

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE /  
AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL  
Syndrome de CLOVES/PROS  
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°12  
Alpelisib (BYL719)**

Période du 13/11/2022 au 12/05/2023

**I. Introduction**

L'alpelisib (BYL719), comprimés pelliculés dosés à 50 mg et 125 mg bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative, devenue une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, dans le syndrome de CLOVES/PROS depuis le 12 juillet 2018 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Le PUT a été mis à jour une première fois (version 2) le 29 novembre 2018. Une nouvelle mise à jour du PUT (version 3) a été approuvée par l'ANSM le 29 octobre 2020 et est disponible sur le site de l'ANSM. Cette dernière mise à jour prévoit un allongement de la période couverte par les rapports de quatre mois à six mois.

Une AMM européenne a été obtenue pour les spécialités PIQRAY® (alpelisib) 150 mg, 200 mg et 50+200 mg (comprimés pelliculés) dans l'indication du cancer du sein métastatique le 27 juillet 2020. L'ATUc mise en place dans cette indication a par conséquent été arrêtée le 27 octobre 2020.

Des ATU nominatives ont aussi été octroyées pour des indications en oncologie, différentes de l'indication cancer du sein, chez des patients porteurs de la mutation *PIK3CA* (1<sup>ère</sup> en mars 2019) et pour des maladies rares avec mutations autres que *PI3KCA* mais activant la même voie (1<sup>ère</sup> en juillet 2019 pour un patient présentant une malformation artérioveineuse avec mutation *PTEN*).

Une demande d'AMM pour la spécialité VIJOICE® (alpelisib) dans l'indication des PROS a été soumise le 27 juin 2022 auprès de l'European Medicines Agency (EMA). La procédure d'évaluation est en cours.

Le présent résumé porte exclusivement sur le syndrome de CLOVES/PROS.

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

### II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

#### II.1.a. Sur la période considérée (13/11/2022 au 12/05/2023)

Vingt-cinq (25) patients ont été nouvellement inclus et 23 patients ont été traités avec alpelisib (dont 2 inclus sur une période précédente).

L'initiation du traitement est confirmée pour 4 patients.

Les caractéristiques socio-démographiques et les résultats d'examens cliniques à l'initiation et lors des visites de suivi des patients traités sur la période sont décrits avec les données en cumulé.

#### II.1.b. En cumulé

En cumulé, 202 patients ont été inclus dont 196 ont été traités (traitement fourni) avec l'alpelisib. Vingt-quatre (24) patients ont commencé à bénéficier du traitement par alpelisib avant la mise en place du PUT (patients pré-PUT) et 172 patients après la mise en place du PUT (patients post-PUT).

Au total, 165 patients pour lesquels on dispose d'au moins une fiche de suivi trimestriel ou une fiche de déclaration d'effet indésirable ont été exposés au traitement : 24 patients pré-PUT et 141 patients post-PUT.

#### Caractéristiques des patients traités :

À l'initiation, 108/196 patients étaient des femmes. L'âge médian était de 15,5 ans avec 85 adultes et 111 enfants répartis selon les tranches d'âges suivantes : 5 nourrissons ( $\leq 2$  ans), 37 enfants entre ]2 – 7[ ans, 33 entre [7 – 12[ ans et 36 entre [12 – 18[ ans.

À l'initiation, 40 patients sur les 166 patients pour lesquels la donnée était renseignée avaient un indice de performance (IP) de 100/100, 78 patients avaient un IP compris entre 60/100 et 90/100, 26 patients avaient un IP de 50/100 et 22 patients avaient un IP compris entre 20/100 et 40/100.

Lors des examens cliniques d'initiation et de suivi, le poids a été recueilli pour tous les patients jusqu'à la mise en place du PUT (version 3) du 29 octobre 2020. Après cette date, le poids n'a été recueilli que pour les patients pédiatriques (enfants et adolescents de moins de 18 ans). La taille n'est recueillie que pour les patients pédiatriques.

La taille et l'IMC de tous les enfants et le poids des enfants de moins de 10 ans ont été comparés aux courbes théoriques de l'OMS :

- 94 patients sur les 106 renseignés avaient une taille dans la norme fixée par l'OMS, 10 présentaient une insuffisance staturale et 2 étaient au-dessus de la norme.
- 52 patients (0 à 10 ans) sur les 61 renseignés avaient un poids dans la norme fixée par l'OMS, 8 étaient en surcharge pondérale et un était en insuffisance pondérale.
- 87 patients sur les 106 renseignés avaient un IMC dans la norme fixée par l'OMS, 17 étaient au-dessus de la norme et 2 étaient en dessous.

Durée moyenne de suivi sous traitement / Posologie journalière :

La durée moyenne de traitement était de 26,0 mois.

Au premier jour de traitement, sur les 162 patients exposés pour lesquels la donnée est disponible, 64 des 71 patients adultes ont reçu la dose recommandée de 250 mg/jour d'alpelisib, 81 des 87 enfants de plus de 2 ans ont reçu la dose recommandée de 50 mg/jour et 2 enfants de  $\leq 2$  ans ont reçu la dose recommandée de 25 mg/jour.

Certains patients ont initié le traitement à des doses différentes de la dose recommandée :

- Deux nourrissons ( $\leq 2$  ans) ont reçu la dose de 50 mg/jour,
- Un patient de [7-12 ans[ a reçu par erreur la dose de 50 mg/semaine,
- Cinq (5) patients de [12-18 ans[ ont reçu des doses différentes de 50 mg/jour: 2 ont reçu 125 mg/jour, un a reçu 200 mg/jour et 2 ont reçu 250 mg/jour.
- Sept (7) adultes n'ont pas reçu la dose de 250 mg/jour: un a reçu 100 mg/jour, 4 ont reçu 125 mg/jour, un a reçu 150 mg/jour et un autre 300 mg/jour.

Patients ayant définitivement arrêté le traitement (n=19) :

Patients (âge à l'initiation)	Motif d'arrêt définitif du traitement	Commentaires
Petite fille de 6 ans	Survenue d'effets indésirables non graves suspectés d'être liés au traitement avec alpelisib.	Notification d'effets indésirables non-graves : nausée et perte d'appétit
Enfant de 10 ans	Perdu de vue	Vu par un chirurgien plasticien pour amputation des orteils. Mention que le traitement n'a pas eu d'effet.

Patients (âge à l'initiation)	Motif d'arrêt définitif du traitement	Commentaires
Garçon de 10 ans	Effet thérapeutique non satisfaisant	Arrêt définitif après 18 mois de traitement
Jeune patiente de 13 ans	EI suspecté d'être lié au traitement	Notification d'EI suspectés d'être liés au traitement, dont un EI grave (toxidermie) ayant entraîné l'arrêt du traitement
Jeune femme de 16 ans	Décision des parents	Amélioration clinique et absence d'effet indésirable constaté par l'équipe médicale.
Jeune femme de 17 ans	Oubli de traitement puis déclaration de grossesse	Amélioration clinique et absence d'effet indésirable constaté par l'équipe médicale. Notification d'exposition durant la grossesse.
Jeune homme de 18 ans	Décision du patient	Pas de dégradation clinique décrite, des effets indésirables avaient été décrits (hyperglycémie transitoire, augmentation de l'hémoglobine glyquée).
Homme de 18 ans	Décision du patient	
Homme de 19 ans	Décision du patient	
Femme de 21 ans	Effet thérapeutique non satisfaisant.	Initiation du traitement retardée en raison de la crise sanitaire liée au COVID-19. La date d'initiation du traitement est inconnue, aucune fiche de suivi n'a été reçue pour cette patiente.
Femme de 22 ans	Décision du patient	
Femme de 24 ans	Survenue d'effets indésirables suspectés d'être liés à l'alpelisib et souhait du patient d'interrompre le traitement	3 notifications d'EI non-graves (peau sèche, perte de poids, alopecie).
Femme de 25 ans	Désir de grossesse	3 notifications d'EI dont une grave (thrombose veineuse). Le traitement a été

Patients (âge à l'initiation)	Motif d'arrêt définitif du traitement	Commentaires
		arrêté temporairement puis repris à une dose plus faible.
Femme de 25 ans	Désir de grossesse	Amélioration clinique et absence d'effet indésirable constaté par l'équipe médicale.
Homme de 43 ans	Survenue d'effets indésirables suspectés d'être liés à alpelisib.	Notification d'effets indésirables graves (éruption cutanée/érythème).
Femme de 48 ans	Décision du patient	Amélioration clinique.
Femme de 49 ans	Décision du patient	
Femme de 57 ans	Décision du patient et survenue d'effets indésirables suspectés d'être liés à alpelisib.	Notification d'effets indésirables graves (asthénie, douleur abdominale et perte de poids).
Femme de 64 ans	Décision du patient	

### *Suivi de patients dans l'étude EPIK P3*

Pour 34 patients, le suivi dans le cadre de l'ATU BYL Cloves a été interrompu sans arrêt du traitement avec alpelisib. Ces patients sont maintenant suivis dans le cadre de l'étude clinique EPIK P3.

Des fiches d'arrêt définitif du traitement avaient été reçues pour deux patientes, et ont été décrites dans les rapports précédents. Sur la période du rapport 10, des fiches de demande d'accès ont été de nouveau reçues pour ces 2 patientes qui ont été à nouveau incluses, traitées et exposées à alpelisib.

### Réponse au traitement :

Le suivi est documenté pour au moins 161 patients sur les 196 traités permettant aux prescripteurs de donner des informations sur l'évolution de leur état de santé.

L'évolution de l'état de santé de ces patients est décrite par rapport à l'initiation.

- Evolution de l'indice de performance :

L'indice de performance s'est amélioré ou stabilisé à 100 pour la plupart des patients.

Une dégradation de l'IP a été rapportée pour 5 patients :

- Un patient de 11 ans à l'initiation, a présenté une diminution de l'IP (100 à 80) entre la 7<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> visite trimestrielle. L'IP s'est maintenu à 80 aux visites suivantes (dernière visite : 14<sup>ème</sup> visite trimestrielle).
- Un patient de 30 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (80 à 70) entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> visite trimestrielle.
- Une femme de 26 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (100 à 90) entre la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> visite trimestrielle.
- Une patiente de 35 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (100 à 80) entre la 8<sup>ème</sup> et la 9<sup>ème</sup> visite trimestrielle.
- Une patiente de 6 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (90 à 80) entre l'initiation et la 1<sup>ère</sup> visite trimestrielle.

- Evolution du poids, de l'IMC et de la taille des patients pédiatriques :

Parmi les 8 enfants en surcharge pondérale à l'initiation, le poids d'un des enfants de la tranche d'âge ]2–7[ ans s'est normalisé à la visite 2 et était toujours dans la norme à la visite 7 (poids non renseigné au cours des 4 dernières visites).

L'IMC s'est normalisé pour 8 des 17 enfants dont l'IMC était au-dessus de la norme à l'initiation et pour un des deux patients dont l'IMC était en dessous de la norme à l'initiation.

L'évolution staturale des patients pédiatriques est satisfaisante.

- Modifications de posologie :

- Des augmentations de dose de 50 mg/jour à 100 mg/jour ont été rapportées pour 12 enfants, en relation avec l'évolution de l'âge, de 50 mg/jour à 125 mg/jour pour 2 enfants de 10 ans et 15 ans, de 50 mg/jour à 100 mg/jour puis à 150 mg/jour pour 4 adolescents passant à l'âge adulte, de 200 mg/jour à 250 mg/jour pour un adolescent de 17 ans passant à l'âge adulte.
- La dose a été progressivement augmentée de 50 mg/jour à 75 mg/jour puis à 100 mg/jour pour un enfant de 8 ans.
- Une augmentation progressive de dose de 100 mg/jour à 250 mg/jour a été rapportée pour une patiente de 47 ans, de poids 180,0 kg.
- Un patient ayant par erreur initié son traitement à 50 mg/semaine a vu sa dose corrigée à 50 mg/jour dès la 1<sup>ère</sup> visite de suivi.

- Une patiente de 15 ans à l'initiation, traitée avec alpelisib 150 mg/jour a eu une diminution de dose à 100 mg/jour pendant 3 mois pour une raison inconnue. Cette patiente a quitté le suivi dans l'ATU et a été incluse dans l'étude EPIK P3.
- Des modifications de la dose d'alpelisib (diminution et/ou interruption temporaire), suite à au moins un effet indésirable, ont été rapportées pour 8 patients (présentés en section II.2.b).

## II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

### II.2.a. Sur la période considérée (13/11/2022 au 12/05/2023)

Trois (3) nouveaux cas de pharmacovigilance et 1 suivi (avec au moins un EI rapporté sur la période) relatifs à 10 effets indésirables (EI) survenus chez 4 patients, ont été rapportés sur la période.

Un cas était grave (cas initial) et correspondait à 1 EI grave (EIG) : toxidermie.

Un EI a conduit à une interruption temporaire du traitement chez 1 patient (aggravation d'un ulcère de la jambe).

Cinq (5) EI ont conduit à un arrêt définitif du traitement chez 2 patientes : toxidermie, éruption scarlatiniforme, érythème, éruption prurigineuse, et exposition maternelle pendant la grossesse. Cette jeune femme, de 17 ans à l'initiation, traitée par alpelisib 200 mg/jour pendant 3 ans avait arrêté le traitement après avoir débuté une grossesse. La patiente a donné naissance à un nouveau-né qui ne présentait aucune anomalie à la naissance. Des investigations étaient en cours au moment de la préparation de ce rapport, notamment au niveau cardiaque, rénal et intestinal.

Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

### II.2.b. En cumulé depuis le 12 juillet 2018

Depuis le début de l'ATU, un total de 92 EI a été rapporté chez 26 patients, réparti en 33 cas de pharmacovigilance dans la base de pharmacovigilance de Novartis.

Vingt-neuf (29) EIG ont concerné 12 patients : thrombocytopénie, xérophtalmie, diarrhées, nausées, douleurs abdominales (2), diarrhées hémorragiques (incluant les symptômes associés hématochésie et mucus dans les selles), asthénie, abcès aux membres, infection, érysipèle, augmentation de la bilirubine sanguine, hyperglycémie (4), diabète induit (1), décompensation métabolique diabétique (incluant les symptômes associés polydipsie et polyurie), intolérance au glucose, granulome pyogénique, ecchymose, érythème, éruption cutanée, éruption cutanée toxique, thrombose veineuse.

A noter que la cause de la diarrhée hémorragique présentée par un de ces 12 patients était une colite (évaluée non grave par le notificateur).

Au total, 19 cas de pharmacovigilance mentionnaient une modification/interruption/arrêt définitif du traitement, dont 4 cas avec des EI ayant conduit à une interruption temporaire de traitement (aggravation d'un ulcère de la jambe, hyperglycémie, diabète, cystite, dysurie, pollakiurie, cystite, diarrhées hémorragiques (incluant les symptômes associés hématochésie et mucus dans les selles), asthénie, douleurs abdominales [2], diarrhée et colite) et 7 cas avec des EI ayant conduit à une diminution de la dose (alopécie [3], temps de transit intestinal diminué, diarrhée [2], diabète, hyperglycémie, perte de poids, céphalées [2], perte d'appétit, vomissements, palpitations, asthénie, aphte, nausées). Pour la majorité de ces cas l'évolution était favorable ou en cours d'amélioration.

Vingt (20) EI ont conduit à l'arrêt définitif du traitement de 8 patients (ulcération vaginale, peau sèche, sécheresse vaginale, alopécie, perte de poids (2), augmentation de la bilirubine sanguine, thrombocytopénie, nausées (2), éruption cutanée, érythème, perte d'appétit, asthénie, douleur abdominale, exposition maternelle pendant la grossesse, toxidermie, érythème, éruption scarlatiniforme, éruption prurigineuse).

Aucune évolution fatale n'a été rapportée.

### *II.2.c. Données internationales de pharmacovigilance*

Dans l'indication PROS, le cinquième PSUR européen d'alpelisib couvrant la période du 24 mai 2022 au 23 novembre 2022 fait état d'un total de 248 notifications regroupant 999 événements indésirables, en cumulé.

Sur la période couverte par ce 5<sup>ème</sup> PSUR, les événements les plus fréquents (fréquence > 2 %) étaient les suivants : diarrhée ; céphalée ; alopécie ; nausée ; diminution de l'appétit ; fatigue ; rash ; douleur.

Parmi ces 999 événements indésirables, 214 (21.4 %) ont été rapportés comme graves.

Aucune évolution fatale n'a été rapportée sur la période. En cumulé, un cas d'évolution fatal a été rapporté : cas néerlandais rapportant la survenue chez un enfant de 3 ans présentant des malformations vasculaires et/ou lymphatiques au niveau du thorax et du cou, d'une infection auriculaire et d'un sepsis associés à des convulsions, de la fièvre et une somnolence provoquant son hospitalisation un an après l'instauration d'un traitement par alpelisib. L'enfant a été hospitalisé et est décédé après 12 jours d'hospitalisation. Aucune autopsie n'a été réalisée et le notificateur n'a pas retenu l'alpelisib comme suspect.

### III. Conclusion

Les observations des patients traités avec alpelisib dans le cadre du PUT pour un syndrome de CLOVES/PROS montrent que l'évolution de l'état de santé de la majorité de ces patients est favorable à la poursuite du traitement.

Selon la dernière version de la brochure investigateur (version 17 du 11 juillet 2022), les EI évalués sont tous considérés comme inattendus dans l'indication PROS. Au total, 92 EI ont été rapportés depuis le début de l'ATU, dont 29 présentaient un critère de gravité. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre digestif (21 EI dont 6 diarrhées, 4 nausées et 4 douleurs abdominales), cutané (17 EI dont 5 alopecies et 3 prurits) et métabolique (17 EI dont 8 hyperglycémies et 4 diabètes). Ces EI sont considérés comme attendus dans l'indication approuvée du cancer du sein.

L'évolution des EI rapportés dans le cadre de cette ATU était favorable dans la majorité des cas. Vingt (20) EI ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 8 patients. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté depuis le début de cette ATU.

Le profil de sécurité d'emploi d'alpelisib est similaire à celui observé dans l'indication approuvée du cancer du sein.

Le rapport bénéfice-risque de l'alpelisib demeure favorable dans les conditions d'utilisations décrites dans le PUT.

Date de couverture de la prochaine période : 13/05/2023 au 12/11/2023

Date de soumission : février 2024