**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE /
AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL
Syndrome de CLOVES/PROS
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°14
Alpelisib (BYL719)**

Période du 13/11/2023 au 12/05/2024

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^{er} juillet 2021, dans le syndrome de CLOVES/PROS depuis le 12 juillet 2018 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT).

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^{ère} en mars 2019) et pour des maladies rares avec mutations autres que *PI3KCA* mais activant la même voie (1^{ère} 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). Cette demande a été retirée le 30 octobre 2023. Une nouvelle demande d'AMM sera soumise après analyse des premiers résultats de l'objectif principal de l'étude prospective CBYL719F12201 (EPIK-P2) qui permettra d'apporter des données cliniques supplémentaires.

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 (13/11/2023 au 12/05/2024)

Trente-cinq (35) patients ont été nouvellement inclus et 38 patients ont été traités avec alpelisib (dont 5 inclus sur une période précédente).

L'initiation du traitement est confirmée pour 9 patients (dont 2 inclus sur une période précédente). 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, 268 patients ont été inclus dont 262 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 238 patients après la mise en place du PUT (patients post-PUT).

Au total, 216 patients pour lesquels on dispose d'au moins une fiche de suivi trimestriel, d'arrêt ou d'une fiche de déclaration d'effet indésirable ont été exposés au traitement : 24 patients en pré-PUT et 192 patients en post-PUT.

Caractéristiques des patients traités :

À l'initiation, 142/262 patients étaient des femmes. L'âge médian était de 16,1 ans avec 118 adultes et 144 enfants répartis selon les tranches d'âges suivantes : 5 nourrissons (≤ 2 ans), 46 enfants entre]2 – 7[ans, 46 entre [7 – 12[ans et 47 entre [12 – 18[ans.

À l'initiation, 45 patients sur les 216 patients pour lesquels la donnée était renseignée avaient un indice de performance (IP) de 100/100, 111 patients avaient un IP compris entre 60/100 et 90/100, 33 patients avaient un IP de 50/100 et 27 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 :

- 121 patients sur les 137 renseignés avaient une taille dans la norme fixée par l'OMS, 13 présentaient une insuffisance staturale et 3 étaient au-dessus de la norme.
- 62 patients (0 à 10 ans) sur les 75 renseignés avaient un poids dans la norme fixée par l'OMS, 9 étaient en surcharge pondérale et 4 étaient en insuffisance pondérale.

- 109 patients sur les 137 renseignés avaient un IMC dans la norme fixée par l’OMS, 23 étaient au-dessus de la norme et 5 étaient en dessous.

Durée moyenne de suivi sous traitement / Posologie journalière :

La durée moyenne de traitement était de 26,4 mois.

Au premier jour de traitement, sur les 214 patients exposés pour lesquels la donnée est disponible, 82 des 93 patients adultes ont reçu la dose recommandée de 250 mg/jour d’alpelisib, 107 des 115 enfants de plus de 2 ans ont reçu la dose recommandée de 50 mg/jour et 2 sur 5 enfants de ≤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 :

- Trois nourrissons (≤2 ans à l’initiation) ont reçu la dose de 50 mg/jour,
- Un patient de [7-12 ans[a reçu par erreur la dose de 50 mg/semaine,
- Sept (7) patients de [12-18 ans[ont reçu des doses différentes de 50 mg/jour: 2 ont reçu 125 mg/jour, 1 a reçu 200 mg/jour et 4 ont reçu 250 mg/jour.
- Onze (11) adultes n’ont pas reçu la dose de 250 mg/jour: 1 a reçu la dose de 50 mg/jour, 1 a reçu 100 mg/jour, 7 ont reçu 125 mg/jour, 1 a reçu 150 mg/jour et 1 a reçu 300 mg/jour.

Patients ayant définitivement arrêté le traitement (n=26) :

Patients (âge à l’initiation)	Motif d’arrêt définitif du traitement	Commentaires
Garçon de 1 an	Déménagement de la France pour l’étranger	
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
Garçon de 6 ans	Effet thérapeutique non satisfaisant	
Garçon 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 fille 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 constatés par l'équipe médicale.
Jeune femme de 16 ans	Effet thérapeutique non satisfaisant	
Jeune femme de 17 ans	EI suspecté d'être lié au traitement	EI graves : perte de poids (10 kg), asthénie, perte de concentration, anorexie et alopecie diffuse.
Homme de 18 ans	Décision du patient	
Femme de 19 ans	Effet thérapeutique non satisfaisant	Notification d'EI suspectés d'être liés au traitement (maux de tête sévères, nausées, douleurs abdominales et aphtes associés à des ganglions lymphatiques cervicaux élargis) puis hospitalisation avec 3 événements indésirables graves (maladie semblable à la grippe, douleurs thoraciques, augmentation transitoire de la troponine) non suspectés d'être reliés au traitement.
Homme de 19 ans	Décision du patient	
Femme de 20 ans	Grossesse	Amélioration clinique et un cas d'événement indésirable non relié au traitement. Notification d'exposition durant la grossesse.

Patients (âge à l'initiation)	Motif d'arrêt définitif du traitement	Commentaires
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 22 ans	Désir de grossesse	
Femme de 24 ans	EI suspectés d'être liés au traitement 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 arrêté temporairement puis repris à une dose plus faible.
Femme de 25 ans	Désir de grossesse	Amélioration clinique et absence d'effet indésirable constatés par l'équipe médicale.
Femme de 26 ans	EI suspecté d'être lié au traitement	EI non graves : épistaxis, xerostomie, asthénie, anorexie et douleurs abdominales.
Homme de 38 ans	Décision du patient	
Homme de 43 ans	EI suspectés d'être liés au traitement	Notification d'EI graves suspectés d'être liés au traitement : 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 au traitement.	Notification d'EI graves suspectés d'être liés au traitement : asthénie, douleur abdominale et perte de poids

Patients (âge à l'initiation)	Motif d'arrêt définitif du traitement	Commentaires
Femme de 64 ans	Décision du patient	

Suivi de patients dans l'étude EPIK P3

Pour 36 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 quatre patients, et ont été décrites dans les rapports précédents. Des fiches de demande d'accès avaient été de nouveau reçues pour 3 patientes qui ont été à nouveau incluses, traitées par alpelisib sur une période précédente. Par ailleurs, un patient a réinitié le traitement dans le cadre de l'étude clinique EPIK P3 sur la période du rapport 13. Sur les 3 patients de nouveau inclus dans le cadre de l'AAC, la confirmation de réinitiation de traitement n'avait pas été reçue pour 2 patients à la date de cut-off.

Réponse au traitement :

Le suivi est documenté pour au moins 210 patients sur les 262 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.

- Évolution 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 9 patients :

- Un patient de 11 ans à l'initiation, a présenté une diminution de l'IP (100 à 80) entre la 7^{ème} et la 8^{ème} visite trimestrielle. L'IP s'est maintenu à 80 aux visites suivantes jusqu'à la 14^{ème} visite trimestrielle. Il s'est amélioré à 100 aux visites trimestrielles 16 et 18.
- Un patient de 30 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (80 à 70) entre la 1^{ère} et la 2^{ème} visite trimestrielle. L'IP s'est amélioré après avec une valeur de 90 aux visites trimestrielles 5, 8 et 12.
- Une femme de 26 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (100 à 90) entre la 4^{ème} et la 5^{ème} visite trimestrielle

- Une patiente de 35 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (100 à 80) entre la 8^{ème} et la 9^{ème} visite trimestrielle
- Une patiente de 17 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (100 à 60) entre la 17^{ème} et la 18^{ème} visite trimestrielle.
- Une patiente de 52 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (90 à 80) entre l'initiation et la 1^{ère} visite trimestrielle, mais avec une amélioration de l'IP (100) à la 3^{ème} 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^{ère} visite trimestrielle. L'IP était remonté à 90 à partir de la 2^{ème} visite trimestrielle (90 à la dernière visite trimestrielle 8).
- Une patiente de 19 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (90 à 10 – information en cours de vérification) pour laquelle le numéro de la visite trimestrielle est inconnu
- Un homme de 76 ans à l'initiation a présenté une diminution de l'IP (100 à 90) entre l'initiation et la 1^{ère} visite trimestrielle

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

Parmi les 9 enfants en surcharge pondérale à l'initiation, le poids s'est normalisé pour 3 enfants : 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), un des enfants de la tranche d'âge]2–7[ans s'est normalisé à la visite 4 et était en insuffisance pondérale à la visite 6 et le poids d'un des enfants de la tranche d'âge [7 – 12[ans s'est normalisé à la visite 3.

Parmi les 4 enfants en insuffisance pondérale à l'initiation, le poids s'est normalisé pour un enfant de la tranche d'âge]2-7[ans à la visite 3.

L'IMC s'est normalisé pour 9 des 23 enfants dont l'IMC était au-dessus de la norme à l'initiation et deux des cinq patients dont l'IMC était en dessous de la norme à l'initiation.

L'évolution staturale des patients pédiatriques est satisfaisante.

- Modifications de posologie pour 61 patients, dont :

- Des augmentations de dose de 50 mg/jour à 75 mg/jour rapportées pour 4 enfants, en relation avec l'évolution de l'âge, de 50 mg/jour à 100 mg/jour rapportées pour 17 enfants, en relation avec l'évolution de l'âge, de 50 mg/jour à 125 mg/jour pour 3 enfants de 10 ans, 13 ans et 15 ans, de 50 mg/jour à 100 mg/jour puis à

150 mg/jour pour quatre adolescents passant à l'âge adulte, de 200 mg/jour à 250 mg/jour pour un adolescent 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 trois enfants de 7, 8 et 10 ans.
- Une instauration 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^{ère} visite de suivi.
- La dose a été progressivement augmentée de 50 mg/jour à 100 mg/jour à 150 mg/jour puis à 200 mg/jour pour un adolescent de 17 ans
- 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 15 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 (13/11/2023 au 12/05/2024)

Sept (7) cas, incluant 2 suivis de cas, ont été rapportés sur la période, pour un total de 18 EI.

Huit (8) EI graves ont été rapportés, incluant 6 nouveaux EIG survenus chez 2 patientes :

- Patiente de 27 ans à l'initiation : eczéma au cou et au bras droit ;
- Patiente de 17 ans à l'initiation : perte de poids de 10 kg, asthénie sévère avec perte de concentration, anorexie, alopecie diffuse.

Deux EIG sont issus d'un cas d'une période antérieure initialement rapportés comme non graves : hyperglycémie et diabète.

Sur la période, 14 EI ont conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement chez 5 patients.

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

Un suivi de cas d'exposition au médicament pendant la grossesse a été rapporté sur la période, et déjà décrit dans le rapport 13. Une jeune femme de 20 ans traitée par alpelisib 250 mg/jour a déclaré une grossesse alors qu'elle était sous traitement. Le traitement a été interrompu en début

de grossesse (après 6 semaines d'aménorrhée) en avril 2023. Le 20 décembre 2023, la patiente a accouché à terme d'un nouveau-né en parfaite santé et sans aucune anomalie, et une reprise du traitement par alpelisib était envisagée chez cette patiente. Le rapport de suivi à 3 mois décrit un enfant sans problème médical ou de développement.

A noter également que 8 patients ont été traités à une posologie nécessitant de couper les comprimés de 50 mg en 2 (manipulation réalisée dans un centre sous hotte avec vérification du poids de chaque demi-comprimé par la pharmacie hospitalière, puis remis aux patients dans des blisters hermétiquement fermés). Cette pratique est non conforme à l'autorisation d'accès compassionnel. Aucun de ces patients ne présentait d'évènements indésirables associés à cet usage.

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

Depuis le début de l'ATU, un total de 108 EI a été rapporté chez 32 patients, réparti en 39 cas de pharmacovigilance dans la base de pharmacovigilance de Novartis.

Trente-sept (37) EIG ont concerné 15 patients : hyperglycémie [5], diabète de type II [2], décompensation métabolique diabétique (incluant les symptômes polydipsie et polyurie), tolérance au glucose diminuée, diminution de l'appétit, perte de poids, douleurs abdominales [2], diarrhées, diarrhées hémorragiques (incluant les symptômes associés hématochésie et mucus dans les selles), nausées, alopecie diffuse, éruption cutanée, toxidermie, érythème, ecchymose, eczéma, abcès aux membres, érysipèle, infection, granulome pyogénique, asthénie [2], perturbation de l'attention, augmentation de la bilirubine sanguine, thrombocytopenie, thrombose veineuse, xérophtalmie.

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, 26 cas de pharmacovigilance mentionnaient une modification/interruption/arrêt définitif du traitement, dont :

- 6 cas avec des EI ayant conduit à une interruption temporaire de traitement : diarrhées hémorragiques (incluant hématochésie et mucus dans les selles), diarrhée, douleurs abdominales [3], colite, aphte ulcère, nausée, asthénie, maux de tête sévères, prurit et œdème de la face, cystite [2], dysurie, pollakiurie, aggravation d'un ulcère de la jambe, exposition maternelle pendant la grossesse, lymphadénopathie,
- 9 cas avec des EI ayant conduit à une diminution de la dose : temps de transit intestinal diminué, diarrhée [2], perte d'appétit, vomissements [2], nausées, iléite, diabète, hyperglycémie, perte de poids, céphalées [2], maux de tête, asthénie, aphte, alopecie [2], palpitations.

- Trente-deux (32) EI ont conduit à l'arrêt définitif du traitement de 11 patients : douleur abdominale [2], nausées [2], xérostomie, perte d'appétit, anorexie [2], perte de poids [3], diabète [2], hyperglycémie, hémoglobine glyquée augmentée, érythème [2], éruption cutanée, toxidermie, éruption scarlatiniforme, éruption prurigineuse, peau sèche, alopecie, alopecie diffuse, ulcération vaginale, sécheresse vaginale, épistaxis, asthénie [2], asthénie avec perte de concentration, thrombocytopenie, augmentation de la bilirubine sanguine).

Aucune évolution fatale n'a été rapportée.

II.2.c. Données internationales de pharmacovigilance

Dans l'indication PROS, le septième PSUR européen d'alpelisib couvrant la période du 24 mai 2023 au 23 mai 2024 fait état d'un total de 495 notifications regroupant 1674 événements indésirables, en cumulé.

Sur la période couverte par ce 7^{ème} PSUR, les événements les plus fréquents (fréquence > 2 %) étaient les suivants : diarrhée ; alopecie ; céphalée ; nausée ; diminution de l'appétit ; fatigue ; éruption cutanée ; perte de poids.

Parmi les 1674 événements indésirables en cumulé, 341 (20.4 %) ont été rapportés comme graves.

Cinq (5) nouveaux cas d'évolution fatale ont été rapportés sur la période, pour lesquels l'alpelisib a été évalué comme non suspect :

- Nourrisson de 3 mois, antécédents médicaux inconnus, traité par alpelisib (50 mg tous les deux jours) pour un PROS sévère, décédé d'une cause inconnue après un mois de traitement, malgré une réduction de la masse liée à la maladie dans la poitrine ;
- Patiente de 17 ans, antécédents médicaux inconnus, traitée par alpelisib (125 mg) pour une lymphangiomatose kaposiforme, décédée d'une cause inconnue à une date indéterminée après le début du traitement ;
- Deux patientes âgées (68 ans et 73 ans), traitées par alpelisib (250 mg) pour un PROS, décédées respectivement 7,5 semaines et environ un mois après le début du traitement, sans autres événements signalés ;
- Patiente de 5 ans, antécédents de maladie cardiaque sévère, traitée par alpelisib (50 mg) pour des malformations vasculaires associées au virus Kirsten Rat Sarcoma virus (KRAS), décédée environ 1,5 mois après le début du traitement en raison d'une insuffisance cardiaque et d'une infection virale.

En cumulé, 9 cas d'évolution fatale ont été rapportés (un autre cas avait été présenté dans le rapport #10 et 3 cas dans le rapport #13).

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 18 du 7 juillet 2023), les EI évalués sont tous considérés comme inattendus dans l'indication PROS. Au total, 108 EI ont été rapportés depuis le début de l'ATU, dont 37 présentaient un critère de gravité. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre digestif (25 EI dont 6 diarrhées, 5 douleurs abdominales, et 4 nausées), cutané (20 EI dont 5 alopecies et 4 prurits) et métabolique (19 EI dont 8 hyperglycémies, 4 diabètes et 4 diminutions de l'appétit). 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. Trente-deux (32) EI ont conduit à l'arrêt définitif du traitement de 11 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 : 13/05/2024 au 12/11/2024

Date de soumission : février 2025