

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Résumé du rapport de synthèse périodique n°2

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

Dans le cancer du sein

Période du 13/10/2019 au 02/02/2020

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,
- avec récepteurs hormonaux (RH) positifs,
- avec 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,
- sans propagation viscérale symptomatique,
- sans 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, 185 patients ont été inclus, à l'occasion d'une demande d'initiation de traitement ou de renouvellement, parmi lesquels 181 ont été considérés comme traités et 179 comme exposés. Parmi ces 179 patients, 22 patients étaient déjà traités dans le cadre d'une ATUn dérogatoire.

Entre le 13 octobre 2019 et le 2 février 2020, 91 patients ont été inclus, parmi lesquels 87 ont été considérés comme traités et 85 comme exposés.

Une fiche de demande d'accès a été reçue pour 156 patients parmi les 157 patients ayant initié leur traitement directement sous PUT depuis le début de l'ATU. Aucune fiche de demande d'accès n'est disponible pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire. Au moins une fiche de suivi a été reçue pour 88 patients nouvellement inclus sous PUT et 21 patients précédemment inclus sous ATU dérogatoire. Une fiche d'arrêt a été reçue pour 21 patients.

Au cours de la période couverte par ce rapport (13-10-19 au 20-02-20), une fiche de demande d'accès a été reçue pour 87 patients parmi les 91 patients incus. Au moins une fiche de suivi a été reçue pour 31 patients. Une fiche d'arrêt a été reçue pour 5 patients.

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

Selon les données collectées depuis le début de l'ATU, on compte 176 femmes (155 incluses directement sous PUT et 21 précédemment incluses sous ATU dérogatoire) et 2 hommes (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 61,2 ans (min-max : 30,9 ; 86,6 ans). Chez les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire, l'âge médian était de 59,4 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 48,6 ans (21,4 ; 80,5 ans) et de 55,5 ans (28,4 ; 80,5 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 10,8 ans (0,6 ; 32,5 ans) en médiane et la maladie métastatique depuis 5,3 ans (0,0 ; 27,8 ans) et 30 patients (19,4%) présentaient un cancer du sein de novo (1^{er} diagnostic de cancer du sein au stade métastatique). Le délai médian entre le premier diagnostic du cancer du sein et le premier traitement en situation métastatique était de 5,3 ans (0,0 ; 28,6 ans).

Parmi les patients, 40,0% présentaient un Indice de performance ECOG 0, 52,3% ECOG 1 et 7,7% ECOG 2 ; 36,5% des patients avaient plus de 3 sites métastatiques, 89,1% avec des localisations métastatiques osseuses, 49,4% hépatiques et 26,9% pulmonaires.

Cent-treize patients (72,4%) avaient été préalablement exposés à un traitement au stade néo-adjuvant et/ou adjuvant. Parmi ces patients, 74,3% avaient été traités par chimiothérapie et hormonothérapie, 10,6% n'avaient reçu que de la chimiothérapie et 15,0% que de l'hormonothérapie (par inhibiteurs de l'aromatase et/ ou du tamoxifène pour la majorité d'entre eux).

En situation métastatique, certains patients avaient déjà reçu jusqu'à 15 lignes de traitement au moment de la demande d'accès à l'Alpelisib. Soixante patients (38,5%) avaient reçu entre 2 et 3 lignes de traitement, 53 patients (34,0%) entre 4 et 6 lignes et 43 patients (27,6%) avaient reçu plus de 6 lignes.

Tous les patients avaient reçu au moins une fois un inhibiteur de l'aromatase (IA ou IA + inhibiteurs CDK4-6) ou Exemestane + Everolimus et 74,4% des patients au moins une fois du Fulvestrant (avec ou sans inhibiteur CDK4-6) et 81,4% de la chimiothérapie.

Pour la majorité des patients (98,1%), 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. Pour 3 patients (1,9%), elle était de 200 mg/jour.

Selon les données collectées, la moitié des patients (48,4%) ne présentait pas de signe de diabète avant l'initiation du traitement, 62 (40,5%) étaient pré-diabétiques et 17 patients (11,1%) étaient diabétiques selon la classification ADA de 2019¹.

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>

Données recueillies lors du suivi des patients

Selon les données collectées depuis le début de l'ATU, la majorité des patients (92,0%) a initié à la posologie de 300 mg/jour comme recommandé par le PUT. Sept patients (8,0%) ont commencé directement à 200 mg/jour.

Chez l'ensemble des patients, une variation de l'appréciation de la glycémie à jeun² au cours du suivi a été observée chez 34 patients (22,2%) parmi lesquels 1 était diabétique 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 27 patients (32,1%) : 19 patients ont eu au moins une réduction de dose et 22 patients ont eu au moins une interruption de traitement. Parmi les raisons de modification rapportées sur les fiches de suivi, on compte 16 hyperglycémies et 8 rashes (se reporter au paragraphe suivant pour l'ensemble des effets indésirables, rapportés au service de PV de Novartis, ayant conduit à une modification du traitement).

Parmi les 22 patients ayant précédemment initié alpelisib sous ATU dérogatoire, 4 ont eu une modification de leur traitement. Pour 3 patients, la raison de la modification était une hyperglycémie. Pour le quatrième patient, la raison reportée était un rash avec diarrhées de grade 3. Trois de ces patients ont eu une interruption de traitement et une réduction de dose, quant au quatrième patient, il a eu une diminution de dose. Pour ces 3 patients avec interruption de traitement, la posologie à la reprise du traitement était à 200 mg/jour.

Parmi les 179 patients exposés, la durée médiane d'exposition au traitement est de 2,7 mois pour les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT (maximum 7,7 mois) et de 9,2 mois pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire (minimum 3,1 - maximum 11,8 mois).

Depuis le début de l'ATU, 37 patients ont arrêté le traitement dont 21 patients pour lesquels une fiche d'arrêt est disponible. Les raisons d'arrêt reportées sur ces 21 fiches de suivi disponibles sont les suivantes :

- Progression de la maladie et/ou effet thérapeutique non satisfaisant pour 12 patients
- Effet indésirable suspecté d'être lié à l'Alpelisib pour 7 patients (dont 1 patient souhaitant également interrompre le traitement)
- Un Décès de cause inconnue (décès rapporté non relié au traitement)
- Autre raison pour un patient (altération de l'état général)

La durée médiane d'exposition au traitement est de 1,7 mois pour les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT (minimum 0,3 - maximum 5,9 mois). Parmi les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire, la durée d'exposition n'est connue que pour un patient : 3,1 mois.

Chez les patients ayant arrêté le traitement, la posologie au moment de l'arrêt était de 300 mg/jour chez 12 patients, 250 mg/jour chez 2 patients et 200 mg/jour chez 5 patients.

Chez les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT, les données d'évaluation de la maladie indiquent que 24 patients (42,9%) ont eu au moins une réponse au traitement, partielle pour la majorité et observées sur les 3 premiers mois de traitement ; un patient a eu une réponse complète après 2 mois de traitement et 18 patients (32,1%) ont progressé.

Chez les patients ayant précédemment initié le traitement sous ATU dérogatoire, 16 patients (80,0%) ont eu au moins une réponse au traitement, partielle pour la majorité et observées sur les 6 premiers mois de traitement ; 3 patients ont eu une réponse complète au cours des 3 premiers mois de traitement et 1 patient (5,0%) a progressé.

² Appréciation de la glycémie à jeun par le médecin ou valeur de glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L

Dans l'ensemble, 40 patients (52,6%) ont eu au moins au moins une réponse au traitement (complète ou partielle) au cours de leur suivi et 19 patients (25%) ont progressé.

III. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Sur la période

Sur la période, 29 cas de pharmacovigilance, concernant 29 patients ont été rapportés, dont 17 graves.

Pour ces 29 cas, un total de 72 effets indésirables (EI) (dont 35 graves) ont été rapportés. Aucun effet indésirable relié au traitement, d'évolution fatale, n'a été rapporté sur la période de ce rapport.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la période de ce rapport.

Parmi les 72 effets indésirables, 28 ont été considérés inattendus dans la base de pharmacovigilance de Novartis par rapport à la brochure investigateur (BI) version 12, qui est le document de référence pour le rapport d'ATU.

Parmi ces 28 EI inattendus, 15 sont graves : 1 diabète insipide ; 1 diabète mellitus ; 1 acidocétose diabétique ; 1 acidose lactique ; 3 asthénies ; 2 sensations de brûlure (pour avaler) ; 1 anxiété ; 1 dépression ; 1 insomnie ; 1 décompensation psychiatrique ; 1 pneumopathie interstitielle diffuse; 1 rash prurigineux.

Les 13 autres EI inattendus sont non graves : 2 ulcères aphteux ; 1 dysphagie ; 1 ulcération de la bouche ; 3 asthénies ; 1 douleur non spécifiée ; 2 pertes de poids; 1 dysesthésie ; 2 dysgueusies.

Il est à noter que l'asthénie, la perte de poids, la dysgueusie, l'acidocétose diabétique, et la stomatite (qui inclut également l'ulcère aphteux et l'ulcération de la bouche), sont des effets indésirables attendus selon la Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur du PUT, et le RCP de Piqray® approuvé par l'EMA.

Les 72 EIs rapportés sur la période sont présentés dans le tableau ci-dessous par classes de système d'organe (SOC), termes préférés (PT), gravité et caractère attendu/inattendu (versus BI).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés sur la période du 03-NOV-2019 au 02-FEV-2020 par SOC et PT

SOC	MedDRA	PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre Total d'effets indésirables	
			Attendu N=20	Inattendu N=15	Attendu N=24	Inattendu N=13	Attendu N=44	Inattendu N=28
Endocrine disorders			.	1	.	.	.	1
	Diabetes insipidus		.	1	.	.	.	1
Gastrointestinal disorders			5	.	3	4	8	4
	Abdominal pain upper		1	.	.	.	1	.
	Aphthous ulcer		.	.	.	2	.	2
	Diarrhoea		1	.	1	.	2	.
	Dry mouth		.	.	1	.	1	.
	Dysphagia		.	.	.	1	.	1
	Lip swelling		1	.	.	.	1	.
	Mouth ulceration		.	.	.	1	.	1
	Nausea		1	.	1	.	2	.
	Vomiting		1	.	.	.	1	.

SOC		Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre Total d'effets indésirables	
MedDRA	PT	Attendu N=20	Inattendu N=15	Attendu N=24	Inattendu N=13	Attendu N=44	Inattendu N=28
General disorders and administration site conditions		1	3	4	4	5	7
	Asthenia	.	3	.	3	.	6
	Chills	1	.	.	.	1	.
	Mucosal inflammation	.	.	4	.	4	.
	Pain	.	.	.	1	.	1
Immune system disorders		1	.	.	.	1	.
	Hypersensitivity	1	.	.	.	1	.
Investigations		1	.	1	2	2	2
	Glycosylated haemoglobin increased	1	.	1	.	2	.
	Weight decreased	.	.	.	2	.	2
Metabolism and nutrition disorders		8	3	9	.	17	3
	Decreased appetite	.	.	2	.	2	.
	Diabetes mellitus	.	1	.	.	.	1
	Diabetic ketoacidosis	.	1	.	.	.	1
	Hyperglycaemia	8	.	7	.	15	.
	Lactic acidosis	.	1	.	.	.	1
Nervous system disorders		1	2	1	3	2	5
	Burning sensation	.	2	.	.	.	2
	Burning sensation mucosal	.	.	1	.	1	.
	Dizziness	1	.	.	.	1	.
	Dysaesthesia	.	.	.	1	.	1
	Dysgeusia	.	.	.	2	.	2
Psychiatric disorders		.	4	.	.	.	4
	Anxiety	.	1	.	.	.	1
	Depression	.	1	.	.	.	1
	Insomnia	.	1	.	.	.	1
	Psychiatric decompensation	.	1	.	.	.	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		.	1	.	.	.	1
	Interstitial lung disease	.	1	.	.	.	1
Skin and subcutaneous tissue disorders		3	1	6	.	9	1
	Erythema	1	.	.	.	1	.
	Pruritus	1	.	.	.	1	.
	Rash	1	.	6	.	7	.
	Rash pruritic	.	1	.	.	.	1

Parmi les 72 EIs rapportés sur la période, 58 ont nécessité une action vis à vis du traitement chez 23 patients :

- Quinze EIs ont entraîné une diminution de la posologie chez 9 patients : 1 EI s'est amélioré (hyperglycémie), 1 EI est resté inchangé (hyperglycémie) et 1 EI s'est détérioré (hyperglycémie). L'évolution était inconnue pour les 12 autres EI : ulcère aphteux, ulcération buccale, inflammation muqueuse, augmentation de l'Hb glyquée, perte de poids (1 EI chacun) et 3 hyperglycémies,

- Dix-neuf EIs ont entraîné une interruption temporaire de traitement chez 4 patients : 10 EIs se sont résolus (sensation de brûlure, frissons, vertiges, érythème, hyperglycémie, gonflement des lèvres, nausée, prurit, rash et vomissements) et 1 EI est resté inchangé (maladie pulmonaire interstitielle). L'évolution n'était pas connue pour 8 EI.

- Vingt-quatre EIs ont abouti à l'arrêt définitif du traitement chez 10 patients : 8 EIs se sont résolus (3 hyperglycémies, un rash prurigineux, des douleurs abdominales, une sensation de brûlure, une acidose lactique et une diarrhée), 2 EIs se sont améliorés (une asthénie et une dysgueusie), 3 EIs sont restés inchangés (un diabète insipide, une asthénie et des nausées) et 6 EIs se sont détériorés (acidocétose diabétique, asthénie et décompensation psychiatrique avec insomnie, dépression et anxiété). L'évolution était inconnue pour 5 EI : 1 bouche sèche, 1 asthénie, 1 diminution de l'appétit, 2 rashes.

En cumulé

Depuis de le début de l'ATU, **42** cas de PV, survenus chez 40 patients (22,3% des patients exposés) ont été rapportés, dont **24** cas graves.

Pour ces 42 cas, un total de **91** effets indésirables (EI) (dont 44 graves) ont été rapportés. Parmi ces 91 EI :

- Vingt-et-un ont conduit à une réduction de dose,
- Vingt-deux ont conduit à une interruption de traitement,
- Vingt-six ont conduit à un arrêt définitif du traitement. Aucun effet indésirable relié au traitement, d'évolution fatale, n'a été rapporté.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des hyperglycémies (11,2% des patients exposés incluant 3 cas de diabète et 2 cas d'augmentation de l'hémoglobine glyquée) et des rashes (7,8% incluant 2 cas d'érythème, 1 cas de rash érythémateux, 1 cas de rash prurigineux et 1 cas de prurit) comme attendu d'après les résultats de l'étude clinique de phase III. Les hyperglycémies et les rashes sont attendus selon la brochure investigateur et la Note d'Information Thérapeutique en annexe du PUT et le RCP approuvé de Piqray®.

Parmi les 91 EI reliés au traitement rapportés depuis le début de l'ATU, 34 ont été évalués inattendus dans la base de pharmacovigilance Novartis par rapport à la brochure investigateur.

Parmi ces 34 EI inattendus 18 sont graves : 1 neutropénie ; 1 lésion hépato-cellulaire ; 1 diabète insulino-dépendant ; 1 diabète insipide ; 1 diabète mellitus ; 1 diabète acido-cétosique ; 1 acidose lactique ; 3 asthénies ; 2 sensations de brûlure ; 1 anxiété ; 1 dépression ; 1 insomnie ; 1 décompensation psychiatrique ; 1 Pneumopathie interstitielle diffuse ; 1 rash prurigineux.

Les 16 EI inattendus non graves sont les suivants : 2 ulcères aphteux ; 1 dysphagie ; 1 ulcération buccale ; 1 ulcération labiale ; 3 asthénies ; 1 douleur non spécifiée ; 2 pertes de poids ; 1 dysesthésie ; 2 dysgueusies ; 1 érythème ; 1 rash érythémateux.

Il est à noter que l'asthénie, la perte de poids, la dysgueusie, l'acidocétose diabétique, et la stomatite (qui inclut également l'ulcère aphteux et l'ulcération de la bouche), sont des effets indésirables attendus selon la Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur du PUT, et le RCP de Piqray®.

Un seul cas d'évolution fatale, survenu un mois après l'arrêt du traitement par Alpelisib, a été rapporté. Le décès (de cause inconnue) a été rapporté non relié au traitement par Alpelisib.

La revue des effets indésirables survenus depuis le début de l'ATU n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité ni suggéré de modification du profil de tolérance en comparaison aux données issues des essais cliniques.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou autre situation particulière n'a été rapporté.

IV. CONCLUSION

Les données recueillies sur la période de ce rapport allant du 13 octobre 2019 au 2 février 2020 et celles recueillies depuis le début de l'ATU indiquent que l'alpelisib a été utilisé conformément aux recommandations du PUT pour les 179 patients exposés.

D'après les fiches de suivi, 31 patients ont modifié leur traitement (interruption et/ou réduction de dose) pour des hyperglycémies ou des rashes essentiellement et 7 patients ont définitivement arrêté le traitement pour un effet indésirable.

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 décrit dans le RCP approuvé pour Piqray®. Le rapport bénéfice/risque de l'alpélisib n'est pas remis en cause.