléter la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe D.5) Vous devez également déclarer les éventuels cas de surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, à l'aide de la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » en indiquant les traitements concomitants pertinents pour l'évaluation du cas.

En cas de grossesse, veuillez compléter la « **Fiche de signalement de grossesse » (Annexe D.6).

Merci de bien vouloir adresser :

- cette fiche d'arrêt de traitement (D.4)
 - ainsi que la Fiche de Suivi de Traitement (D.3)
- à Novartis Pharma S.A.S. par fax à :

Cellule ATU Alpelisib
Société ITEC Services (Excelya Bordeaux)
pour le compte de Novartis
Fax : 05 57 77 85 01

ANNEXE D.5
Fiche de déclaration d'effet indésirable

Vous devez également déclarer les éventuels cas de surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, à l'aide de la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » en indiquant les traitements concomitants pertinents pour l'évaluation du cas.

Fiche à adresser à la pharmacovigilance de Novartis Pharma S.A.S.

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Service de Pharmacovigilance
8-10 rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Tel. : 01.55.47.66.77 Fax : 01.55.47.68.00
e-mail : phv.phfrru@novartis.com

FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

Ne pas envoyer de document source sauf si demandé spécifiquement par Novartis
Résumez toutes les informations pertinentes du dossier médical sur ce formulaire en CAPITALES
Se limiter aux données strictement pertinentes pour la gestion de la notification
Compléter un formulaire par cas de pharmacovigilance qui peut inclure plusieurs Effets Indésirables

| | | |
|---|---|---|
| PRODUIT EN ATU: ALPELISIB (BYL719) Type et Nom de l'ATU : ATU nominative avec PUT NCC : CBYL719XFR01I PAYS: FRANCE TYPE DE RAPPORT : Initial <input type="checkbox"/> Suivi <input type="checkbox"/> | Initiales du Patient: <div style="text-align: center;"> _ _ - _ _ <i>(première lettre du nom – première lettre du prénom)</i> </div> | Réservé à Novartis Pharma S.A.S. : N° Patient (Request N°) : RN _ _____ Argus ID : |
|---|---|---|

Page 1/2

I. INFORMATIONS SUR LE PATIENT ET L'EFFET INDESIRABLE (EI)

| | | | |
|--|---|----------------------|-----------------------|
| 1. DATE DE NAISSANCE (mm/aaaa) | 2. SEXE <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme | 3. POIDS (kg) | 4. TAILLE (cm) |
|--|---|----------------------|-----------------------|

5. **EFFET(S) INDESIRABLE(S)** (donner un diagnostic si possible) :

*** Références de codage :**

| | | |
|---|--|--|
| Grade CTCAE (1 à 5): 1. Léger 2. Modéré 3. Sévère 4. Mise en jeu du pronostic vital 5. Décès lié à l'EI | Critère de gravité (plusieurs possibles): 1. Fatal (si oui, préciser en section 7. la date du décès et si autopsie) 2. Mettant en jeu du pronostic vital 3. Nécessitant une hospitalisation ou sa prolongation | 4. Entraînant une incapacité/invalidité persistante ou significative; préciser en section 7. 5. Constituant une anomalie congénitale/une malformation néonatale; préciser en section 7. 6. Médicalement significatif; préciser en section 7. |
|---|--|--|

| | |
|--|---|
| Evolution : 1. Guérison complète 2. Guérison avec séquelles (préciser en section 6.) 3. En cours d'amélioration 4. Non résolu et condition inchangée 5. Aggravation 6. Décès (si oui, préciser en section 6. la date du décès et si autopsie, date de l'autopsie) 7. Inconnu | Mesures prises sur le traitement de l'ATU (en raison de l'EI) : 1. Arrêt définitif du médicament 2. Interruption temporaire du médicament (préciser en section 6.) 3. Posologie diminuée (indiquer la nouvelle posologie en section 6.) 4. Posologie augmentée (indiquer la nouvelle posologie en section 6.) 5. Posologie inchangée 6. Inconnu 7. Non applicable |
|--|---|

| EI # | Effet indésirable (Termes médicaux, diagnostic si possible ; compléter la description en section 6 si nécessaire) | Date de début (jj/mm/aaaa) | Evolution* | Date de fin (jj/mm/aaaa) | Grade CTCAE* | Grave | Si grave Critère de gravité* | Relation de causalité avec l'Alpelisib | Mesure prise pour l'Alpelisib* |
|------|--|-------------------------------|------------|-----------------------------|--------------|--|---------------------------------|--|--------------------------------|
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | | <input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui | | <input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect | |

6. **Informations additionnelles sur l'EI (DESCRIPTION plus complète des effets indésirables)** (incluant l'explication de la causalité / explication alternative ; et si applicable : dates d'hospitalisation, date de guérison, séquelles, mesures correctives/traitement correcteur, information sur le déchallenge/rechallenge, etc). (Préciser en première colonne le numéro d'EI auquel vous vous référez)

| | | | |
|--------------|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| EI # / _ / _ | Date du décès (JJ-MMM-AAAA) : | Une autopsie a-t-elle été faite ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Inconnu | Date de l'autopsie (JJ- MMM-AAAA) : |
|--------------|-------------------------------|---|-------------------------------------|

II. INFORMATION SUR LE(S) MEDICAMENT(S) DE L'ATU

| | | | | | |
|---|--|--|--------------------------------------|--|-----------------------|
| 7. NOM DU MEDICAMENT Alpelisib (BYL719) | 8. POSOLOGIE au moment de l'EI (dose, unité, fréquence) | 9. N° DE LOT au moment de l'EI | 10. VOIE D'ADMINISTRATIO N | 11. DATES DE TRAITEMENT Date de début (jj/mm/aaaa) Date de fin (jj/mm/aaaa) | 12. INDICATION |
| | | | | | |

En cas d'interruption temporaire puis de réintroduction, compléter une nouvelle ligne avec la date de réintroduction et la dose ; idem en cas de changement de dose.

DE/RE-CHALLENGE Information

| | |
|---|---|
| Le(s) EI ont-ils disparu après arrêt du médicament de l'ATU ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> N.A. | Le(s) EI ont-ils réapparu après administration du médicament de l'ATU ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> N.A. |
|---|---|

FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

Ne pas envoyer de document source sauf si demandé spécifiquement par Novartis
Résumez toutes les informations pertinentes du dossier médical sur ce formulaire en CAPITALES
Se limiter aux données strictement pertinentes pour la gestion de la notification
Compléter un formulaire par cas de pharmacovigilance qui peut inclure plusieurs Effets Indésirables

| | | |
|---|---|--|
| PRODUIT EN ATU: ALPELISIB (BYL719) Type et Nom de l'ATU : ATU nominative avec PUT PAYS: FRANCE | Initiales du Patient: □ - □ (première lettre du nom – première lettre du prénom) | Réservé à Novartis Pharma S.A.S. : N° Patient (Request N°) : RN _____ |
|---|---|--|

Page 2/2

13. TRAITEMENT(S) CONCOMITANT(S) PERTINENT(S) POUR EVALUER LES EI RAPPORTES (exclure les traitements correcteurs des EI)

| NOM des médicaments concomitants | Relation de causalité | Posologie (dose, unité, fréquence) | Voie d'administration | DATE DE DEBUT (jj/mm/aaaa) | En cours | DATE DE FIN (jj/mm/aaaa) | INDICATION | Mesure prise* (cf. Page 1) |
|----------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|----------------------------|
| | <input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| | <input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| | <input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| | <input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect | | | | <input type="checkbox"/> | | | |

14. COMMENTAIRES: tels que l'explication de la causalité, toute mesure prise vis à vis du traitement concomitant, la date de réintroduction en cas d'arrêt temporaire, information sur le déchallenge/rechallenge, etc ; merci de l'indiquer ici :

III. DONNEES COMPLEMENTAIRES PERTINENTES

15. **ANTECEDENTS MEDICAUX ET PATHOLOGIES CONCOMITANTES PERTINENTS POUR L'EI** (ex : allergies, précédents épisodes similaires)

| PATHOLOGIE | DATE DE DEBUT (jj/mm/aaaa) | En cours | DATE DE FIN (jj/mm/aaaa) |
|------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | <input type="checkbox"/> | |

16. **EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ET RÉSULTATS DE LABORATOIRE** (ne mentionner que les examens utiles au diagnostic et à la description des EI)

| NOM DE L'EXAMEN | DATE (jj/mm/aaaa) | RESULTAT | UNITES ET VALEURS NORMALES (si applicable) |
|-----------------|-------------------|----------|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Commentaires supplémentaires sur les résultats d'examens complémentaires :

IV. IDENTIFICATION DU NOTIFICATEUR (Cachet)

| | |
|---|--|
| NOM, PROFESSION, ADRESSE N° DE TELEPHONE, FAX, E-MAIL DU NOTIFICATEUR | DATE DE CE RAPPORT COMPLETE PAR LE PROFESSIONNEL DE SANTE / OU UN AUTRE NOTIFICATEUR & SIGNATURE <div style="text-align: right;"> Jour mois année </div> Signature: |
|---|--|

NOM ET ADRESSE DU LABORATOIRE Novartis Pharma S.A.S - 8-10 rue Henri Sainte-Claire Deville - 92500 Rueil Malmaison

FORMULAIRE A ENVOYER AU SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS France :
FAX N° 01 55 47 68 00 / email : phv.phfrru@novartis.com

Concernant la Protection des Données Personnelles, veuillez lire la notice générale d'information sur les données personnelles www.novartis.fr/notices.
 Vous êtes un professionnel de santé : vous avez l'obligation légale de fournir au préalable à la personne exposée les informations contenues dans cette notice. Vous êtes exposé à l'événement sanitaire indésirable : nous serons dans l'obligation de conserver certaines de vos données personnelles. Novartis Pharma SAS utilise les données collectées pour assurer le respect de son obligation légale. Elles seront conservées pour une durée conforme à la réglementation. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'obtenir la limitation du traitement de vos données personnelles et de donner des directives sur le sort de vos données après votre décès. Vous ne disposez ni du droit d'opposition, ni du droit à l'effacement des données, ni du droit à la portabilité des données. Si vous souhaitez nous adresser une question à ce sujet et/ou exercer vos droits, vous pouvez nous contacter à : droit.information@novartis.com. Vous pouvez soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données en écrivant à global.privacy_office@novartis.com, et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits.

Annexe D.6 : Fiche de signalement de grossesse

Fiche à compléter en cas de grossesse de la patiente ou de la partenaire du patient

Fiche à adresser à la pharmacovigilance de Novartis PHARMA S.A.S.

Novartis PHARMA S.A.S.
Service de pharmacovigilance
8-10 rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Tél. : 01.55.47.66.77 Fax : 01.55.47.68.00
e-mail : phv.phfruu@novartis.com

| | | |
|---|--|---|
| Pays : France | Reference Locale base PV : | |
| Médicament sous ATU : ALPELISIB (BYL 719) Type et Nom de l'ATU : ATU nominative avec PUT Identifiant ATU (NCC) : CBYL719XFR01I | | Réservé à Novartis Pharma S.A.S. : N° Patient (Request N°) : RN_ _____ |
| Nom et adresse du médecin prescripteur : | Initiales du patient traité : _ - _ (première lettre du nom – première lettre du prénom) | |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| TYPE DE RAPPORT : | <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Suivi | <input type="checkbox"/> Grossesse de la patiente (exposition via la mère) <input type="checkbox"/> Grossesse de la partenaire du patient traité (exposition via le père) |
|--------------------------|--|--|

Ia. INFORMATIONS CONCERNANT LE PERE

| | | | | |
|-----------|------------------------------|------------|--------------|-------------|
| INITIALES | Date de naissance (MMM AAAA) | AGE ans | TAILLE cm | POIDS kg |
|-----------|------------------------------|------------|--------------|-------------|

Ib. INFORMATIONS CONCERNANT LA MERE

| | | | | |
|--|------------------------------|---|--------------|-------------|
| INITIALES | Date de naissance (MMM AAAA) | AGE ans | TAILLE cm | POIDS kg |
| Date des dernières règles (DDR) : | | 6. Date prévue d'accouchement | | |
| jour mois année _ _ _ | | jour mois année _ _ _ | | |
| Merci de préciser la méthode de calcul utilisée (DDR, échographie, etc...) : | | | | |

Une méthode de contraception était-elle utilisée? Oui Non (Si oui, préciser la méthode) :

Pensez-vous qu'il y a eu échec de la contraception ? Oui Non Ne sait pas

Cause / raison de l'échec (non observance, mécanique, interaction médicamenteuse...) :

S'agit-il d'une grossesse avec lien de consanguinité ? Oui Non Ne sait pas

Si oui, préciser le degré : _____

II. ANTECEDENTS DE LA MERE

ANTECEDENTS MEDICAUX DE LA MERE (incluant les informations concernant les maladies familiales, les facteurs de risque connus ou les conditions pouvant affecter le déroulement de la grossesse)

| | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hypertension | <input type="checkbox"/> Tabac | <input type="checkbox"/> Antécédent d'infertilité |
| <input type="checkbox"/> Dysthyroïdie | <input type="checkbox"/> Alcool | <input type="checkbox"/> Traitement pour infertilité: _____ |
| <input type="checkbox"/> Diabète (y compris gestationnel) | <input type="checkbox"/> Exposition professionnelle ou environnementale pouvant influencer sur la grossesse : _____ | <input type="checkbox"/> Autre (à détailler) : _____ |
| <input type="checkbox"/> Eclampsie | | |
| <input type="checkbox"/> Infections pendant la grossesse | | |

ANTECEDENTS OBSTETRICAUX – Informations concernant les précédentes grossesses, incluant avortement ou enfant mort-né (utiliser la page 3 si nécessaire).

| | Semaines d'aménorrhée | Issue de la grossesse incluant les anomalies |
|---|-----------------------|--|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |

MEDICAMENTS PRIS PAR LA MERE (OU PAR LE PERE EN CAS D'EXPOSITION VIA LE PERE)
Merci de noter d'abord le ou les médicaments Novartis, puis tous les autres médicaments pris avant ou pendant la grossesse.

| Médicament(s) | Voie d'administration | N° lot + date d'Expiration | Posologie / jour | Dates de traitement | | Indication | Période d'exposition (semaines d'aménorrhée) | |
|---------------|-----------------------|--------------------------------------|------------------|---------------------|-----|------------|--|-----|
| | | | | Début | Fin | | Début | Fin |
| | | <input type="checkbox"/> Ne sait pas | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Ne sait pas | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Ne sait pas | | | | | | |

Les médicaments administrés ont-ils été arrêtés à cause de la grossesse ? Oui Non Ne sait pas
 Si oui, lesquels?

III INFORMATIONS SUR LA GROSSESSE

EXAMENS PRENATAUX
 Des tests particuliers (ex : amniocentèse, échographies, dosage des alfa-foetoprotéine dans le sang maternel, sérologies, etc.) ont-t-ils été réalisés depuis le début de la grossesse ? Oui, merci de compléter le tableau ci-après Non Ne sait pas

| Test | Date de réalisation | Résultat |
|------|---------------------|----------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

ISSUE DE LA GROSSESSE

| | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Accouchement (enfant vivant) <input type="checkbox"/> Normal par voie basse <input type="checkbox"/> Césarienne <input type="checkbox"/> Forceps/Ventouse • Date de l'accouchement: jour/mois/année à ____ semaines d'aménorrhée • Complication pour la mère ou lors de la naissance: <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____ | <input type="checkbox"/> Avortement <input type="checkbox"/> Volontaire <input type="checkbox"/> Thérapeutique <input type="checkbox"/> Spontané • Date de l'avortement : jour/mois/année à ____ semaines d'aménorrhée • Motif de l'avortement : <input type="checkbox"/> Raison inconnue <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____ | <input type="checkbox"/> Enfant mort-né <i>(22 semaines de gestation ou plus)</i> • Date de l'accouchement: jour/mois/année à ____ semaines d'aménorrhée • Informations complémentaires: _____ _____ _____ |
|---|---|--|

EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENUS CHEZ LA MERE PENDANT LA GROSSESSE :

Si la mère a présenté un effet indésirable suspecté d'être lié au produit Novartis pendant la grossesse ou en cas de décès, merci de compléter puis faxer une Fiche de déclaration d'effet indésirable.

Pays : France

Reference Locale base PV :
Page 3 / 5
IV. EVALUATION DE L'ISSUE DE LA GROSSESSE
Issue de la grossesse : Normale Anormale ;

En cas d'issue de grossesse anormale, merci d'indiquer :
1/ CRITERE DE GRAVITE

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Non grave | <input type="checkbox"/> Anomalie/malformation congénitale |
| <input type="checkbox"/> Menace du pronostic vital (à risque immédiat de décès) | <input type="checkbox"/> Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) |
| <input type="checkbox"/> Décès de la mère (date: ____ ____ ____) | <input type="checkbox"/> Invalidité/incapacité significative ou persistante |
| <input type="checkbox"/> Décès du nouveau-né (date: ____ ____ ____) | <input type="checkbox"/> Autre événement médicalement significatif (événement indésirable pouvant mettre en danger la vie du patient et pouvant nécessiter une prise en charge médicale ou chirurgicale pour éviter l'évolution vers un des autres critères de gravité) |

2/ LIEN DE CAUSALITE : en cas d'issue de grossesse anormale, merci d'indiquer si selon vous un lien de causalité avec le médicament Novartis est :

-
- Non suspecté
-
- Suspecté

V. INFORMATIONS SUR LE NOUVEAU-NE (à la naissance)
NOUVEAU-NE

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Vivant (normal) | <input type="checkbox"/> A terme |
| <input type="checkbox"/> Vivant avec une anomalie congénitale : _____ | <input type="checkbox"/> Prématuro à ____ semaines d'aménorrhée |
| <input type="checkbox"/> Vivant avec un problème médical : _____ | <input type="checkbox"/> Post-mature à ____ semaines d'aménorrhée |
| <input type="checkbox"/> Mort-né à ____ semaines d'aménorrhée | |

| Sexe | APGAR | Taille | Poids | Périmètre crânien |
|-----------------------------------|----------------|--------|-------|-------------------|
| <input type="checkbox"/> Masculin | - à 1 min. : | cm | kg | cm |
| <input type="checkbox"/> Féminin | - à 5 mins. : | | | |
| | - à 10 mins. : | | | |

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES (toutes autres informations utiles)

Toute information complémentaire peut aussi être rajoutée en page 5.

IDENTIFICATION DU NOTIFICATEUR (Cachet)

Nom, Profession, Adresse, N° de Téléphone, Email du notificateur :

DATE DE LA NOTIFICATION

jour mois année

Signature:

NOM ET ADRESSE DU LABORATOIRE Novartis Pharma S.A.S - 8-10 rue Henri Sainte-Claire Deville - 92500 Rueil Malmaison

FORMULAIRE A ENVOYER AU SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS France :
FAX N° 01 55 47 68 00 / email : phv.phfruu@novartis.com

Concernant la Protection des Données Personnelles, veuillez lire la notice générale d'information sur www.novartis.fr/notices.

Vous êtes un professionnel de santé : vous avez l'obligation légale de fournir au préalable à la personne exposée les informations contenues dans cette notice. Vous êtes exposé à l'évènement sanitaire indésirable : nous serons dans l'obligation de conserver certaines de vos données personnelles. Novartis Pharma SAS utilise les données collectées pour assurer le respect de son obligation légale. Elles seront conservées pour une durée conforme à la réglementation. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'obtenir la limitation du traitement de vos données personnelles et de donner des directives sur le sort de vos données après votre décès. Vous ne disposez ni du droit d'opposition, ni du droit à l'effacement des données, ni du droit à la portabilité des données. Si vous souhaitez nous adresser une question à ce sujet et/ou exercer vos droits, vous pouvez nous contacter à : droit.information@novartis.com. Vous pouvez soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données en écrivant à global.privacy_office@novartis.com, et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits.

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Pays : France | Reference Locale base PV : | Page 4 / 5 |
| Médicament sous ATU : ALPELISIB (BYL719) Type et Nom de l'ATU : ATU nominative avec PUT Identifiant ATU (NCC) : CBYL719XFR01I | | Réservé à Novartis Pharma S.A.S. : N° Patient (Request N°) : RN_ _____ |
| Nom et adresse du médecin prescripteur : | | Initiales du patient traité : __ - __ (première lettre du nom – première lettre du prénom) |
| TYPE DE RAPPORT : <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Grossesse de la patiente (exposition via la mère) <input type="checkbox"/> Suivi <input type="checkbox"/> Grossesse de la partenaire du patient traité (exposition via le père) | | |
| VI. INFORMATIONS SUR LE NOUVEAU-NE (après la naissance) (ne compléter que si médicalement justifié) | | |
| Détails sur l'enfant : Age _____ mois | | |
| Allaitement jour/mois/année Allaitement maternel : <input type="checkbox"/> Oui, en cours <input type="checkbox"/> Enfant sevré le _____ _____ _____ <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Y-a-t-il un complément d'alimentation ajouté à l'allaitement maternel ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si oui, merci de détailler : _____ | | |
| Situation actuelle de l'enfant : <input type="checkbox"/> En bonne santé, pas de problème médical ni d'anomalie congénitale (voir sections suivantes si applicable), développement normal <input type="checkbox"/> Problème médical ou de développement, ou anomalie congénitale <input type="checkbox"/> Enfant décédé (date du décès _____ _____ _____ ou âge au moment du décès _____). Merci de préciser la cause du décès et de fournir les résultats de l'autopsie : _____ | | |
| Information sur le développement de l'enfant : L'enfant présente-t-il un signe de retard de développement ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si oui, merci de préciser le type de retard (et fournir des détails si disponibles) : <input type="checkbox"/> Retard de développement moteur <input type="checkbox"/> Retard de langage <input type="checkbox"/> Retard du développement social/émotionnel <input type="checkbox"/> Autre | | |
| Histoire médicale de l'enfant : L'enfant a-t-il présenté une infection grave ayant nécessité une hospitalisation ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas (Si oui, merci de fournir des détails sur l'infection (site, germe), son traitement et son évolution) Y avait-t-il des signes d'immunodépression <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas (Si oui, merci de fournir des détails) L'enfant a-t-il présenté une pathologie significative, a-t-il été opéré ou hospitalisé ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas (Si oui, merci de fournir des détails sur la pathologie (diagnostic), sa date de début, son traitement et son évolution) Une malformation congénitale a-t-elle été diagnostiquée depuis la naissance ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas (Si oui, merci de fournir des détails) | | |

