

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL (AAC)

Suivi des patients traités par
ALPELISIB

Comprimés pelliculés 50 et 125 mg
(BYL719)

**pour le traitement du syndrome hypertrophique lié au gène PIK3CA (PROS)/Syndrome de
Cloves**

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE n°15

Période considérée : du 13 mai 2024 au 12 novembre 2024

Période cumulée : du 12 juillet 2018 au 12 novembre 2024

1 Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament Alpelisib (BYL719) 50 mg et 125 mg dans les situations suivantes :

Traitement des patients âgés de 2 ans et plus atteints de syndrome hypertrophiques liées au gène PIK3CA (PROS) sévère, c'est-à-dire correspondant à l'une des situations suivantes :

- *Pronostic vital engagé,*
- *Chirurgie mutilante planifiée,*
- *Autre situation médicalement grave due à la progression de la maladie.*

La mise à disposition du médicament a démarré en 2015 dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation nominative (ATUn) pour le traitement des PROS. Des ATUn ont aussi été octroyées pour d'autres indications, notamment en oncologie chez des patients porteurs de la mutation PIK3CA (1ère ATUn en mars 2019) et pour des maladies rares avec mutations autres que PIK3CA mais activant la même voie de signalisation (1ère ATUn en juillet 2019). Avec la réforme des accès dérogatoires entrée en vigueur le 1er juillet 2021, les ATUn préalablement élaborées sont devenues des AAC. Le 12 juillet 2018, à la demande de l'ANSM, un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) a été établi pour encadrer les ATUn/AAC délivrées dans l'indication PROS.

Une demande d'AMM pour la spécialité Vijoice® (alpelisib) dans l'indication des PROS a été soumise le 27 juin 2022 auprès de l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA). Cette demande a été retirée le 30 octobre 2023 à l'initiative de Novartis. Une AMM européenne a cependant été obtenue pour les spécialités PIQRAY® (alpelisib) 150 mg, 200 mg et 50+200 mg (comprimés pelliculés) pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs le 27 juillet 2020.

Ce résumé présente les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) chez les patients inclus dans le cadre de l'accès compassionnel très précoce (ACTP) alpelisib dans l'indication PROS/Syndrome de Cloves sur la période cumulée du 12 juillet 2018 au 12 novembre 2024.

2 Données recueillies

Les données présentées ci-dessous ont été recueillies du 12 juillet 2018 au 12 novembre 2024. La période considérée du rapport n°15 concerne les données recueillies du 13 mai 2024 au 12 novembre 2024.

2.1 Caractéristiques générales des patients/prescripteurs

2.1.1 Suivi des patients

A la date du 12 novembre 2024 :

- 284 patients ont été inclus dans l’ACTP dont 15 patients sur la période considérée (i.e., patients pour lesquels l’AAC a été accordée et pour lesquels une fiche d’initiation a été transmise). Le dernier patient a été inclus le 28 octobre 2024.
- 235 patients ont été exposés au traitement, dont 6 patients sur la période considérée (i.e., patients pour lesquels une fiche de suivi ou une fiche d'arrêt a été transmise avec une indication de prise de traitement ou patients présentant un effet indésirable). Parmi les 6 patients exposés au traitement sur la période considérée, 2 patients ont été inclus mais non exposés sur la période précédente, et 4 patients ont été inclus et exposés sur la période considérée.
- 24 patients avaient initié le traitement par alpelisib avant la mise en place du PUT.
- 66 patients avaient arrêté définitivement le traitement.
- 3 patients avaient arrêté définitivement le traitement, puis ont été réinclus dans l’ACTP.

Parmi les 284 patients inclus, au moins une fiche de suivi a été renseignée pour 225/284 patients (79.2%). Parmi les fiches reçues depuis la dernière version du PUT-SP (version 4.0 de mai 2024 du PUT-SP), les données complétées étaient quasiment exhaustives avec des taux de données manquantes très faibles pour les variables en lien avec les critères d’inclusion du patient (0% de données manquantes), le traitement (<10% de données manquantes par variable), le bénéfice clinique (0% de données manquantes) et les arrêts de traitement (0% de données manquantes).

Parmi les patients exposés au traitement, la durée de suivi médiane était de 27.04 mois (min : 1.5 ; max : 81.8).

2.1.2 Caractéristiques générales des patients

Parmi les 284 patients inclus dans l’ACTP, on retrouve légèrement plus de femmes (53.5%) que d’hommes (46.5%). A l’initiation du traitement, la tranche d’âge des patients allait de 6 mois à 78.8 ans pour un âge moyen de 21.84 ans ± 17.00 et un âge médian de 16.21 ans. Un peu plus de la moitié des patients étaient des patients pédiatriques (N=154, 54.2%). Au total, 6 patients étaient âgés de moins de 2 ans. L’inclusion de ces patients a été permise au vu des données actuelles sur le traitement par alpelisib dans cette population.

Tableau 1 : Données démographiques

		Période considérée (N = 15)	Période cumulée (N = 284)
Age (années)	N	15	284
	Moyenne ± ET	18.79 ± 14.32	21.84 ± 17.00
	Médiane	18.67	16.21

		Période considérée (N = 15)	Période cumulée (N = 284)
	Q1 ; Q3	5.42 ; 31.00	8.79 ; 31.50
	Min ; Max	1.1 ; 50.1	0.5 ; 78.8
Age (en classe)	N	15	284
	<18 : Pédiatrique	7 (46.7%)	154 (54.2%)
	<2	1 (6.7%)	6 (2.1%)
	[2 - 7[	4 (26.7%)	51 (18.0%)
	[7 - 12[	1 (6.7%)	46 (16.2%)
	[12 - 18[	1 (6.7%)	51 (18.0%)
	>=18: Non pédiatrique	8 (53.3%)	130 (45.8%)
Sexe	N	15	284
	Féminin	8 (53.3%)	152 (53.5%)
	Masculin	7 (46.7%)	132 (46.5%)
	Sex ratio	0.88	0.87

2.1.3 Caractéristiques de la maladie

Parmi les 284 patients inclus dans l'ACTP, un diagnostic de PROS a été confirmé pour 280 patients. Pour les 4 autres patients, le diagnostic a soit été confirmé oralement, soit il existait une forte présomption en faveur du diagnostic de PROS.

Le nombre médian de systèmes atteints par la maladie par patient était de 5 (Q1-Q3 : 4-5). La maladie avait un retentissement sur :

- Le plan morphologique pour 279/282 patients (98.9%, 2 données manquantes),
- Le plan cutané pour 266/280 patients (95.0%, 4 données manquantes),
- Le plan vasculaire pour 249/282 patients (88.3%, 2 données manquantes),
- Le plan neurologique pour 80/279 patients (28.7%, 5 données manquantes),
- Le plan cardiaque pour 11/277 patients (4.0%, 7 données manquantes),
- Le plan rénal pour 9/275 patients (3.3%, 9 données manquantes).

De plus, la présence de CIVD était rapportée pour 189/282 patients (67.0%) et une anomalie à l'IRM pour 276/278 patients (99.3%).

Parmi les patients pour qui l'indice de Karnofsky/Lansky étaient renseignés (50 données manquantes), 206/234 patients (88.0%) avaient un indice $\geq 50\%$ et 53/234 patients (22.6%) avaient un indice à 100%.

Tableau 2 : Indice de Karnofsky/Lansky

		Période considérée (N = 15)	Période cumulée (N = 284)
Indice de Karnofsky/Lansky (en classe)	N	13	234
	Données manquantes	2	50
	20		6 (2.6%)
	30		14 (6.0%)

		Période considérée (N = 15)	Période cumulée (N = 284)
	40		8 (3.4%)
	50	1 (7.7%)	33 (14.1%)
	60	2 (15.4%)	29 (12.4%)
	70	3 (23.1%)	35 (15.0%)
	80	2 (15.4%)	44 (18.8%)
	90		12 (5.1%)
	100	5 (38.5%)	53 (22.6%)
Indice de Karnofsky/Lansky (en classe, seuil d'invalidité/sévérité)	N	13	234
	Données manquantes	2	50
	< 50	-	28 (12.0%)
	≥ 50	13 (100.0%)	206 (88.0%)

La taille et l'indice de masse corporelle (IMC) de tous les patients pédiatriques et le poids des enfants de moins de 10 ans ont été calculés en z-score pour comparaison aux courbes théoriques de l'organisation mondiale de la santé (OMS). A l'initiation du traitement, parmi les patients pédiatriques inclus dans l'ACTP avec des données disponibles pour la comparaison du poids, de la taille, et de l'IMC aux normes de l'OMS :

- 68/82 patients (82.9%) avaient un poids normal, 10/82 patients (12.2%) étaient au-dessus de la norme (>2), et 4/82 patients (4.9%) étaient sous la norme (<-2).
- 90/148 patients (60.8%) avaient une taille normale, 22/148 patients (14.9%) avaient une avance staturale et 36/148 patients (24.3%) avaient un retard de croissance.
- 119/148 patients (80.4%) avaient un IMC normal, 5/148 patients (3.4%) avaient un retard de croissance staturo-pondéral et 24/148 patients (16.2%) avaient un IMC supérieur à la norme.

Tableau 3 : Poids, Taille, et IMC des patients pédiatriques selon les normes OMS

		Période considérée (N = 7)	Période cumulée (N = 154)
POIDS			
Patients pédiatriques < 12 ans [a]	N	6	103
Poids Z-score (en classe) [b]	N	6	82
	Données manquantes		21
	< Norme (<-2)	0 (0.0%)	4 (4.9%)
	Normal ([-2 ; 2])	5 (100.0%)	68 (82.9%)
	> Norme (>2)	1 (0.0%)	10 (12.2%)
TAILLE			
Taille Z-score (en 5 classes)	N	7	148
	Données manquantes		6
	<-2	1 (14.3%)	14 (9.5%)
	[-2 ; -1[	1 (14.3%)	22 (14.9%)
	[-1 ; 1]	4 (57.1%)	90 (60.8%)

		Période considérée (N = 7)	Période cumulée (N = 154)
		0 (0.0%)	18 (12.2%)
		1 (14.3%)	4 (2.7%)
IMC			
IMC Z-score (en classe)	N	7	148
	Données manquantes		6
	< Norme (<-2)	0 (0.0%)	5 (3.4%)
	Normal ([-2 ; 2])	6 (85.7%)	119 (80.4%)
	> Norme (>2)	1 (14.3%)	24 (16.2%)

[a] Les patients pédiatriques < 12 ans correspondent à la somme des patients dans les classes d'âge <2, [2 - 7[, et [7 - 12[.

[b] Le z-score du poids n'est pas calculable pour les enfants de plus de 10 ans. Les z-scores sont donc manquants pour les patients entre 10 et 12 ans.

Z-score de l'IMC et taille : Prise en compte uniquement des données si le patient a moins de 18 ans à la visite

2.1.4 Caractéristiques des prescripteurs

A la date du 12 novembre 2024, 32 médecins répartis dans 15 centres hospitaliers (14 centres hospitalo-universitaire [CHU], 1 centre hospitalier [CH]) ont inclus au moins un patient dans l'ACTP, dont 6 médecins dans 4 CHU sur la période considérée. La médiane du nombre de patients inclus par médecin était de 1.5. Il est à noter qu'un médecin du centre Necker dans la région Ile-de-France a inclus à lui seul 61.3% des patients (174/284). Les autres patients ont été inclus dans toutes les autres régions de France sauf en Normandie, dans le Centre-Val-de-Loire et en Corse.

2.2 Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 235 patients exposés au traitement, la dose par jour à l'initiation était manquante pour 7 patients. Parmi les patients pour qui la dose à l'initiation était renseignée, la posologie initiale correspondait aux posologies attendues de 50 mg et de 250 mg pour 116/228 patients (50.9%) et 96/228 patients (42.1%), respectivement. Au total, 16/228 patients (7.0%) avait une posologie autre que celle prévue dans le PUT-SP. Les doses non-prévues ont été justifiées par les professionnels de santé comme des adaptations de doses pour des patients pédiatriques.

La durée d'exposition médiane au traitement était de 26.32 mois (données manquantes pour 6 patients, min : 0.5, max : 81.8).

Parmi les 233 patients exposés avec des données disponibles (2 données manquantes), 78 patients (33.5%) ont eu une modification de posologie :

- 11 patients (4.7%) ont eu une interruption de traitement,
- 42 patients (18.0%) ont eu au moins une diminution de dose.

Quarante-deux (42) patients (18.0%) ont eu plus d'une modification de posologie (y compris arrêt temporaire) au cours de leur traitement par alpelisib.

Tableau 4 : Conditions d'utilisation du médicament

		Période considérée (N = 6)	Période cumulée (N = 235)
Dose à l'initiation	N	6	228
	Données manquantes		7
	50 (mg/semaine)		1 (0.4%)
	25 (mg/jour)		2 (0.9%)
	50 (mg/jour)	3 (50.0%)	116 (50.9%)
	100 (mg/jour)		1 (0.4%)
	125 (mg/jour)		11 (4.8%)
	200 (mg/jour)		1 (0.4%)
	250 (mg/jour)	3 (50.0%)	96 (42.1%)
Durée de traitement (mois)	N	6	229
	Données manquantes		6
	Moyenne ± ET	2.85 ± 0.89	27.85 ± 19.58
	Médiane	3.02	26.32
	Q1 ; Q3	2.17 ; 3.61	10.74 ; 41.76
	Min ; Max	1.5 ; 3.8	0.5 ; 81.8
Modification de posologie			
Au moins une modification de posologie (y compris arrêt temporaire)	N	6	233
	Données manquantes		2
	Oui	3 (50.0%)	78 (33.5%)
Au moins une diminution de dose	N	6	233
	Données manquantes		2
	Oui	2 (33.3%)	42 (18.0%)
Au moins un arrêt temporaire	N	6	233
	Données manquantes		2
	Oui	0 (0.0%)	11 (4.7%)
Nombre de modification/arrêt temporaire	N	6	233
	Données manquantes		2
	0	3 (50.0%)	155 (66.5%)
	1	3 (50.0%)	36 (15.5%)
	> 1		42 (18.0%)

Au total 66/235 patients (28.1%) ont arrêté définitivement le traitement. Les raisons principales d'arrêt les plus fréquemment rapportées étaient l'inclusion dans un essai thérapeutique (54.5%), le souhait du patient d'interrompre le traitement (25.8%) et la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié à BYL719 (9.1%).

2.3 Données d'efficacité

A la date du cut-off, la fiche de suivi reçue la plus lointaine après l'initiation du traitement a été complétée à la visite de suivi de M81, soit approximativement 6 ans et 9 mois après l'initiation du traitement. Parmi les 223 patients exposés avec les données disponibles, un bénéfice clinique à la poursuite du traitement a été reporté à toutes les visites pour la majorité des patients (N=220, 98.7%).

L'indice de performance était disponible pour les visites de suivi pour 191 patients. A la date du cut-off, l'indice était stable ou en hausse pour 162 patients (84.8%). Parmi les patients pour qui l'information était disponible (N=179), l'indice de performance a baissé au moins une fois au cours du suivi à une valeur inférieure à celle renseignée à l'initiation du traitement pour 8 patients.

Au total, il y a eu 129 patients pédiatriques exposés au traitement.

- Les données étaient disponibles pour l'analyse de l'évolution du poids pour 63 patients :
 - 50 patients avaient un poids normal à l'initiation du traitement et 40 patients parmi eux (80.0%) ont continué à avoir une évolution pondérale normale au cours du suivi. Huit patients ont eu un poids qui a fluctué en dehors et en dedans de la norme et 2 patients ont présenté une insuffisance pondérale non résolue à la date du cut-off
 - 13 patients avaient une anomalie pondérale à l'initiation du traitement (3 patients avaient une insuffisance pondérale et 10 patients étaient en surpoids). Pendant le suivi, le poids de 4 patients s'est normalisé et le poids d'un patient a fluctué en dehors et en dedans de la norme. Pour 8 patients, aucune normalisation du poids n'a été rapportée.
- Les données étaient disponibles pour l'analyse de l'évolution de la taille pour 117 patients :
 - 104 patients avaient une taille normale à l'initiation du traitement et 98 patients parmi eux (94.2%) ont continué à avoir une croissance normale pendant leur suivi. Trois patients ont cependant eu une taille qui a fluctué en dehors et en dedans de la norme et 3 patients ont présenté une anomalie de croissance staturale qui ne s'était pas améliorée à la date du cut-off.
 - 13 patients avaient une taille anormale à l'initiation du traitement. La taille s'est normalisée pour 5 patients (38.5%) eu cours du traitement. Trois patients ont eu une taille qui a fluctué en dehors et en dedans de la norme mais pour 5 patients aucune normalisation n'a été reportée.
- Les données étaient disponibles pour l'analyse de l'évolution de l'IMC pour 116 patients :
 - 92 patients avaient un IMC normal à l'initiation du traitement et 81 patients parmi eux (88.0%) ont continué à avoir une croissance staturo-pondérale normale pendant leur suivi. Six patients ont eu un IMC qui a fluctué en dehors et en dedans de la norme. Cinq patients ont présenté une anomalie staturo-pondérale qui n'était pas résolue à la date du cut-off.
 - 24 patients avaient un IMC anormal à l'initiation du traitement. La croissance staturo-pondérale s'est normalisée au cours du suivi pour 4 patients. Huit patients ont eu un IMC qui a fluctué en dehors et en dedans de la norme. Pour 12 patients, aucune amélioration n'a été rapportée.

2.4 Données nationales de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance présentées dans ce rapport portent sur tous les cas de pharmacovigilance (PV) déclarés par les professionnels de santé à Novartis ainsi que les cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sur la période du 12 juillet 2018 au 12 novembre 2024. La brochure investigateur en vigueur au moment de ce présent rapport est le document de référence utilisé par Novartis pour la détermination du caractère attendu/inattendu des effets indésirables (EI) dans la base de PV de Novartis (édition 19, datée du 22 août 2024). Cette édition de la BI mentionne toujours la note suivante : tous les événements rapportés dans le cadre de l'indication PROS sont considérés inattendus pour la déclaration aux autorités de santé des événements indésirables survenus dans le cadre des essais cliniques.

Sur la période considérée du 13 mai 2024 au 12 novembre 2024, 22 EI ont été rapportés et ils sont survenus chez 11 patients parmi les 235 patients exposés au traitement (4.7%). Les EI les plus fréquents étaient l'hyperglycémie (7 EI dont 3 graves) et des troubles cutanés (6 EI dont 2 graves) tels que des alopecies (2 EI) et des éruptions cutanées (2 EI).

Parmi les 22 EI rapportés sur la période :

- 13 EI survenus chez 5 patients (2.1%) étaient caractérisés comme graves : une alopecie, une décompensation de diabète de type 2, une hyperglycémie, une polyurie, une fatigue, une polydipsie, une perte de poids, une cétonémie, une insuffisance rénale aiguë, une hyperglycémie, une hépatite cholestatique (non reliée)*, une éruption cutanée et une hyperéosinophilie.
- 20 EI survenus chez 10 patients (4.3%) ont conduit à une modification ou une interruption de traitement : des hyperglycémies avec ou sans syndrome cardinal, des réactions cutanées (alopecie [2], eczéma, éruption cutanée [2]), une intolérance au traitement, une insuffisance rénale aiguë).
- Aucun EI avec évolution fatale n'a été rapporté.

** Cette information sur le caractère non relié au traitement a été reçue postérieurement à la période de rédaction du présent rapport.*

Au cumulé, 146 EI ont été rapportés et ils sont survenus chez 42 patients parmi les 235 patients exposés au traitement (17.9%). Les EI les plus fréquents étaient des troubles cutanés (20.5%), des troubles digestifs (19.2%) et des troubles métaboliques (19.2%).

Parmi ces EI rapportés au cumulé :

- 58 EI survenus chez 20 patients (8.5%) étaient caractérisés comme graves : réactions cutanées [9] dont éruption cutanée [3], alopecie [2], eczéma [1], urticaire [1], troubles digestifs [8] dont diarrhée [2] et nausée [1], troubles métaboliques [16] dont hyperglycémie [8] et diabète [2], augmentation de la bilirubine [1], cétonémie [1], éosinophilie [1], thrombocytopénie [1], perte de poids [2], asthénie [2], fatigue [1], œdème [1], gonflement [1], infections [3], perte de concentration [1], polyurie [2], insuffisance rénale aiguë [1], ecchymose [1], spasme musculaire [1], inconfort oro-pharyngée [1], xérophtalmie [1], réaction hypersensibilité [1], granulome pyogénique [1], thrombose veineuse [1].
- 100 EI survenus chez 32 patients (16.6%) ont conduit à une modification, interruption, ou à un arrêt de traitement.
 - 32 EI ont conduit à une interruption temporaire de traitement.
 - 39 EI ont conduit à une diminution de dose.
 - 29 EI ont conduit à un arrêt définitif du traitement.

- Aucun EI avec évolution fatale n'a été rapporté.

Une pratique non conforme à l'ACTP est rapportée. Onze (11) patients (incluant 8 cas pédiatriques) ont été traités à une posologie nécessitant de couper les comprimés de 50 mg en 2. Un autre cas pédiatrique d'usage non conforme a été rapporté avec une utilisation de 100 mg par jour. Aucun de ces patients n'a présenté d'événements indésirables associés à cet usage. Il est à noter que la manipulation est rapportée comme 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. La non-conformité de cette pratique a été communiquée aux centres lors de la documentation des cas. Cette utilisation de demi-comprimés est requise par certains prescripteurs souhaitant adapter les posologies de façon plus précise par rapport aux posologies décrites dans le PUT-SP (50 mg en pédiatrie et 250 mg chez l'adulte).

3 Conclusion

Les données recueillies dans ce rapport de synthèse n°15 ont permis d'établir une description de la population des patients inclus et suivis dans le cadre de l'ACTP alpelisib pour le traitement de syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS).

Depuis la mise en place du PUT le 12 juillet 2018, 284 patients ont été inclus par 32 médecins prescripteurs, dont 15 nouveaux patients inclus par 6 médecins sur la période de ce rapport.

Les critères d'octroi ont été respectés pour la majorité des patients.

Au total, 286 fiches d'initiation ont été renseignées par les professionnels de santé (284 patients + 2 patients réinclus avec une nouvelle fiche d'initiation complétée) et au moins une fiche de suivi a été renseignée pour 225/284 patients (79.2%).

A la date du cut-off, 235 patients avaient été exposés au traitement (dont 6 sur la période considérée) avec une durée d'exposition médiane de 26.32 mois (min : 0.5 ; max : 81.8).

Les fiches de suivi montrent qu'un bénéfice clinique à la poursuite du traitement a été reporté à toutes les visites pour la majorité des patients (220/223 [98.7%] patients avec données disponibles).

Au total, 146 effets indésirables survenus chez 42 patients parmi les 235 patients exposés au traitement (17.9%) ont été rapportés depuis le début de l'ATUn/AAC. Parmi ces événements reliés, 130 avaient un caractère inattendu ou inconnu et 58 événements survenus chez 20 patients (8.5%) présentaient un critère de gravité. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre cutané (20.5%), digestif (19.2%) et métabolique (19.2%).

L'évolution des effets indésirables rapportés dans le cadre de cette ACTP était favorable dans la majorité des cas. Depuis le début de l'ATUn/ACTP, 100 effets indésirables survenus chez 32 patients (16.6%) ont conduit à une modification, interruption, ou à un arrêt de traitement.

Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté depuis le début de cette ATUn/ACTP.

Les effets indésirables rapportés sont cohérents avec le profil de sécurité d'alpelisib.

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