

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Résumé du rapport de synthèse périodique n°1

ALPELISIB 50 et 200 mg, comprimés pelliculés (BYL 719)

Dans le cancer du sein

Période du 13/06/2019 au 12/10/2019

I. INTRODUCTION

L'alpelisib 50 et 200 mg, comprimés pelliculés (BYL719), est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) dans le cancer du sein en association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique :

- porteurs de la mutation PIK3CA,
- récepteurs hormonaux (RH) positifs,
- récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs,
- après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase,
- ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique,
- ne présentant pas de cancer du sein inflammatoire.

La première ATUn dérogatoire a été délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 26 novembre 2018. Les ATUn ont par la suite été encadrées par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) à partir du 13 juin 2019.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU NOMINATIVE PROTOCOLISEE

Depuis la mise en place du PUT le 13 juin 2019, 94 patients ont été inclus, à l'occasion d'une demande d'initiation de traitement ou de renouvellement, parmi lesquels 92 patients ont été considérés comme traités et exposés. Parmi ces 92 patients, 22 patients étaient déjà traités dans le cadre d'une ATUn dérogatoire.

Au cours de cette première période, une fiche de demande d'accès a été reçue pour 69 patients parmi les 70 ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT. Au moins une fiche de suivi a été reçue pour 26 patients nouvellement inclus sous PUT et 15 précédemment inclus sous ATU dérogatoire. Sept patients ont arrêté prématurément le traitement. Parmi les 7 patients ayant arrêté leur traitement, une fiche d'arrêt a été reçue pour 2 patients.

Caractéristiques des patients exposés lors de la demande d'accès au traitement

Selon les données collectées sur la période, on compte 86 femmes (68 inclus directement sous PUT et 18 précédemment inclus sous ATU dérogatoire) et 1 homme (inclus directement sous PUT). Chez les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT, l'âge médian au moment de leur inclusion était de 60,0 ans (min-max : 37,6 ; 81,9 ans). Chez les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire, l'âge médian était de 57,5 ans (35,1 ; 76,0 ans).

Au moment du diagnostic initial du cancer du sein, l'âge médian des patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT était de 47,3 ans (27,3 ; 71,7 ans) et de 52,6 ans (32,9 ; 75,7 ans) au moment du diagnostic de la maladie métastatique. Au moment de leur inclusion dans l'ATU protocolisée, le cancer du sein avait été diagnostiqué depuis 8,8 ans (0,6 ; 32,5 ans) en médiane et la maladie métastatique depuis 4,5 ans (0,6 ; 26,6 ans). Le délai médian entre le premier diagnostic du cancer du sein et le premier traitement en situation était de 4,5 ans (0,0 ; 21,5 ans).

Parmi les patients, 38,2% avaient un Indice de performance ECOG 0, 52,9% ECOG 1 et 8,8% ECOG 2. 30,4% des patients avaient plus de 3 sites métastatiques, 87,1% avec des localisations métastatiques osseuses, 57,1% hépatiques et environ 22% pulmonaires.

Cinquante patients (73,5%) avaient été préalablement exposés à un traitement au stade néo-adjuvant et/ou adjuvant. Parmi ces patients, 74% avaient été traités par chimiothérapie et hormonothérapie, 8,0% n'avaient reçu que de la chimiothérapie et 18,0% que de l'hormonothérapie (par inhibiteurs de l'aromatase et/ ou du tamoxifène).

En situation métastatique, tous les patients ont été traités, certains patients avaient déjà reçu jusqu'à 15 lignes de traitement au moment de la demande d'accès à l'Alpelisib. 24 patients (34,8%) avaient reçu un maximum de 3 lignes de traitement, 26 patients (37,7%) de 4 à 6 lignes et 19 patients (27,5%) avaient reçu plus de 6 lignes.

La majorité des patients (88,6%) avait reçu au moins une fois un inhibiteur de l'aromatase (IA ou IA + inhibiteurs CDK4-6) ou Exemestane + Everolimus et 72,9% des patients au moins une fois du Fulvestrant (avec ou sans inhibiteur CDK4-6) et 84,3% de la chimiothérapie.

La posologie envisagée de l'alpelisib au moment de la demande d'accès au traitement était de 300 mg/jour, conformément à la posologie préconisée dans le PUT.

Selon les données collectées, la moitié des patients (49,3%) ne présentait pas de signe de diabète avant l'initiation du traitement, 26 (38,8%) étaient pré-diabétiques et 8 patients (11,9%) étaient diabétiques selon la classification ADA de 2019¹.

Données recueillies lors du suivi des patients

Selon les données collectées, tous les patients ont initié à la posologie de 300 mg/jour comme recommandé par le PUT à l'exception d'un patient ayant commencé directement à 200 mg/jour.

Chez l'ensemble des patients, une variation de l'appréciation de la glycémie à jeun au cours du suivi a été observée pour 7 patients, parmi lesquels 6 étaient diabétiques avant initiation du traitement.

Parmi les patients ayant initié le traitement après la mise en place du PUT, au moins une modification (réduction de dose et/ ou interruption) a été observée chez 8 patients, avec une réduction de 300 mg à 250 mg pour la plupart. Parmi ces 8 patients, 6 d'entre eux ont eu une interruption de traitement et une réduction de dose, 1 patient a eu une interruption sans réduction et 1 patient a eu une réduction de 300 à 200 mg/ jour sans interruption. Pour 6 patients, la raison de ces modifications était une

¹ American Diabetes Association (2019). Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 37(1), 11-34. <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>

hyperglycémie, dont un patient présentant également un rash. Pour 1 patient, la raison reportée était une neutropénie et une aphtose labiale.

Parmi les patients ayant précédemment initié sous ATU dérogatoire, 3 ont eu une interruption de traitement et une réduction de dose. Pour 2 patients, la raison de la modification était une hyperglycémie. Pour le troisième patient, la raison reportée était un rash avec diarrhées de grade 3. Pour ces 3 patients la posologie à la reprise du traitement était à 200 mg/jour.

Parmi tous les patients exposés, la durée médiane d'exposition au traitement de cette première période est de 1,3 mois pour les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT (maximum 4,7 mois) et de 5,5 mois pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire (minimum 2,2 - maximum 9,5 mois).

Sur la première période, 7 patients ont arrêté le traitement pour les raisons suivantes :

- altération de l'état général pour 1 patient,
- décès pour 1 patient, (cause de décès inconnue),
- intolérance générale pour 1 patient,
- progression de la maladie et/ou effet thérapeutique non satisfaisant pour 4 patients.

La durée d'exposition au traitement de ces patients n'est connue que pour 2 d'entre eux (fiche d'arrêt reçue) : 1 mois pour le premier patient et 2,4 mois pour le deuxième. Pour ces 2 patients la posologie au moment de l'arrêt était de 300 mg/jour.

Les données d'évaluation de la maladie indiquent qu'après :

- 1 mois de traitement : 1 patient était en réponse partielle, 1 en maladie stable et 1 en progression,
- 2 mois : 2 patients étaient en réponse partielle et 8 en maladie stable,
- 3 mois : 1 patient était en réponse partielle,
- 6 mois : 3 patients étaient en réponse partielle et 1 patient en maladie stable.

III. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Durant cette première période, 15 cas, concernant 13 patients (14,1% des patients exposés) ont été rapportés, dont 8 cas graves.

Pour ces 15 cas, un total de 21 effets indésirables (EI) (dont 9 graves) ont été rapportés. Parmi ces 21 EI :

- 7 ont conduit à une réduction de dose,
- 3 ont conduit à une interruption de traitement,
- 3 ont conduit à un arrêt de traitement.

	Total	Grave	Evolution fatale
Nombre de cas	15	8	0
Patient avec au moins un effet indésirable	13	7	0
Nombre d'effets indésirables	21	9	0

Aucun EI fatal n'a été rapporté.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des hyperglycémies (7,6% des patients exposés incluant un diabète insulino-résistant) et des rashes (6,5% incluant un érythème et un rash érythémateux) comme attendu d'après les résultats de l'étude clinique de phase III.

La revue des effets indésirables survenus au cours de cette première période n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité ni suggéré de modification du profil d'effets indésirables en comparaison aux données issues des essais cliniques. Toutefois, 4 effets indésirables inattendus ont été rapportés : 3 EIG (Neutropénie, hépatotoxicité, diabète insulino-résistant) et 1 EING (ulcération de la lèvre), ces effets sont à surveiller.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou autre situation particulière n'a été rapporté au cours de cette période.

IV. CONCLUSION

Les données recueillies sur la période du 13 juin au 12 octobre 2019 indiquent que l'alpelisib a été utilisé conformément aux recommandations du PUT pour les 92 patients exposés.

Au vu des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de cette ATU, le profil de tolérance de l'alpelisib reste conforme à celui établi dans le PUT et son rapport bénéfice/risque n'est pas remis en cause.