

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

ALPELISIB 50 et 200 mg, comprimés pelliculés (BYL 719) dans le cancer du sein

Septembre 2019 - Version 2

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex</p> <p>Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr</p>	<p>NOVARTIS PHARMA S.A.S. 8 / 10 Rue Henri Sainte-Claire Deville CS 40150 92563 Rueil Malmaison Cedex</p> <p>Cellule ATU Alpelisib – Société ICTA pour Novartis</p> <p>Téléphone : 0 800 088 900 Fax : 0 800 088 450 Email : atu_alpelisib@icta.fr</p>
--	--

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3	Information des patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	4
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	4
2.1.2	Suivi médical des patients	5
2.1.3	Arrêt de traitement	6
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	7
2.4	Rôle du laboratoire Novartis PHARMA S.A.S.	7
3	PHARMACOVIGILANCE	8
3.1	Rôle des professionnels de santé	8
3.1.1	Qui déclare ?	8
3.1.2	Que déclarer ?	8
3.1.3	Quand déclarer ?	8
3.1.4	Comment déclarer ?	8
3.1.5	A qui déclarer ?	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	9
3.3	Rôle du laboratoire Novartis PHARMA S.A.S.	9
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Novartis PHARMA S.A.S. a connaissance	9
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	10
3.4	Rôle de l'ANSM	10
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
	ANNEXES	11

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) de classe I appartenant à la classe de composés 2-aminothiazolés.

Les PI3K sont des kinases lipidiques impliquées dans le contrôle des voies de signalisation jouant un rôle dans la prolifération, la motilité, l'apoptose cellulaire et le métabolisme du glucose. La classe I des PI3K contient quatre isoformes, p110 α , p110 β , p110 δ et p110 γ . Les isoformes α et β sont exprimées de manière ubiquitaire, alors que les isoformes γ et δ sont exprimées principalement dans les lymphocytes et jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires.

L'Alpelisib a fait l'objet d'un développement clinique dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs, HER2-négatifs, en progression après un traitement à base d'hormonothérapie, en association au fulvestrant chez les hommes et les femmes ménopausées porteurs d'une mutation PIK3CA.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée le 19 décembre 2018 auprès de l'Agence Européenne du Médicament.

Par ailleurs, l'Alpelisib a fait l'objet d'une publication rapportant son utilisation chez une cohorte de patients présentant un syndrome PROS/ CLOVES. Les ATU nominatives dans cette indication sont encadrées par un autre PUT spécifique à cette indication.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Novartis PHARMA S.A.S. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Novartis PHARMA S.A.S. et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Novartis PHARMA S.A.S. a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 4 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de cette ATU, ALPELISIB est soumis à prescription hospitalière et la prescription est réservée aux oncologues ou médecins compétents en oncologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire ALPELISIB doit au préalable prendre connaissance de ce PUT.

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative :

- le médecin se connecte via un poste informatique équipé d'un lecteur de carte CPS à la plateforme **e-Saturne** mise en place par l'ANSM pour faire sa demande d'ATU nominative et joint la fiche de demande d'accès au traitement.



Le pharmacien est invité à se connecter via un poste informatique équipé d'un lecteur de carte CPS à la plateforme **e-Saturne** pour compléter la demande.

- ou si le médecin ne dispose pas de l'outil nécessaire pour faire sa demande via l'application e-Saturne, il aura la possibilité d'adresser à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis, le formulaire en vigueur de demande d'ATU nominative disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr, rubrique ATU et la fiche de demande d'accès au traitement.

Le formulaire et la fiche sont adressés par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

<p>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint-Denis Cedex</p> <p>Fax: 33 (0)1 55 87 36 12</p>

3/ Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'ANSM envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

Le suivi des patients est décrit ci-dessous :

	Visite de demande d'accès au traitement	A 8 et 15 jours de traitement (J8 et J15)	Visite de suivi mensuel pendant 3 mois puis trimestriel après 3 mois de traitement	Fin de traitement*
Examen clinique	X		X	X
NFS	X		X (si cliniquement indiqué)	X
Biochimie (ionogramme complet, bilan hépatique, fonction rénale)	X		X (si cliniquement indiqué)	X
Indice de performance ECOG	X			
Glycémie à jeun	X	X	X	X
Taux d'hémoglobine glyquée	X		X (à partir du 3 ^{ème} mois)	X
Examen dermatologique			X (si cliniquement indiqué)	
Traitements concomitants	X		X	X
Surveillance des Effets indésirables	X	X	X	X

* Compléter la « fiche de suivi mensuel (du 1er au 3ème mois) et trimestriel (à partir du 3ème mois de traitement) » (Annexe C.2) avec les dernières informations disponibles.

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance d'ALPELISIB et informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra :

- remplir une fiche de suivi médical (cf. Annexe C.2),
- se connecter à la plateforme **e-Saturne** ou remplir le formulaire de demande d'ATU nominative disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr, rubrique ATU.

Ces fiches sont adressées par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint-Denis Cedex

Tel : 33(0) 1 55 87 36 12
Fax : 33(0) 1 55 87 44 88

mail : atu@ansm.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'ANSM adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à NOVARTIS PHARMA S.A.S. à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C.3). Il y sera précisé la raison de l'arrêt. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à :

Cellule ATU Alpelisib – Société ICTA pour Novartis

Téléphone : 0 800 088 900
Fax : 0 800 088 450
Email : atu_alpelisib@icta.fr

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT d'ALPELISIB, le pharmacien de l'établissement doit consulter le PUT. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation d'ALPELISIB.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à Novartis PHARMA S.A.S. accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe C.1).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexe C.2).

L'expédition d'ALPELISIB par Novartis PHARMA S.A.S. sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

Cellule ATU Alpelisib – Société ICTA pour Novartis

Téléphone : 0 800 088 900

Fax : 0 800 088 450

Email : atu_alpelisib@icta.fr

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec Novartis PHARMA S.A.S. ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives d'ALPELISIB. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 4 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Novartis PHARMA S.A.S.. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 4 mois par Novartis PHARMA S.A.S. aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2.4 Rôle du laboratoire Novartis PHARMA S.A.S.

Novartis PHARMA S.A.S. fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Novartis PHARMA S.A.S. honore les commandes d'ALPELISIB émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes D.1).

- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.
- 3- Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexe C.2).

Novartis PHARMA S.A.S. :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de BREST, chargé du suivi national d'ALPELISIB,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 4 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 4 mois, le résumé de ces rapports, validé par l'ANSM, aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissements de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe C.4).

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes C.5).

En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C.3).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à:

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Service de Pharmacovigilance
8 / 10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
CS 40150
92563 Rueil Malmaison Cedex
Tel. : 01.55.47.66.77
Fax : 01.55.47.68.00

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

- La déclaration doit-être faite le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site Internet de l'[ANSM, www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique [déclarer un effet indésirable](#).

3.3 Rôle du laboratoire Novartis PHARMA S.A.S.

Novartis PHARMA S.A.S. collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Novartis PHARMA S.A.S. a connaissance

Novartis PHARMA S.A.S. a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance) tous les effets indésirables ayant été porté à sa connaissance et survenus :

- en France (effets indésirables graves et non graves),
- dans un pays hors Union Européenne (effets indésirables grave),
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne (effets indésirables grave et non graves) de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Les modalités pratiques de transmission de ces effets au CRPV chargé du suivi sont définies par le CRPV et transmises à Novartis PHARMA S.A.S.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Novartis PHARMA S.A.S. contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Novartis PHARMA S.A.S. établit tous les 4 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'ALPELISIB et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi d'ALPELISIB.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Novartis PHARMA S.A.S. tous les 4 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atuoncoh@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, Novartis PHARMA S.A.S. transmet tous les 4 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé sera également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Novartis PHARMA S.A.S. ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe Novartis PHARMA S.A.S. de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Novartis PHARMA S.A.S. avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de BREST a été désigné responsable du suivi des effets indésirables rapportés avec ALPELISIB.

Il est destinataire (via Novartis PHARMA S.A.S.) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à Novartis PHARMA S.A.S. de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Fiches de suivi médical

C.1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C.2 : Fiche de suivi mensuel (du 1er au 3ème mois) et trimestriel (à partir du 3ème mois de traitement)

C.3 : Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement

C.4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

C.5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe A : Note d'information destinée au prescripteur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alpelisib 50 mg, comprimé pelliculé

Alpelisib 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 50 mg contient 50 mg d'alpelisib

Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 200 mg d'alpelisib

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

50 mg :

Comprimé pelliculé rond et incurvé avec un bord biseauté de couleur rose pâle portant l'inscription « L7 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

200 mg :

Comprimé pelliculé ovale et incurvé avec un bord biseauté de couleur rouge pâle portant l'inscription « YL7 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) de classe I appartenant à la classe de composés 2-aminothiazolés.

Les PI3K sont des kinases lipidiques impliquées dans le contrôle des voies de signalisation jouant un rôle dans la prolifération, la motilité, l'apoptose cellulaire et métabolisme du glucose. La classe I des PI3K contient quatre isoformes, p110 α , p110 β , p110 δ et p110 γ . Les isoformes α et β sont exprimées de manière ubiquitaire, alors que les isoformes γ et δ sont exprimées principalement dans lymphocytes et jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires.

Dans le cancer du sein, les résultats de l'étude de la phase Ib ont été récemment publiés¹.

Les résultats de l'étude de phase III SOLAR-1 chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif, en progression après un traitement à base d'hormonothérapie, en association au fulvestrant chez les hommes et les femmes ménopausées porteurs d'une mutation PIK3CA ont aussi fait l'objet de 2 communications orales en septembre (ESMO) et décembre 2018 (SABCS)².

Par ailleurs, l'Alpelisib a fait l'objet d'une publication rapportant son utilisation chez une cohorte de patients présentant un syndrome PROS/ CLOVES³ (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, and Epidermal nevi) qui s'inscrit dans les maladies liées à la mutation PIK3CA (PROs : PIK3CA-related overgrowth syndromes). Les ATU nominatives dans cette indication sont encadrées par un autre PUT spécifique à cette indication.

¹ Juric D, Janku F, Rodon J, et al. *JAMA Oncol.* 2018;doi: [10.1001/jamaoncol.2018.4475](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4475)

²SOLAR-1: A phase III study of alpelisib + fulvestrant in men and postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer (BC) progressing on or after prior aromatase inhibitor therapy.F.Andre et Al. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS618

Juric et al ; 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (Abstract GS3-08).

³ Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome.

Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. *Nature.* 2018 Jun;558(7711):540-546.doi: 10.1038/s41586-018-0217-9. Epub 2018 Jun 13.

4.1. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Alpelisib doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

La présence de la mutation du gène *PIK3CA* dans des échantillons de tumeur ou de plasma, doit être confirmée en utilisant un test validé. Si une mutation n'est pas détectée dans un échantillon de plasma, le tissu tumoral doit être testé s'il est disponible.

Aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré chez des patients ne présentant pas de mutation du gène *PIK3CA* dans une étude clinique de phase III (voir section 5.1).

Posologie

La dose recommandée d'Alpelisib est de 300 mg (2 comprimés pelliculés à 150 mg) administrés par voie orale une fois par jour en continu. Alpelisib doit être pris immédiatement après un repas, approximativement à la même heure chaque jour (voir section 5.2). La dose journalière maximale recommandée pour Alpelisib est de 300 mg.

Si une dose d'Alpelisib a été oubliée, elle peut être prise immédiatement après un repas dans les neuf heures suivant le moment où elle est habituellement administrée. Si plus de neuf heures se sont écoulées, la dose de cette journée doit être omise. Le lendemain, Alpelisib doit être pris à l'heure habituelle. Si le patient vomit après la prise de la dose d'Alpelisib, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour, mais doit reprendre le traitement le lendemain à l'heure habituelle.

Lorsqu'il est prescrit en même temps qu'Alpelisib, le fulvestrant doit être administré à la dose recommandée de 500 mg par voie intramusculaire, les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Veuillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit du fulvestrant.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité non acceptable. Des modifications posologiques peuvent être nécessaires pour améliorer la tolérance.

Modifications de dose

La dose quotidienne recommandée d'Alpelisib est de 300 mg. La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire de la dose, une réduction de la dose et/ou un arrêt définitif d'Alpelisib. Si une réduction posologique est nécessaire, les recommandations de relatives à la réduction de la dose sont décrites dans le Tableau 1. Un maximum de deux réductions posologiques est possible, après cela le patient devra arrêter le traitement par Alpelisib. La réduction de la dose doit être basée sur la toxicité précédente la plus aiguë.

Tableau 1 Directives sur les réductions posologiques recommandées en cas d'effets indésirables pour Alpelisib¹

Palier de dose d'Alpelisib	Dose et schéma de prise	Nombre et dosage des comprimés
Dose initiale	300 mg/jour en continu	1 comprimé à 200 mg et 2 comprimés à 50 mg
Première réduction de dose	250 mg/jour en continu	1 comprimé à 200 mg et 1 comprimé à 50 mg
Seconde réduction de dose	200 mg/jour en continu	1 comprimé à 200 mg

¹ Une seule réduction de dose n'est possible pour la pancréatite.

Les tableaux 2 à 4 résument les recommandations en matière de réduction posologique, d'interruption temporaire ou d'arrêt du traitement par Alpelisib pour la prise en charge de certains effets indésirables (EI). La prise en charge de chaque patient dépendra de l'évaluation clinique du médecin traitant et des valeurs biologiques le cas échéant, sur la base du rapport bénéfice-risque individuel du traitement par Alpelisib.

Tableau 2 Modification de dose et prise en charge en cas d'hyperglycémie¹

Glycémie à jeun (GAJ) / valeurs de la glycémie sanguine ²	Recommandations
GAJ > LSN (limite supérieure de la normale)	Une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est à envisager, elle est par ailleurs recommandée pour les patients présentant une GAJ > 250 mg/dl. Il est à conseiller aux patients des changements de leurs habitudes hygiéno-diététiques qui pourraient réduire l'hyperglycémie.
GAJ > LSN 160 mg/dl ou > LSN 8,9 mmol/l	Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ³ .
GAJ > 160 à 250 mg/dl ou > 8,9 à 13,9 mmol/l	Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ³ . Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dans les 21 jours suivant l'administration d'un traitement antidiabétique oral approprié ² , réduire la dose de Alpelisib d'un palier et suivre les recommandations spécifiques en fonction des valeurs de la GAJ.
GAJ > 250 à 500 mg/dl ou > 13,9 à 27,8 mmol/l	Interrompre Alpelisib. Instaurer un traitement antidiabétique oral ou intensifier ce dernier ³ et envisager des antidiabétiques supplémentaires (comme l'insuline ³) pendant 1 à 2 jour(s) jusqu'à résolution de l'hyperglycémie. Administer une hydratation par voie intraveineuse et envisager un traitement approprié (par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires). Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dans les trois à cinq jours avec un traitement antidiabétique approprié, reprendre Alpelisib au palier de dose immédiatement inférieur et effectuer une surveillance de la GAJ au moins une fois par semaine pendant 8 semaines puis toutes les deux semaines Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dans les trois à cinq jours avec un traitement antidiabétique approprié, une consultation auprès d'un médecin présentant une expertise dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée. Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dans les 21 jours suivant un traitement antidiabétique approprié ³ , arrêter définitivement le traitement par Alpelisib.
GAJ > 500 mg/dl ou ≥27,8 mmol/l	Interrompre Alpelisib. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique approprié ³ , (administrer une hydratation par voie intraveineuse et envisager le traitement approprié [par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires]), reconstrôler la GAJ dans les 24 heures qui suivent, puis si cela est indiqué. Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 500 mg/dl ou ≤27,8 mmol/l, suivre alors les recommandations spécifiques pour des valeurs de GAJ < 500 mg/dl. Si la GAJ présente une valeur confirmée > 500 mg/dl ou ≥ 27,8 mmol/l après 24 heures, arrêter définitivement le traitement par Alpelisib.

Déterminer la GAJ et l'HbA1c avant l'initiation du traitement par Alpelisib. Les concentrations de glucose doivent être corrigées chez les patients présentant des glycémies anormales (dans les valeurs correspondant aux patients prédiabétiques ou diabétiques) avant l'initiation d'un traitement par Alpelisib, et doivent être étroitement contrôlées pour permettre une détection et un traitement précoces de l'hyperglycémie.

Après l'initiation du traitement par Alpelisib, la glycémie sanguine et/ou la GAJ est à contrôler au moins une fois par semaine au cours des deux premières semaines, puis toutes les quatre semaines et lorsque cela est cliniquement indiqué. L'HbA1c doit être contrôlée tous les trois mois, selon les indications cliniques.

Si le patient présente une hyperglycémie après l'initiation du traitement par Alpelisib, glycémie sanguine et/ou la GAJ est contrôler comme cliniquement indiqué, et au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que la glycémie sanguine et/ou la GAJ diminue à une valeur ≤ 160 mg/dl. Au cours du traitement par des antidiabétiques, la glycémie sanguine et/ou la GAJ doit continuer d'être contrôlée au moins une fois par semaine pendant huit semaines, puis toutes les deux semaines et lorsque cela est cliniquement indiqué.

¹ La glycémie sanguine / la GAJ reflètent le degré d'hyperglycémie conformément aux CTCAE Version 4.03 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères terminologiques communs pour les événements indésirables).

² Un traitement par les antidiabétiques utilisables, par exemple la metformine ou les insulino-sensibilisateurs (par exemple ou les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [gliptines]), doit être instauré, et les RCP correspondants doivent être consultés en ce qui concerne les recommandations relatives à la dose et à l'ajustement posologique, incluant les directives locales concernant le traitement du diabète. La metformine a été recommandée dans l'étude clinique de phase III selon les modalités suivantes : la metformine doit être instaurée à la dose de 500 mg une fois par jour. En fonction de la tolérance, la dose de metformine peut être augmentée jusqu'à 500 mg deux fois par jour, puis jusqu'à 500 mg au petit-déjeuner et 1 000 mg au dîner, suivi par une augmentation supplémentaire jusqu'à 1 000 mg deux fois par jour le cas échéant (voir section 4.3).

³ Comme cela a été recommandé dans l'étude clinique de phase III, l'insuline peut être utilisée pendant 12 jours jusqu'à résolution de l'hyperglycémie. Cependant, cela peut ne pas être nécessaire dans la majorité des cas d'hyperglycémie induite par l'alpelisib, étant donnée la demi-vie courte de l'alpelisib et du fait que la glycémie devrait se normaliser après l'interruption de l'Alpelisib.

Rash

L'administration orale d'antihistaminiques peut être envisagée à titre préventif, au moment de l'initiation du traitement par Alpelisib. En fonction de la gravité du rash, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter l'administration de Alpelisib comme cela est décrit dans le Tableau 3 (voir section 4.7).

Tableau 3 Modifications de dose et prise en charge en cas de rash¹

Grade	Recommandations
Tous grades	Une consultation avec un dermatologue doit toujours être envisagée.
Grade 1 (< 10 % de la surface corporelle [SC] présentant une toxicité cutanée active)	Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer un traitement à base de corticoïdes topiques. Envisager l'ajout d'un traitement antihistaminique par voie orale pour la prise en charge des symptômes.
Grade 2 (10 à 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active)	Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier une corticothérapie topique ou un traitement antihistaminique par voie orale. Envisager une corticothérapie par voie orale à faible dose.
Grade 3 (c'est-à-dire, rash grave ne répondant pas au traitement médical) (> 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active)	Interrompre Alpelisib jusqu'à ce que le rash soit de grade ≤1. Instaurer ou intensifier une corticothérapie topique/par voie orale ou un traitement antihistaminique. Après une amélioration jusqu'à un grade ≤1, reprendre le traitement par Alpelisib au même niveau posologique en cas de première occurrence de rash, et au palier de dose immédiatement inférieur en cas de deuxième occurrence.
Grade 4 (c'est-à-dire, affections cutanées graves bulleuses, avec vésicules ou exfoliantes) (quel que soit le % de SC associée à une surinfection étendue, indiquée à une antibiothérapie intraveineuse ; engageant le pronostic vital)	Arrêter définitivement le traitement par Alpelisib.
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE (version 5.0)	

Autres toxicités

Tableau 4 Modifications de doses et prise en charge des autres toxicités (à l'exclusion de l'hyperglycémie et de rash)¹

Grade	Recommandations
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement de la posologie de l'Alpelisib n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical et une surveillance appropriés en fonction des indications cliniques ^{2, 3}
Grade 3	Interrompre Alpelisib jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement par Alpelisib au palier de dose immédiatement inférieur. ²
Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par Alpelisib. ³
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE (version 5.0)	
² En cas de pancréatite de grades 2 et 3, interrompre Alpelisib jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre au palier de dose immédiatement inférieur. Une seule réduction de dose est autorisée. Si la toxicité récidive, interrompre définitivement le traitement par Alpelisib.	
³ En cas de diarrhée de grade 2, interrompre Alpelisib jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre à la même dose. En cas de diarrhée de grade 4, interrompre Alpelisib jusqu'à une récupération à un grade ≤ 1, et reprendre au palier de dose immédiatement inférieur.	

Veuillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit du fulvestrant pour les recommandations concernant les adaptations posologiques en cas de toxicités et les autres informations concernant la sécurité d'emploi.

Adultes

La sécurité et l'efficacité de l'alpelisib sont en cours d'évaluation en oncologie. La posologie étudiée dans les études de Phase III chez les patients adultes atteints d'un cancer est de 300 mg par jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population des études cliniques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir section 5.2). Il est recommandé d'utiliser avec prudence l'Alpelisib chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, car l'Alpelisib n'a pas été administré chez cette population de patients.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une étude sur chez des sujets sans cancer présentant une altération de la fonction hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (stade Child-Pugh A, B ou C respectivement) (voir section 5.2).

Veillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit du fulvestrant pour les modifications posologiques en cas d'insuffisance hépatique.

Enfants

Il n'existe que des données très limitées sur la sécurité et l'efficacité de l'alpelisib chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans une indication différente de celle du cancer du sein.

Patients âgés

Aucun ajustement du schéma posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir section 5.1).

Mode d'administration

Les comprimés d'alpelisib doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, croqués ou coupés avant d'être avalés.

Les comprimés cassés, craquelés ou paraissant abîmés ne doivent pas être utilisés.

4.2. Contre-indications

Hypersensibilité à l'alpelisib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.3. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperglycémie induite par l'alpelisib

Une hyperglycémie a été rapportée chez 64,8 % des patients traités par Alpelisib au cours de l'étude clinique de phase III. Une hyperglycémie de grade 2 (GAJ 160-250 mg/dl), 3 (GAJ > 250-500 mg/dl) ou 4 (GAJ > 500 mg/dl) a été rapportée respectivement chez 15,8 %, 33,1 % et 3,9 % des patients au cours de l'étude clinique de phase III. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes d'hyperglycémie (c'est-à-dire, soif excessive, mictions plus fréquentes et plus abondantes qu'à l'accoutumée, augmentation de l'appétit avec perte de poids).

Au cours de l'étude clinique de phase III, sur la base des valeurs initiales de la GAJ et de l'HbA1c, 56 % des patients étaient considérés comme prédiabétiques (GAJ > 100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] et/ou HbA1c 5,7-6,4 %) et 4,2 % des patients étaient considérés comme diabétiques (GAJ ≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/l] et/ou HbA1c ≥ 6,5 %). Selon les antécédents médicaux rapportés au cours de l'étude clinique de phase III, aucun patient ne présentait un diabète sucré de type 1. Parmi les patients prédiabétiques à l'inclusion, 74,2 % ont présenté une hyperglycémie (de tout grade) lorsqu'ils ont été traités par Alpelisib. Parmi les patients présentant une hyperglycémie de grade ≥2 (GAJ ≥ 160 mg/dl), le délai médian avant la première occurrence a été de 15 jours (intervalle : 5 jours à 517 jours) (sur la base des analyses biologiques). La durée médiane avant une hyperglycémie de grade 2 ou supérieur (sur la base des analyses biologiques) a été de 10 jours (IC à 95 % : 8 à 13 jours).

Au cours de l'étude clinique de phase III, chez les patients présentant une hyperglycémie, 163 patients sur

187 (87,2 %) ont été pris en charge par des antidiabétiques et 142 patients sur 187 (75,9 %) ont indiqué l'utilisation de metformine en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques. La dose maximale de metformine recommandée au cours de l'étude clinique de phase III a été de 2 000 mg/jour. Chez les patients présentant une hyperglycémie de grade ≥ 2 , le délai médian avant une amélioration d'au moins un grade par rapport au premier événement a été de huit jours (IC à 95 % : 8 à 10 jours). Chez tous les patients présentant une GAJ élevée ayant poursuivi le traitement par le fulvestrant après l'interruption de Alpelisib, les niveaux de la GAJ sont revenus aux niveaux initiaux (normaux).

Dans l'étude clinique de phase III, les patients présentant des antécédents de diabète sucré ont augmenté l'utilisation des antidiabétiques pendant le traitement par Alpelisib ; par conséquent, ces patients requièrent une surveillance et éventuellement une intensification du traitement antidiabétique. Les patients présentant un mauvais contrôle glycémique peuvent être exposés à un risque supérieur de développer une hyperglycémie sévère et ses complications associées.

En fonction de la sévérité de l'hyperglycémie, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter le traitement par Alpelisib conformément aux recommandations du Tableau 2 (voir section 4.1).

Hypersensibilité (incluant les réactions anaphylactiques)

Des réactions graves d'hypersensibilité (dont des réactions et des chocs anaphylactiques) se manifestant par des symptômes incluant mais n'étant pas limités à une dyspnée, des bouffées vasomotrices, un rash, une fièvre ou une tachycardie ont été rapportées chez des patients traités par l'alpelisib au cours des études cliniques. L'hypersensibilité a généralement été rapportée lors des premiers cycles d'initiation du traitement (cycles 1-2). L'alpelisib doit être définitivement arrêté en cas d'apparition d'une réaction anaphylactique et l'alpelisib ne doit pas être réadministré chez ces patients. Un traitement approprié doit être rapidement initié.

Réactions cutanées graves

Des cas de réactions cutanées graves incluant un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et un érythème polymorphe (EP) ont été rapportés chez des patients traités par l'Alpelisib dans les études cliniques. Au cours de l'étude de phase III, des cas de SSJ et d'EP ont été rapportés respectivement chez 1 (0,4 %) et 3 (1,1 %) patients. Le traitement par l'alpelisib ne doit pas être initié chez les patients ayant des antécédents de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythème polymorphe ou de nécrolyse épidermique toxique (NET).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées graves (par exemple des signes avant-coureurs tels qu'une fièvre, des symptômes de type grippal, des lésions au niveau des muqueuses ou un rash progressif), et être étroitement surveillés. En cas d'apparition de symptômes ou de signes de réactions cutanées graves faisant suspecter un syndrome de Stevens-Johnson ou un érythème polymorphe, l'alpelisib doit être interrompu jusqu'à ce que l'étiologie de la réaction cutanée ait été déterminée. Une consultation avec un dermatologue est recommandée. En cas de confirmation de SSJ, de NET ou d'EP, l'Alpelisib doit être arrêté définitivement. L'alpelisib ne doit pas être réadministré chez les patients ayant déjà présenté une réaction cutanée grave. Si un SSJ, une NET ou un EP ne sont pas confirmés il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, de réduire la posologie ou d'arrêter définitivement le traitement selon les recommandations du Tableau 3 (voir section 4.1).

Pneumopathie/pneumopathie interstitielle non infectieuses

Des cas de pneumopathies non infectieuses, notamment des cas graves de pneumopathie/pneumopathie interstitielle aiguës, ont été rapportés chez les patients traités avec l'alpelisib au cours des études cliniques.

Tous les patients doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement par alpelisib. Les patients doivent être informés de signaler immédiatement toute apparition ou aggravation d'un symptôme respiratoire. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires, ou en cas de suspicion de pneumopathie, le traitement par l'alpelisib devra être immédiatement interrompu et un examen approprié du patient devra être effectué. Un diagnostic de pneumopathie non infectieuse devra être envisagé chez les patients présentant des signes et des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'une hypoxie, une toux, une dyspnée ou des infiltrats interstitiels visibles sur les examens radiologiques et pour lesquels les causes infectieuses, néoplasiques ou autres ont été exclues au moyen d'investigations appropriées. L'Alpelisib doit être arrêté définitivement chez tous les patients présentant une confirmation de pneumopathie interstitielle.

4.4. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'élimination de l'alpelisib s'effectue principalement par hydrolyse non hépatique (45 %), par la médiation de différentes enzymes (estérases, amidases, cholinestérase), ainsi que par excrétion par voie hépatobiliaire et sécrétion intestinale (40 %). La contribution du CYP3A4 au métabolisme global et à la clairance de l'Alpelisib s'est avérée être faible chez l'homme ($\leq 15\%$), par conséquent l'alpelisib peut être administré sans ajustement posologique de manière concomitante à des produits inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4.

Médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de l'Alpelisib avec des inhibiteurs de la BCRP (par exemple, eltrombopag, lapatinib, pantoprazole). Cependant, en l'absence de données cliniques, il est recommandé d'être prudent. *In vitro*, l'alpelisib est un substrat sensible de la BCRP, qui est principalement exprimée dans le foie et l'intestin, et au niveau de la barrière hémato-méningée. La BCRP participe à l'excrétion hépatobiliaire et à la sécrétion intestinale de l'alpelisib ; par conséquent une inhibition de la BCRP dans le foie et dans l'intestin au cours de l'élimination peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique à l'alpelisib.

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par l'Alpelisib

Substrats du CYP3A4

Aucun ajustement posologique nécessaire en cas d'administration concomitante de l'Alpelisib avec des substrats de CYP3A4 (par exemple, évérolimus, midazolam).

Il est recommandé de prendre des précautions lorsque l'Alpelisib est utilisé en association avec des substrats du CYP3A4, qui peuvent également présenter un effet inducteur ou inhibiteur du CYP3A4 dépendant du temps susceptible d'affecter leur propre métabolisme (rifampicine, ribociclib, encorafénib). Des modèles pharmacocinétiques physiologiques ont montré que les expositions systémiques à ces auto-inhibiteurs et auto-inducteurs du CYP3A4 peuvent être respectivement diminuées et augmentées lorsque l'Alpelisib est administré en même temps.

Substrats du CYP2C9 présentant un indice thérapeutique étroit

Sur la base de données simulées, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'Alpelisib est administré de manière concomitante à des substrats du CYP2C9 présentant une marge thérapeutique étroite (par exemple, warfarine). Cependant, en l'absence de données cliniques, il convient d'être prudent. *In vitro*, des évaluations ont indiqué que l'activité pharmacologique pouvait être réduite, par les effets inducteurs de l'alpelisib sur le CYP2C9. Des données de modèles pharmacocinétiques physiologiques sur la warfarine, un substrat sensible du CYP2C9, après administration concomitante de l'alpelisib (300 mg une fois par jour pendant 20 jours), ont montré que l'alpelisib ne présentait pas ou peu d'effet inducteur du CYP2C9.

Substrats sensibles du CYP2B6 avec une marge indice thérapeutique étroite

Les substrats sensibles du CYP2B6 (par exemple, bupropion) ou les substrats du CYP2B6 présentant une fenêtre thérapeutique étroite doivent être utilisés avec précaution en association avec Alpelisib, dans la mesure où Alpelisib peut réduire l'activité clinique de ces médicaments. Une évaluation mécanique statique effectuée avec des substrats sensibles du CYP2B6, notamment le bupropion, a montré qu'une réduction de l'exposition pouvant atteindre un facteur trois peut être attendue en cas d'administration concomitante de l'alpelisib. Sur la base de l'évaluation *in vitro*, aucune étude clinique n'a été réalisée.

Interactions avec les aliments

L'alpelisib doit être pris immédiatement après un repas, approximativement à la même heure chaque jour. Chez les sujets sains, l'administration concomitante d'alpelisib avec des aliments a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de l'alpelisib de 77 % (voir sections 4.1 et 5.2).

Contraceptifs hormonaux

Il n'a actuellement pas été déterminé si l'alpelisib pouvait réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux.

4.5. Fertilité, grossesse et allaitement

Hommes et femmes en âge de procréer/ contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que les études chez l'animal et que le mécanisme d'action ont montré que l'Alpelisib pouvait être dangereux pour le fœtus en développement. Il est recommandé aux femmes sexuellement actives en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace (méthodes dont le taux de grossesse est inférieur à 1%) pendant la durée du traitement par l'Alpelisib et pendant au moins 4 jours après l'arrêt du traitement. Il n'est actuellement pas été déterminé si l'Alpelisib pouvait réduire l'efficacité de contraceptifs hormonaux oraux.

Il est recommandé aux patients hommes dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de tomber enceinte d'utiliser un préservatif durant les relations sexuelles pendant la durée du traitement par Alpelisib et pendant au moins 4 jours après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Sur la base de données disponibles chez l'animal et de son mécanisme d'action, l'Alpelisib peut entraîner une toxicité chez le fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

L'absence d'une grossesse doit être vérifiée chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement par l'Alpelisib. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte.

Le traitement ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne soit supérieur au risque pour le fœtus. La patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus si l'Alpelisib est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par l'Alpelisib.

Allaitement

Le passage de l'alpelisib dans le lait maternel chez l'homme ou chez l'animal n'est pas connu. Il n'y a pas de données sur les effets de l'alpelisib chez les nouveau-nés ou les nourrissons allaités ou sur la production de lait maternel. Au vu des effets indésirables potentiels de l'alpelisib chez les nourrissons allaités, il est recommandé que les femmes prenant de l'alpelisib n'allaitent pas pendant la durée du traitement et au moins 4 jours après la fin du traitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets de l'alpelisib sur la fertilité.

Sur la base des études de toxicité répétée chez les animaux, l'alpelisib peut diminuer la fertilité chez les mâles et les femelles en âge de procréer, à des doses d'environ 2,8 fois l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour (sur la base de l'ASC).

4.6. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'Alpelisib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de se montrer prudents pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines s'ils présentent une fatigue au cours de traitement par l'Alpelisib.

4.7. Effets indésirables

L'évaluation globale de la sécurité de l'Alpelisib est basée sur les données d'une étude clinique de phase III menée chez 572 patients (571 femmes ménopausées et un homme), ayant été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit l'Alpelisib plus le fulvestrant ou un placebo plus le fulvestrant. 284 patients ont reçu Alpelisib à la dose initiale recommandée de 300 mg, en association avec le fulvestrant, appliquant le schéma thérapeutique proposé.

La durée médiane d'exposition à Alpelisib associé au fulvestrant a été de 8,2 mois, 59,2 % des patients ayant été exposés pendant plus de six mois.

Des réductions de la dose de Alpelisib dues à des événements indésirables, quelle que soit la cause, ont été rapportés chez 57,7 % des patients traités par associé au fulvestrant, et chez 4,5 % des patients recevant le placebo associé au fulvestrant. Des arrêts définitifs de traitement par Alpelisib et/ou fulvestrant dues à des événements indésirables ont été rapportés chez 25 % des patients par rapport à 4,5 % dans le bras placebo et/ou le fulvestrant. Les événements indésirables les plus fréquents entraînant une interruption du traitement par Alpelisib et/ou le fulvestrant ont été les suivants : hyperglycémie (6,3 %), rash (3,2 %), diarrhée (2,8 %) et fatigue (2,1 %).

Des décès sous traitement, quelle que soit la cause, ont été rapportés chez sept patients (2,5 %) traités par Alpelisib en association au fulvestrant, contre 12 patients (4,2 %) traités par placebo et le fulvestrant. Chez les patients traités par Alpelisib en association au fulvestrant, la progression de la maladie (5 patients,

1,8 %) a été la cause la plus fréquente de décès ; les causes du décès chez les deux autres patients ont été un arrêt cardio-respiratoire et une deuxième affection maligne primitive, aucune des deux n'ayant été considérée comme liée au traitement par Alpelisib.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez les patients traités par Alpelisib en association au fulvestrant (rapportés à une fréquence > 20 % et pour lesquels la fréquence dans le bras avec Alpelisib en association au fulvestrant a été supérieure à la fréquence dans le bras du placebo et fulvestrant) étaient les suivants : hyperglycémie, diarrhée, rash, nausées, fatigue et asthénie, diminution de l'appétit, stomatite, vomissements et perte de poids.

Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (rapportés à une fréquence de plus de 2% et pour lesquels la fréquence dans le bras avec Alpelisib en association au fulvestrant a été supérieure à la fréquence dans le bras du placebo et fulvestrant) étaient les suivants : hyperglycémie, rash et rash maculopapuleux, fatigue, diarrhée, lipase augmentée, hypertension, hypokaliémie, anémie, perte de poids, gamma-glutamyltransférase augmentée, lymphopénie, nausée, stomatite, alanine aminotransférase augmentée et inflammation des muqueuses.

Liste tabulée des effets indésirables survenus lors des études cliniques

Les effets indésirables rapportés dans l'étude clinique de Phase III sont listés dans le tableau ci-dessous, et présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les EI sont classés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 5 Effets indésirables observés lors de l'étude clinique de phase III

Effet indésirable	Tout grade (%)		Grade 3/4 (%)
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires ¹	Très fréquent	29 (10,2)	2 (0,7)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	29 (10,2)	11 (3,9)
Lymphopénie	Fréquent	14 (4,9)	7 (2,5)
Thrombopénie	Fréquent	6 (2,1)	2 (0,7)
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité ²	Fréquent	10 (3,5)	2 (0,7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperglycémie	Très fréquent	184 (64,8)	105 (37,0)
Diminution de l'appétit	Très fréquent	101 (35,6)	2 (0,7)
Hypokaliémie	Fréquent	28 (9,9)	12 (4,2)
Hypocalcémie	Fréquent	12 (4,2)	3 (1,1)
Déshydratation	Fréquent	10 (3,5)	1 (0,4)
Acidocétose ³	Peu fréquent	2 (0,7)	2 (0,7)
Affections psychiatriques			
Insomnie	Fréquent	21 (7,4)	0
Affections du système nerveux			
Maux de tête	Très fréquent	51 (18,0)	2 (0,7)
Dysgeusie ⁴	Très fréquent	51 (18,0)	1 (0,4)
Affections oculaires			
Vision trouble	Fréquent	14 (4,9)	1 (0,4)
Sécheresse oculaire	Fréquent	10 (3,5)	0
Affections vasculaires			
Hypertension	Fréquent	24 (8,5)	13 (4,6)
Lymphœdème	Fréquent	15 (5,3)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie ⁵	Fréquent	5 (1,8)	1 (0,4)
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	164 (57,7)	19 (6,7)
Nausée	Très fréquent	127 (44,7)	7 (2,5)
Stomatite ⁶	Très fréquent	85 (29,9)	7 (2,5)
Vomissements	Très fréquent	77 (27,1)	2 (0,7)
Douleurs abdominales	Très fréquent	47 (16,5)	4 (1,4)

Dyspepsie	Très fréquent	32 (11,3)	0
Douleurs dentaires	Fréquent	12 (4,2)	1 (0,4)
Gingivite	Fréquent	10 (3,5)	1 (0,4)
Chéilite	Fréquent	8 (2,8)	0
Douleurs gingivales	Fréquent	8 (2,8)	0
Pancréatite	Peu fréquent	1 (0,4)	1 (0,4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash ⁷	Très fréquent	147 (51,8)	56 (19,7)
Alopécie	Très fréquent	56 (19,7)	0
Prurit	Très fréquent	52 (18,3)	2 (0,7)
Sécheresse cutanée ⁸	Très fréquent	51 (18,0)	1 (0,4)
Erythème ⁹	Fréquent	17 (6,0)	2 (0,7)
Dermatite ¹⁰	Fréquent	10 (3,5)	2 (0,7)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Fréquent	5 (1,8)	0
Érythème polymorphe	Fréquent	3 (1,1)	2 (0,7)
Syndrome de Stevens-Johnson	Peu fréquent	1 (0,4)	1 (0,4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Spasmes musculaires	Fréquent	19 (6,7)	0
Myalgie	Fréquent	19 (6,7)	1 (0,4)
Ostéonécrose de la mâchoire	Fréquent	12 (4,2)	4 (1,4)
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale aiguë	Fréquent	15 (5,3)	5 (1,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ¹¹	Très fréquent	120 (42,3)	15 (5,3)
Inflammation des muqueuses	Très fréquent	54 (19,0)	6 (2,1)
Œdème périphérique	Très fréquent	43 (15,1)	0
Pyrexie	Très fréquent	41 (14,4)	2 (0,7)
Sécheresse des muqueuses ¹²	Très fréquent	33 (11,6)	1 (0,4)
Œdème ¹³	Fréquent	17 (6,0)	0
Investigations			
Perte de poids	Très fréquent	76 (26,8)	11 (3,9)
Augmentation de la créatinine sanguine	Très fréquent	29 (10,2)	5 (1,8)
Augmentation de la gamma glutamyl-transférase	Fréquent	27 (9,5)	11 (3,9)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent	23 (8,1)	7 (2,5)
Augmentation de la lipase	Fréquent	18 (6,3)	14 (4,9)
Augmentation de l'hémoglobine glyquée	Fréquent	9 (3,2)	0
<p>¹ Infection des voies urinaires : inclut également un cas unique de sepsis urinaire.</p> <p>² Hypersensibilité : inclut également la dermatite allergique</p> <p>³ Acidocétose : inclut également l'acidocétose diabétique</p> <p>⁴ Dysgueusie : inclut également l'agueusie, l'hypogueusie</p> <p>⁵ Pneumopathie : inclut également la pneumopathie interstitielle</p> <p>⁶ Stomatite : inclut également l'aphte et l'ulcération buccale</p> <p>⁷ Rash : inclut également le rash maculopapuleux, le rash maculeux, le rash généralisé, le rash papuleux, le rash prurigineux</p> <p>⁸ Sécheresse cutanée : inclut également les fissures cutanées, la xérose, la xérodermie</p> <p>⁹ Érythème : inclut également l'érythème généralisé</p> <p>¹⁰ Dermatitis : inclut également la dermatite acnéiforme</p> <p>¹¹ Fatigue : inclut également l'asthénie</p> <p>¹² Sécheresse des muqueuses : inclut également la sécheresse buccale, la sécheresse vulvovaginale.</p> <p>¹³ Œdème : inclut également le gonflement du visage, l'œdème du visage, l'œdème des paupières</p>			

Description de certains effets indésirables et des recommandations thérapeutiques associées, le cas échéant

Hyperglycémie

Dans l'étude clinique de phase III, une hyperglycémie (GAJ > 160 mg/dl) a été rapportée chez 184 patients (64,8 %). L'hyperglycémie s'est résolue à un grade ≤ 1 (GAJ < 160 mg/dl) chez 166 des 187 patients (88,8 %). Des interruptions de traitement et des ajustements posologiques dus à des événements hyperglycémiques ont été rapportés respectivement chez 26,8 % et 28,9 % des patients dans le bras de l'Alpelisib en association au fulvestrant. Des événements hyperglycémiques ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par l'Alpelisib et/ou du fulvestrant ont été rapportés chez 19 patients (6,7 %).

Rash

Au cours de l'étude clinique de phase III, des événements à type de rash (y compris rash maculopapuleux, rash maculeux, rash généralisé, rash papuleux, rash prurigineux, dermatite et dermatite acnéiforme) ont été rapportés chez 153 patients (53,9 %). Un rash peut être accompagné d'un prurit et d'une sécheresse cutanée dans certains cas. Les cas de rash ont été principalement légers ou modérés (grade 1 ou 2) et ont répondu au traitement. Des rashes de grade 2 et 3 au maximum ont été rapportés respectivement chez 13,7 % et 20,1 % des patients. Aucun cas de rash de grade 4 n'a été rapporté. Chez les patients ayant présenté un rash de grade 2 ou 3, le délai médian d'apparition d'un rash a été de 12 jours (intervalle : 2 jours à 220 jours). Des interruptions de traitement et des ajustements posologiques dus à un rash ont été rapportés respectivement chez 21,8 % et 9,2 % des patients dans le bras Alpelisib en association au fulvestrant.

Un traitement topique par des corticostéroïdes doit être instauré lors des premiers signes de rash, et des corticoïdes oraux doivent être envisagés pour les rash modérés à sévères. En outre, des antihistaminiques sont recommandés pour prendre en charge les symptômes de rash. Dans l'étude de phase III, chez les patients ayant développé un rash, 73,9 % (113/153) ont indiqué avoir utilisé au moins un corticoïde topique et 67,3 % (106/153) au moins un antihistaminique oral. Des corticoïdes systémiques ont été administrés pour des événements de type rash chez 23 % des patients (66/284). Parmi les patients ayant reçu des corticoïdes systémiques, 55 % (36/66) ont reçu des corticoïdes oraux pour le traitement d'un rash. Au moins un événement de type rash s'est résolu chez la majorité des patients (92 %, 141/153). Le traitement par Alpelisib et/ou le fulvestrant a été définitivement arrêté à la suite d'événements de type rash chez 12 patients (4,2 %).

Un sous-groupe des 86 patients a reçu un traitement contre un rash, y compris des antihistaminiques, avant la survenue du rash. Chez ces patients, un rash a été rapportée moins fréquemment que dans la population générale, pour tous les grades de rash (26,7 % vs 53,9 %), les rashes de grade 3 (11,6 % vs 20,1 %) et les rash entraînant un arrêt définitif de Alpelisib (3,5 % vs 4,2 %). Par conséquent, des antihistaminiques peuvent être administrés à titre prophylactique, au moment de l'instauration du traitement par Alpelisib. En fonction de la sévérité du rash, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, de réduire la posologie ou d'arrêter définitivement le traitement par Alpelisib selon les indications du Tableau 3 (voir section 4.2).

Toxicité gastro-intestinale (nausées, diarrhées, vomissements)

Dans l'étude de phase III, des cas de diarrhées, de nausées et de vomissements ont été rapportés respectivement chez 57,7 %, 44,7 % et 27,1 % des patients (voir Tableau 5), et ont entraîné l'interruption de Alpelisib et/ou du fulvestrant chez respectivement 8 (2,8 %), 5 (1,8 %) et 3 (1,1 %) patients.

Des événements à type de diarrhée de grade 2 et 3 maximum ont été rapportés chez respectivement 18,3 % et 6,7 % des patients. Aucun cas de diarrhée de grade 4 n'a été rapporté au cours de l'étude clinique de phase III. Chez les patients ayant présenté une diarrhée de grade ≥ 2, le délai médian d'apparition était de 46 jours (intervalle : 1 jour à 442 jours).

Des diarrhées sévères avec des conséquences cliniques, notamment une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportées au cours du traitement par Alpelisib, et se sont résolues avec une intervention appropriée (voir Tableau 5). Les patients doivent être pris en charge selon les normes locales des soins médicaux, qui incluent notamment une surveillance électrolytique, l'administration d'antiémétiques et d'anti-diarrhéiques et/ou rééquilibration hydroélectrolytique, selon les indications cliniques. Au cours de l'étude clinique de phase III, des antiémétiques (par exemple, ondansétron) et des anti-diarrhéiques (par exemple, lopéramide) ont été utilisés chez 27/149 patients (18,1 %) et 104/164 patients (63,4 %) pour la prise en charge des symptômes.

Ostéonécrose de la mâchoire

Dans l'étude clinique de phase III, une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez 4,2 % des patients (12/284) dans le bras de l'Alpelisib en association au fulvestrant, par rapport à 1,4 % des patients (4/287) dans le bras placebo plus fulvestrant. Tous les patients ayant présenté une ostéonécrose de la mâchoire ont également été exposés précédemment ou en même temps à des bisphosphonates (par exemple, acide zolédronique). Par conséquent, chez les patients recevant Alpelisib et des bisphosphonates, une augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire ne peut pas être exclue.

Anomalies biologiques

Chez les patients traités par l'Alpelisib en association au fulvestrant au cours de l'étude clinique de phase III, les proportions de patients ayant présenté une anomalie biologique sanguine (dont la fréquence dans le bras de l'Alpelisib en association au fulvestrant a été supérieure à la fréquence du bras placebo plus fulvestrant de > 5 %) ont été les suivantes : 78,5 % pour une augmentation de la glycémie, 66,9 % pour une augmentation de la créatinine, 52,1 % pour une augmentation de la gamma glutamyl-transférase, 51,8 % pour une diminution des lymphocytes, 43,7 % pour une augmentation de l'alanine aminotransférase, 41,5 % pour une diminution de l'hémoglobine, 41,9 % pour une augmentation de la lipase, 26,8 % pour une diminution du calcium corrigé, 25,7 % pour une diminution de la glycémie, 21,1 % pour une augmentation du temps de céphaline activé, 13,7 % pour une diminution du potassium, 13,7 % pour une diminution de la numération plaquettaire, 13,7 % pour une diminution de l'albumine et 10,9 % pour une diminution du magnésium.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des informations.

4.8. Surdosage

L'expérience d'un surdosage avec Alpelisib est limitée au cours des études cliniques. Dans les études cliniques, l'Alpelisib a été administré à des doses allant jusqu'à 450 mg une fois par jour. Des surdosages accidentels avec l'Alpelisib ont été rapportés dans les études cliniques. Les effets indésirables associés au surdosage ont été ceux attendus au vu du profil connu de sécurité de l'Alpelisib et ont inclus une hyperglycémie, des nausées, une asthénie et une éruption cutanée.

Des mesures générales symptomatiques doivent être instaurées dans tous les cas de surdosage où cela est rendu nécessaire par les symptômes observés chez le patient et à la discrétion du médecin traitant.

Il n'existe aucun antidote connu pour l'Alpelisib.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K α) de classe I appartenant à la classe de composés 2-aminothiazolés. Les lipides kinases PI3K de classe I sont des éléments importants de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Des mutations gain de fonction du gène codant pour la sous-unité catalytique α de PI3K (PIK3CA) ont entraîné l'activation de PI3K α , se manifestant par une augmentation de l'activité des lipides kinases, une activation indépendante des facteurs de croissance de la signalisation par AKT, une transformation cellulaire et la formation de tumeurs dans une large variété de modèles précliniques.

In vitro, le traitement par l'alpelisib a fortement inhibé la phosphorylation d'AKT, la cible de PI3K en aval, ainsi que de ses différents effecteurs en aval dans les cellules de cancer du sein, et a montré une sélectivité pour les lignées cellulaires hébergeant une mutation de PIK3CA.

In vivo, l'alpelisib a montré une bonne tolérance, ainsi qu'une inhibition dépendante de la dose et du temps de la voie PIK3/AKT et une inhibition de la croissance tumorale dépendante de la dose dans des modèles de xénogreffes tumorales significatifs, notamment des modèles de cancer du sein.

Il a été montré que l'inhibition de PI3K par l'alpelisib induisait une augmentation de la transcription des récepteurs des œstrogènes (ER) dans les cellules de cancer du sein, sensibilisant ainsi ces cellules à l'inhibition des ER avec un traitement par le fulvestrant. L'association de l'alpelisib et du fulvestrant a montré une activité antitumorale supérieure à chaque traitement administré seul dans des modèles de xénogreffes dérivés de lignées de cellules de cancer du sein ER+, avec mutation de PI3KCA (MCF-7 et KPL1).

Effets pharmacodynamiques

Dans des essais biochimiques, l'alpelisib a inhibé la PI3K α de type sauvage (CI_{50} = 4,6 nmol/l) et ses deux mutations somatiques les plus fréquentes (H1047R, E545K) (CI_{50} \approx 4 nmol/l) de manière plus puissante que les isoformes PI3K δ (CI_{50} = 290 nmol/l) et PI3K γ (CI_{50} = 250 nmol/l) et a montré une activité significativement réduite contre PI3K β (CI_{50} = 1 156 nmol/l).

La puissance et la sélectivité de l'alpelisib ont été confirmés au niveau cellulaire dans des lignées de cellules tumorales mécanistes et significatives.

Électrophysiologie cardiaque

Des triples ECG en série ont été effectués après une dose unique et à l'état d'équilibre afin d'évaluer l'effet de l'alpelisib sur l'intervalle QTcF chez des patients présentant un cancer avancé. Une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique a inclus au total 134 patients traités par l'alpelisib à des doses comprises entre 30 et 450 mg.

L'analyse a montré l'absence d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTvF à la dose recommandée de 300 mg, avec ou sans fulvestrant. Le changement moyen estimé par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QTcF a été inférieur à 10 ms (7,2 ms ; IC à 90 % : 5,62 à 8,83) à la moyenne géométrique moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre (2 900 ng/ml), après l'administration de l'agent unique à la dose recommandée de 300 mg.

Efficacité et sécurité cliniques

Les données d'efficacité et de sécurité cliniques sont en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du médicament. Les informations ci-dessous seront sujettes à modification. L'Alpelisib a été évalué au cours d'une étude pivot de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo en association avec le fulvestrant chez des femmes ménopausées et des hommes, atteint d'un cancer du sein métastatique, RH+, HER2-, dont la maladie a progressé ou récidivé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase (avec ou sans association avec des inhibiteurs de CDK4/6).

Au total, 572 patients ont été inclus dans deux cohortes, une cohorte présentant un cancer du sein avec mutation de PIK3CA et une cohorte sans mutation PIK3CA. Le statut de la mutation de PIK3CA a été déterminé par des tests réalisés spécifiquement au cours de l'étude clinique. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit Alpelisib 300 mg associé au fulvestrant soit un placebo associé au fulvestrant selon un ratio 1:1. La randomisation a été stratifiée en fonction de la présence de métastases pulmonaires et/ou hépatiques et d'un traitement antérieur par inhibiteurs du CDK4/6.

Dans la cohorte des patients présentant une mutation PIK3CA, 169 patients ont été randomisés pour recevoir Alpelisib en association avec le fulvestrant et 172 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo en association avec le fulvestrant. Dans cette cohorte, 170 patients (49,9 %) présentaient des métastases hépatiques/pulmonaires et 20 patients (5,9 %) avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du CDK4/6.

Dans la cohorte des patients sans mutation PIK3CA, 115 patients ont été randomisés pour recevoir Alpelisib en association avec le fulvestrant et 116 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo en association avec le fulvestrant. Dans cette cohorte, 112 patients (48,5 %) avaient des métastases hépatiques/pulmonaires et 15 patients (6,5 %) avaient reçu traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6.

Dans la cohorte des patients présentant une mutation PIK3CA, 97,7 % des patients avaient reçu un traitement hormonal antérieur. Pour 47,8 % des patients, la dernière ligne de traitement hormonal avait été reçue au stade métastatique, et pour 51,9 % des patients comme traitement adjuvant. D'une manière générale, 85,6 % des patients ont été considérés comme présentant une maladie hormonorésistante ; une

résistance hormonale primaire a été observée chez 13,2 % des patients et une résistance hormonale secondaire chez 72,4 % des patients.

Dans les deux cohortes de patients (avec ou sans mutation PIK3CA), les caractéristiques démographiques et de la pathologie à l'inclusion, l'indice de performance ECOG, la localisation tumorale et les traitements antinéoplasiques antérieurs étaient bien équilibrés entre les bras de l'étude.

Au cours de la phase de traitement randomisé, Alpelisib 300 mg ou le placebo correspondant à Alpelisib a été administré par voie orale une fois par jour en continu. Le fulvestrant 500 mg a été administré par voie intramusculaire les jours 1 et 15 du cycle 1, puis le jour 1 des cycles de 28 jours au cours de la phase de traitement (administration \pm 3 jours).

Le passage des patients des bras placebo aux bras comprenant Alpelisib n'a pas été autorisé au cours de l'étude ou après progression de la maladie.

Le critère primaire de l'étude était la survie sans progression (SSP) selon les critères d'évaluation RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), basés sur l'évaluation par l'investigateur, chez des patients présentant un cancer du sein métastatique avec mutation PIK3CA. Le critère secondaire clé a été la survie globale (SG) des patients présentant une mutation PIK3CA.

Les autres critères secondaires ont été les suivants : SSP pour les patients sans mutation PIK3CA, survie globale pour les patients sans mutation PIK3CA, taux de réponse objective (TRO) et taux de bénéfice clinique (TBC) dans les cohortes de patients porteurs de la mutation PIK3CA.

Cohorte avec mutation du gène PIK3CA

Les patients inclus avec une mutation du gène PIK3CA avaient un âge médian de 63 ans (intervalle : 25 à 92 ans). 44,9 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et \leq 85 ans. Les patients inclus étaient de type caucasiens (66,3 %), asiatiques (21,7 %) et noirs ou afro-américains (1,2 %).

La durée moyenne du suivi dans la cohorte porteuse d'une mutation PIK3CA a été de 20 mois.

Les résultats d'efficacité dans la cohorte avec mutation PIK3CA ont démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients recevant l'Alpelisib en association au fulvestrant, par rapport aux patients recevant le placebo en association au fulvestrant (risque relatif [RR] = 0,65, IC à 95 % : 0,50 à 0,85, valeur de p avec un test du logrank stratifié unilatéral = 0,00065), avec une réduction estimée de 35 % du risque de progression de la maladie ou de décès. Les résultats d'efficacité de l'étude sont récapitulés dans le Tableau 6 et la Figure 1.

Les résultats du critère principal pour la SSP de la cohorte porteuse d'une mutation PIK3CA ont été confirmés par des résultats concordants provenant d'une évaluation de cette cohorte effectuée par un Comité de Revue indépendant à l'aveugle (CRIA), qui a inclus un sous-ensemble sélectionné au hasard de 50 % des patients randomisés (RR = 0,48 ; IC à 95 % : 0,32 à 0,71). Voir Tableau 6 et Figure 2 pour plus d'informations.

Les analyses de la SSP dans les sous-groupes stratifiés à la randomisation ont démontré un effet du traitement homogène et généralement constant selon l'évaluation de l'investigateur, indépendamment d'un traitement antérieur par des inhibiteurs du CDK4/6 et de la présence ou l'absence de métastases pulmonaires/hépatiques, bien que le nombre de patients ayant reçu un traitement antérieur par des inhibiteurs de CDK4/6 ait été limité.

- Malgré la limitation du nombre de patients pour l'analyse du sous-groupe ayant reçu un traitement antérieur par les inhibiteurs du CDK4/6, le risque relatif (IC à 95 %) a été de 0,48 (0,17 ; 1,36).
- Dans le sous-groupe des patients présentant des métastases pulmonaires/hépatiques, le risque relatif (IC à 95 %) a été de 0,62 (0,44 ; 0,89).

Au moment de l'analyse finale de la SSP, la survie globale n'était pas mature, avec 92 des 178 décès pour l'analyse finale rapportés, correspondant à une fraction d'information de 51,7 %. Le seuil d'arrêt présépcifié de O'Brien-Fleming n'avait pas été dépassé lors de la première analyse intermédiaire de l'OS.

Le traitement par l'Alpelisib en association au fulvestrant a été associé à une amélioration marquée du TRO et du TBC par rapport au placebo en association avec le fulvestrant. Le TRO était de 26,6 % (IC à 95 % : 20,1 ; 34,0) dans le bras de l'Alpelisib en association au fulvestrant et 12,8 % (IC à 95 % : 8,2 ; 18,7) dans le bras placebo en association au fulvestrant (p = 0,0006). Le TBC était de 61,5 % (IC à 95 % : 53,8 ; 68,9) dans le bras de l'association de l'Alpelisib au fulvestrant et 45,3 % (IC à 95 % : 37,8 ; 53,1) dans le bras placebo plus fulvestrant (p = 0,002). Voir tableau 7 pour plus d'informations.

Pour les patients présentant une maladie mesurable à l'inclusion, le TRO était de 35,7 % (IC à 95 % : 27,4 ; 44,7) dans le bras Alpelisib en association au fulvestrant et de 16,2% (IC à 95 % : 10,4 ; 23,5) dans le bras placebo en association au fulvestrant ($p = 0,0002$). Le TBC était de 57,1 % (IC à 95 % : 48,0 ; 65,9) dans le bras Alpelisib en association au fulvestrant et 44,1% (IC à 95 % : 35,6 ; 52,9) dans le bras placebo en association au fulvestrant ($p = 0,02$).

Les analyses de la SSP des sous-groupes ont également démontré un effet du traitement globalement homogène et généralement constant dans tous les sous-groupes démographiques principaux et d'autres sous-groupes pronostiques.

Les résultats concernant l'état de santé général/la qualité de vie (QdV) ont été similaires entre le bras Alpelisib en association au fulvestrant et le bras placebo en association au fulvestrant. Le délai avant une détérioration (DD) de l'état de santé général selon le questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30, a été défini comme la période entre le début de l'étude et la première survenue d'une aggravation ≥ 10 points de l'état de santé général (score du questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30), par rapport aux valeurs initiales, sans amélioration ultérieure au-dessus de ce seuil observée au cours de la période de traitement ni décès toutes causes confondues. L'ajout de Alpelisib au fulvestrant n'a entraîné aucune différence significative pour le DD, mesuré par le score du questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30, en comparaison au placebo en association au fulvestrant (RR = 1,03 [0,72 ; 1,48]).

Cohorte sans mutation du gène PIK3CA

Les critères de preuve de concept visant à conclure sur un bénéfice thérapeutique de l'Alpelisib associé au fulvestrant concernant la SSP chez les sujets de la cohorte ne présentant pas la mutation de PIK3CA n'ont pas été atteints (RR = 0,85 ; IC à 95 % : 0,58 ; 1,25) (voir section 4.2).

Tableau 6 Étude clinique C2301 – Résumé des résultats d'efficacité basés sur les critères RECIST (cohorte avec présence de la mutation de PIK3CA)

	Alpelisib fulvestrant (n = 169)	+ Placebo fulvestrant (n = 172)	Risque relatif (HR)	valeur de p ^a
Survie sans progression (PFS^a) médiane (mois, IC à 95 %)				
Évaluation radiologique de l'investigateur				
Cohorte avec mutation de PIK3CA (N = 341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)	0,65 (0,50 - 0,85)	0,00065
Évaluation du Comité de Revue indépendant à l'aveugle *				
Cohorte avec mutation de PIK3CA (N = 173)	11,1 7,3-16,8	3,7 2,1-5,6	0,48 (0,32 - 0,71)	N/A
IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients ; N/A = Non applicable				
^a La valeur de p est obtenue à partir d'un test du logrank stratifié unilatéral.				
* Basée sur une approche utilisant un audit sur 50 % des patients				

Tableau 7 Étude clinique C2301 – Résultats d'efficacité (TGO, TBC) basés sur l'évaluation de l'investigateur (cohorte avec mutation de PIK3CA)

	Alpelisib + fulvestrant (%, IC à 95 %)	Placebo fulvestrant (%, IC à 95 %)	+ valeur de p ^c
Ensemble d'analyse intégral	N = 169	N = 172	

Taux de réponse objective ^a	26,6 (20,1-34,0)	12,8 (8,2 -18,7)	0,0006
Taux de bénéfice clinique ^b	61,5 (53,8-68,9)	45,3 (37,8 -53.1)	0,002
Patients présentant une maladie mesurable	N = 126	N = 136	
Taux de réponse objective ^a	35,7 (27,4 - 44,7)	16,2 (10,4 - 23,5)	0,0002
Taux de bénéfice clinique ^b	57,1 (48,0 - 65,9)	44,1 (35,6 - 52,9)	0,02

^a TRO = proportion de sujets présentant une réponse complète ou une réponse partielle confirmée
^b TBC = proportion de sujets présentant une réponse complète ou une réponse partielle confirmée ; ou une maladie stable ou une réponse non complète/une maladie non progressive pendant ≥ 24 semaines
^c Les valeurs de p sont basées sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans la cohorte avec mutation de PIK3CA selon l'évaluation de l'investigateur local

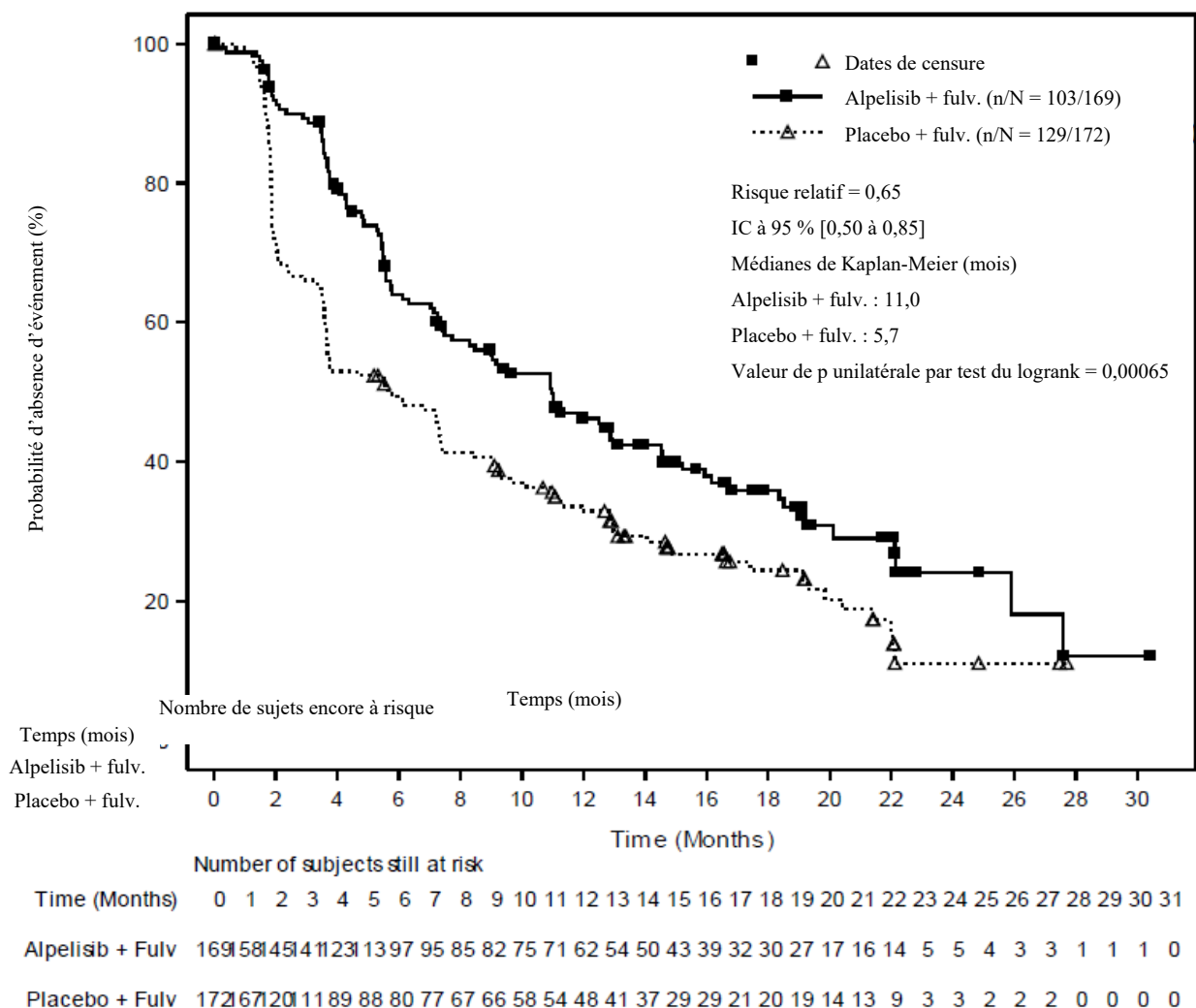
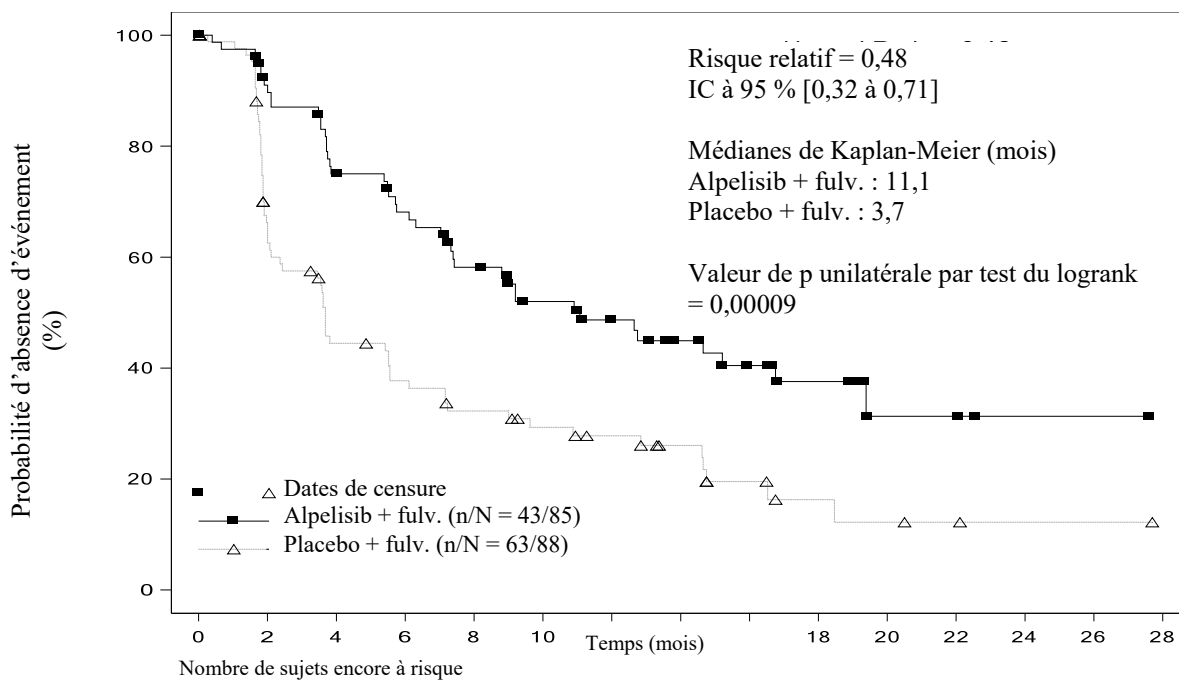


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans la cohorte avec mutation de PIK3CA selon l'évaluation du CRIA



Temps (mois)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Alpelisib + fulv.	85	77	69	66	56	55	49	47	40	37	32	31	26	24	21	19	16	12	12	11	3	3	3	1	1	1	1	1	0
Placebo + fulv.	88	83	53	46	34	33	28	27	23	23	19	17	16	14	12	7	7	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	0

5.2 Propriétés pharmacodynamiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alpelisib ont été explorées chez des patients soumis à un schéma d'administration orale de doses comprises entre 30 et 450 mg une fois par jour. Des sujets sains ont reçu des doses orales uniques comprises entre 300 et 400 mg. Les propriétés pharmacocinétiques ont été comparables chez les patients avec une affection oncologiques et chez les sujets sains.

Absorption

Après une administration orale d'alpelisib, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été compris entre 2,0 et 4,0 heures, indépendamment de la dose, du moment ou du schéma d'administration. Sur la base de la modélisation de l'absorption, la biodisponibilité a été estimée comme étant très élevée (> 99 %) en cas d'administration avec un repas, mais inférieure à jeun (\approx 68,7 % à une dose de 300 mg). Les compensations plasmatiques d'alpelisib à l'état d'équilibre après une administration quotidienne devraient être atteintes le troisième jour après le début du traitement chez la plupart des patients.

Effets des aliments

L'absorption de l'alpelisib est affectée par la présence d'aliments. Chez des volontaires sains après une dose orale unique de 300 mg d'alpelisib, par rapport à un état de jeûne, un repas riche en graisses et riche en calories (RGRG) (985 calories avec 58,1 g de graisses) a augmenté l' ASC_{inf} de 73 % et la C_{max} de 84 %, tandis qu'un repas pauvre en graisses et pauvre en calories (PGPC) (334 calories avec 8,7 g de graisses) a augmenté l' ASC_{inf} de 77 % et la C_{max} de 145 %. Aucune différence significative n'a été observée pour l' ASC_{inf} entre le PGPC et le RGRG avec un ratio des moyennes géométriques de 0,978 (IC : 0,876 à 1,09), ce qui montre que ni la teneur en graisses ni la consommation calorique globale n'ont un impact notable sur l'absorption. L'augmentation de la solubilité gastro-intestinale par la bile, sécrétée en réponse à la prise d'aliments, est la cause éventuelle de l'effet de l'alimentation. Par conséquent, l'alpelisib doit être pris immédiatement après un repas approximativement à la même heure chaque jour.

Agents réduisant le pH

L'Alpelisib peut être administré concomitamment à des médicaments réduisant l'acidité, si l'alpelisib est administré immédiatement après un repas. L'administration concomitante de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H₂, en association avec une dose orale unique de 300 mg d'alpelisib a réduit légèrement la biodisponibilité de l'alpelisib, et diminué l'exposition globale à l'alpelisib. En présence d'un repas PGPC, l'ASC_{inf} a été diminuée en moyenne de 21 %, et la C_{max} de 36 % avec la ranitidine. En l'absence d'aliments, l'effet a été plus prononcé avec une diminution de 30 % de l'ASC_{inf} et une diminution de 51 % de la C_{max} avec la ranitidine, par rapport à un état de jeûne sans administration concomitante de ranitidine. L'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet significatif de l'administration concomitante d'agents réduisant l'acidité, notamment d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'antihistaminiques H₂ et d'antiacides, sur les propriétés pharmacocinétiques de l'alpelisib.

Distribution

L'alpelisib se lie modérément aux protéines, avec une fraction libre de 10,8 %, quelle que soit la concentration. L'alpelisib a été distribué de manière équivalente entre les hématies et le plasma, avec un ratio sang/plasma *in vivo* moyen de 1,03. Il n'est observé aucun élément indiquant une distribution dans les hématies provoquée par les métabolites. L'alpelisib ne pénètre pas la barrière hémato-méningée chez le rat. Dans la mesure où l'alpelisib est un substrat des transporteurs d'efflux chez l'homme, il n'est pas attendu un passage de la barrière hémato-méningée chez l'homme. Le volume de distribution de l'alpelisib à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) est estimé à 114 litres (coefficient de variation [CV] intersujets en pourcentage = 46 %).

Biotransformation

In vitro, des études ont montré que la formation du métabolite d'hydrolyse, BZG791, par hydrolyse chimique et enzymatique des amides constituait la principale voie métabolique, suivie par une contribution mineure du CYP3A4. L'hydrolyse de l'alpelisib se produit de manière systémique à la fois par décomposition chimique et hydrolyse enzymatique par l'intermédiaire d'enzymes d'expression ubiquitaire, de haute capacité (estérases, amidases, cholinestérase), non limitées au foie. Les métabolites synthétisés par l'intermédiaire du CYP3A4 et les glucurono-conjugués représentent environ 15 % de la dose, tandis que BZG791 représente environ 40 à 45 % de la dose. Le reste de la fraction absorbée de la dose a été excrété sous forme d'alpelisib.

Élimination

L'alpelisib montre une faible clairance de 9,2 l/h (CV % = 21 %), sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population après un repas. La demi-vie dérivée de la population, indépendante de la dose et du moment, a été de 8 à 9 heures à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne unique de 300 mg.

Dans une étude de bilan de masse menée chez l'homme, après une administration orale, l'alpelisib et ses métabolites ont été excrétés dans les fèces (81,0 %), principalement par élimination hépatobiliaire et/ou sécrétion intestinale de l'alpelisib, ou métabolisés en BZG791. L'excrétion dans l'urine est mineure (13,5 %), sous forme d'alpelisib inchangé (2 %). Après une dose orale unique d'alpelisib marquée au carbone 14, 94,5 % de la dose radioactive totale administrée avait été récupéré en huit jours.

Linéarité/non-linéarité

Il a été observé que les propriétés pharmacocinétiques étaient linéaires pour ce qui concerne la dose et le temps dans des conditions de prise de nourriture, entre 30 et 450 mg. Après des doses multiples, l'exposition à l'alpelisib (ASC) à l'état d'équilibre n'a été que légèrement supérieure à celle d'une dose unique, avec une accumulation moyenne de 1,3 à 1,5 avec une administration quotidienne.

Interaction métabolique

Sur la base de résultats d'études d'induction et d'inhibition métabolique *in vitro*, l'alpelisib peut induire la clairance métabolique de médicaments métabolisés par le CYP2B6, le CYP2C9 et le CYP3A administrés de manière concomitante, et peut inhiber la clairance métabolique de médicaments métabolisés par le CYP3A4 administrés de manière concomitante (inhibition dépendante du temps), si des concentrations suffisamment élevées sont atteintes *in vivo*.

Dans une étude d'interactions médicamenteuses, l'administration concomitante d'alpelisib et d'évérolimus, un substrat sensible de CYP3A4, a confirmé qu'il n'existait aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative (augmentation de l'ASC de 11,2 %) entre l'alpelisib et les substrats de CYP3A4. Aucun changement de l'exposition à l'évérolimus n'a été observé à des doses d'alpelisib comprises entre 250 et 300 mg, un résultat également confirmé par des modèles pharmacocinétiques physiologiques avec l'évérolimus et le midazolam ($\leq 15\%$ d'augmentation de l'ASC). Compte tenu de l'induction concurrente et de l'inhibition dépendante du temps par l'alpelisib, des simulations effectuées par des modèles pharmacocinétiques physiologiques avec des substrats du CYP3A4, qui possèdent également une inhibition dépendante du temps et un potentiel d'induction supplémentaires sur CYP3A4 qui affectent leur propre métabolisme, prévoient des changements de l'exposition (diminution ou augmentation) d'un facteur inférieur à 2, en fonction du substrat.

Substrats du CYP2C9

Au lieu d'une étude clinique, des modèles pharmacocinétiques physiologiques ont montré que les ratios d'ASC et de C_{max} de la warfarine (dose unique de 10 mg) ont été estimés respectivement à 0,91 et 0,99, après l'administration concomitante répétée d'alpelisib (300 mg), indiquant que l'alpelisib ne présente pas, ou peu, d'effet inducteur du CYP2C9.

Interaction basée sur les transporteurs

In vitro, l'alpelisib n'a montré qu'une faible inhibition sur les transporteurs d'efflux exprimés de manière ubiquitaire (Pgp, BCRP, MRP2, BSEP), les transporteurs porteurs de solutés à l'entrée du foie (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) et les transporteurs porteurs de solutés dans le rein (OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K). Dans la mesure où les concentrations systémiques à l'état d'équilibre du produit non lié (ou les concentrations à l'entrée du foie) à la dose thérapeutique et à la dose maximale tolérée sont significativement inférieures aux constantes d'inhibition du produit non lié déterminées expérimentalement ou Cl_{50} , l'inhibition ne se manifesterait pas de manière cliniquement significative. Un effet cliniquement significatif sur les substrats de la glycoprotéine P (P-gp) peut être exclu.

Fulvestrant

Les données d'une étude clinique menée chez des patients présentant un cancer du sein n'ont indiqué aucun effet du fulvestrant sur l'exposition à l'alpelisib (et vice versa) après l'administration concomitante de ces médicaments.

Populations particulières

Effets de l'âge, du poids et du sexe

L'analyse pharmacocinétique de la population a montré qu'il n'existait aucun effet cliniquement significatif de l'âge, du poids corporel ou du genre sur l'exposition systémique à l'alpelisib, qui nécessiterait un ajustement posologique de l'alpelisib.

Patients pédiatriques (en dessous de 18 ans)

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alpelisib chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Patients âgés (65 ans et plus)

Parmi 284 patients ayant reçu l'alpelisib au cours de l'étude de phase III (dans le bras alpelisib plus fulvestrant), 117 patients étaient âgés d'au moins 65 ans, et 34 patients d'au moins 75 ans. Aucune différence globale au niveau de la sécurité d'emploi ou de l'efficacité de l'alpelisib n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes (voir section 4.1).

Race / ethnicité.

Les analyses pharmacocinétiques de population et les analyses pharmacocinétiques provenant d'une étude de monothérapie menée chez des patients cancéreux japonais a montré qu'il n'existait aucun effet cliniquement significatif de l'ethnicité sur l'exposition systémique à l'alpelisib.

Les paramètres pharmacocinétiques non compartimentaux après des doses quotidiennes uniques et multiples d'alpelisib chez les patients Japonais ont été très similaires à ceux rapportés dans la population caucasienne.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas été inclus dans les études, et il est recommandé d'être prudent. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 117 patients présentant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr ≥ 90 ml/min), 108 patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 à < 90 ml/min) et 45 patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe 30 à < 60 ml/min/1,73 m²), une insuffisance rénale légère et modérée n'a eu aucun effet sur l'exposition à l'alpelisib (voir section 4.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (ChildPugh A, B et C).

Sur la base d'une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique, une insuffisance hépatique modérée et sévère n'ont eu qu'un effet négligeable sur l'exposition à l'alpelisib (voir section 4.2). L'exposition moyenne à la alpelisib a été augmentée d'un facteur de 1,26 chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (ratio des moyennes géométriques [RMG] : 1,00 pour la C_{max} ; 1,26 pour l'ASC_{last}/ASC_{inf}).

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population ayant inclus 230 patients présentant une fonction hépatique normale, 45 patients présentant une insuffisance hépatique légère et aucun patient ne présentant une insuffisance hépatique modérée, confirmant les résultats de l'étude spécifique sur l'insuffisance hépatique, une insuffisance hépatique légère et modérée n'ont aucun effet sur l'exposition à l'alpelisib (voir section 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'alpelisib a été évalué au cours des études de pharmacologie de sécurité, de toxicité de doses uniques et répétées, de génotoxicité et de phototoxicité.

Pharmacologie de sécurité et toxicité de doses répétées

La majorité des effets observés avec l'alpelisib ont été liés à l'activité pharmacologique de l'alpelisib, un inhibiteur spécifique de p110 α de la voie de PI3K, comme l'influence sur l'homéostasie du glucose entraînant une hyperglycémie, et le risque d'augmentation de la pression artérielle.

La moelle osseuse et le tissu lymphoïde, le pancréas et certains organes reproducteurs des deux sexes ont été les principaux organes cibles pour les effets indésirables, qui ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement. L'alpelisib n'a montré aucun effet sur la fonction neuronale ou pulmonaire. Aucun signe d'irritation ou de corrosion cutanée n'a été observé avec l'alpelisib.

Pharmacologie de sécurité cardiovasculaire

Au cours d'un test *in vitro* sur le canal hERG (dans lequel la fonctionnalité du canal hERG cardiaque humain exprimé de manière hétérologue dans des cellules HEK293 est évaluée *in vitro*), une CI50 de 9,4 μ mol (4,2 μ g/ml) a été observée. *In vivo*, aucun effet électrophysiologique significatif n'a été constaté chez le chien dans plusieurs études, avec des doses atteignant 180 mg/kg. Une étude de télémétrie *in vivo* menée chez le chien a montré une élévation de la pression artérielle, commençant à une exposition inférieure à celle de l'homme, à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

L'alpelisib est non mutagène dans un test de mutation inverse sur *Salmonella* dans cinq souches, et aneugénique ou clastogène dans des tests du micronoyau de cellules humaines et des tests d'aberrations chromosomiques *in vitro*. De même, un test du micronoyau *in vivo* a été négatif dans des réticulocytes du sang périphérique obtenus à la semaine 4 d'une étude de toxicité de doses répétées de 13 semaines menée chez le rat à des niveaux posologiques maximums de 20 mg/kg/jour, à des niveaux d'exposition plasmatique environ 1,7 fois supérieurs à l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour, sur la base de l'ASC.

Toxicité sur la reproduction

Des études de développement embryofœtal menées chez le rat et le lapin ont démontré que l'administration orale d'alpelisib au cours de l'organogenèse induisait une embryotoxicité, une fœtotoxicité et une tératogénicité. Chez le rat et le lapin, après une exposition prénatale à l'alpelisib, il a été observé une augmentation de l'incidence des pertes post-implantation, une réduction des poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des anomalies fœtales, à partir de doses inférieures à l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée de 300 mg.

Dans les études de développement embryofœtal chez le rat et le lapin, les femelles gestantes ont reçu des doses orales maximales d'alpelisib de 30 mg/kg/jour au cours de la période d'organogenèse.

Chez le rat, l'administration orale d'alpelisib a été associée à une perte ou une stagnation du poids corporel maternel, une diminution de la consommation alimentaire et une mort embryonnaire à 30 mg/kg/jour, approximativement 3,2 fois (sur la base de l'ASC) l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée de 300 mg. Un faible gain de poids corporel maternel, une augmentation de l'incidence de l'hypertrophie des ventricules cérébraux chez les fœtus, une réduction du poids des fœtus, une diminution de l'ossification osseuse et des malformations squelettiques ont été observés à 10 mg/kg/jour, ce qui correspond à une valeur environ 0,9 fois inférieure à l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée.

Chez le lapin, à des doses ≥ 25 mg/kg/jour, une perte du poids corporel maternel avec une diminution de la prise de nourriture a été observée. À la dose de 15 mg/kg/jour, une diminution transitoire légère du poids corporel a été observée. À une dose ≥ 15 mg/kg/jour, une augmentation de la mortalité et des malformations embryofœtales a été observée, principalement liée à la tête et à la queue, et a été associée à une augmentation des concentrations sériques de glucose chez les mères. À la dose de 25 mg/kg/jour, une réduction du poids fœtal moyen a été observée. La dose de 15 mg/kg/jour chez le lapin est équivalente à environ 5,5 fois (sur la base de l'ASC) l'exposition atteinte à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Chez le rat et le lapin, aucun effet fœtal n'a été observé à la dose de 3 mg/kg/jour, qui a été considérée comme la dose sans effet nocif observé (*no observed adverse effect level*, NOAEL) pour les anomalies fœtales. Les expositions systémiques maternelles (ASC) à la NOAEL ont été égales à 0,12 (chez le rat) ou 0,86 (chez le lapin) fois l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée de 300 mg.

Infertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez le rat. Cependant, dans des études de toxicité de doses répétées d'une durée maximale de 13 semaines, des effets indésirables ont été observés sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles, tels que une atrophie vaginale et une variation du cycle œstral chez le rat (au niveau ou au-dessus de 6 mg/kg/jour, une dose entraînant des niveaux d'exposition plasmatique inférieurs à l'exposition chez l'homme, à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour sur la base de l'ASC) ou atrophie de la prostate chez le chien (à 15 mg/kg/jour, à des niveaux d'exposition plasmatique environ 2,8 fois l'exposition chez l'homme, à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour sur la base de l'ASC) (voir section 4.5).

Phototoxicité

Un test de phototoxicité *in vitro* effectué sur une lignée cellulaire de fibroblastes de souris Balb/c 3T3 n'a pas identifié de potentiel phototoxique significatif pour l'alpelisib.

Études chez l'animal juvénile

Aucune étude sur des animaux juvéniles n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Mannitol
Glycolate sodique d'amidon (Type A)
Hypromellose
Stéarate de magnésium

Pelliculage

hypromellose, oxyde de fer - rouge, oxyde de fer - noir, polyéthylène glycol (macrogol 4000), talc et dioxyde de titane.

6.2. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.3. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec scellage par induction et fermeture sécurité enfant contenant un dessicant.

6.4. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) ALPELISIB

Votre médecin vous a proposé un traitement par ALPELISIB

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le médicament
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

ALPELISIB est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM.

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 4 mois par le laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Confidentialité, droits et protection de vos données personnelles

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations médicales vous concernant notamment sur la sécurité d'emploi d'ALPELISIB lors de votre traitement. La collecte de ces données permet de s'assurer de la sécurité de ce traitement délivré en ATU. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à NOVARTIS PHARMA S.A.S et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par la première lettre de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par le mois et l'année de votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de ALPELISIB avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de BREST en charge du suivi national.

Conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, telle que modifiée en dernier lieu par la loi 2018-493 du 20 juin 2018, ainsi que du règlement européen 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement des données. Votre droit à l'effacement de vos données peut être limité afin de ne pas compromettre la validité de l'évaluations de la sécurité et de l'efficacité de ce médicament en ATU.

Ces droits s'exercent auprès de votre médecin, mais vous pouvez aussi solliciter le délégué à la protection des données de Novartis.

Pour votre information, le délégué à la protection des données de Novartis peut être contacté à l'adresse : global.privacy_office@novartis.com.

Vous pouvez également saisir la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), autorité Française de protection des données personnelles (<https://www.cnil.fr>).

Vos données (codées) pourront donc être transmises à des destinataires ou prestataires de Novartis habilités situés en France ou dans des pays autres que la France et/ou en dehors de l'Union Européenne

notamment à des fins d'hébergement, de gestion administrative ou d'analyse statistique, soit dans un pays disposant d'un niveau de protection adéquat (notamment la Suisse), soit sur la base des règles internes d'entreprise du groupe Novartis soit sur la base de clauses contractuelles types approuvées par la Commission Européenne.

La présentation des données dans les rapports ou publications scientifiques ainsi que les résumés des rapports publiés par l'ANSM préserveront la confidentialité absolue des données vous concernant, ainsi que votre anonymat.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par ALPELISIB est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

3) Informations sur ALPELISIB (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site internet de l'[ANSM ; www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), [rubrique déclarer un effet indésirable](#).

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'ALPELISIB. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à NOVARTIS PHARMA S.A.S. et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'ALPELISIB avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de BREST en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par ALPELISIB est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Notice destinée au patient

Alpelisib (BYL719)
50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés

- **Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**

- **Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament** : elle contient des informations importantes sur votre traitement.

- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou au pharmacien hospitalier qui vous a délivré l'Alpelisib.

- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.

- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que l'Alpelisib et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre l'Alpelisib ?
3. Comment prendre l'Alpelisib ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver l'Alpelisib ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1 QU'EST-CE QUE L'ALPELISIB ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Qu'est-ce qu'Alpelisib

Alpelisib 50 mg et 200 mg appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K). Des essais cliniques sont en cours avec Alpelisib notamment dans le traitement du cancer du sein.

Si vous avez des questions concernant le mécanisme d'action d'Alpelisib ou pourquoi ce médicament vous a été prescrit, demandez à votre médecin.

2 QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE L'ALPELISIB ?

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice. Respectez les doses prescrites par votre médecin.

Ne prenez jamais L'ALPELISIB dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'alpelisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés à la rubrique 6.

Avertissements et précautions :

- Si vous avez ou avez eu des taux élevés de sucre dans le sang (ou des signes d'augmentation des taux de sucre, notamment la sensation d'avoir très soif et une bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, une fatigue, des nausées, une augmentation de l'appétit avec perte de poids).
- Si vous avez eu un syndrome de Stevens-Johnson, un érythème polymorphe ou une nécrolyse épidermique toxique (dont les symptômes éventuels comprennent une rougeur de la peau, la formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, la peau qui pèle, avec ou sans fièvre, et une éruption cutanée).

Contactez votre médecin immédiatement si l'un de ces symptômes apparaît après avoir débuté votre traitement :

- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement ou difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification de votre niveau de conscience, baisse de tension, rougeur de la peau, gonflement du visage et/ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes possible d'une réaction allergique grave)
- apparition ou aggravation de problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, des hoquets (signes possibles d'une pneumopathie non infectieuse et d'une pneumonie)
- sensation d'avoir très soif et bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, fatigue, nausée, si vous avez plus d'appétit associé à une perte de poids, (symptômes possibles d'un taux de sucre élevé dans votre sang)
- éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, pouvant être parfois accompagnées de fièvre (signes possibles d'un syndrome de Stevens-Johnson d'un érythème polymorphe ou d'une nécrolyse épidermique toxique)

Votre médecin pourra diminuer votre dose d'Alpelisib ou arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par Alpelisib.

Surveillance pendant votre traitement par Alpelisib

Avant de débuter votre traitement et régulièrement pendant toute la durée de votre traitement, votre médecin effectuera des analyses de sang pour contrôler notamment votre taux de sucre et d'autres composant de votre sang comme le potassium ou le calcium. Alpelisib peut influencer sur ces analyses. Selon les résultats de ces analyses votre médecin pourra être amené à vous prescrire un médicament antidiabétique. Si cela est nécessaire, votre médecin pourra décider d'arrêter temporairement votre traitement ou diminuer votre dose d'Alpelisib pour permettre à votre taux de sucre de revenir à la normale.

Votre médecin pourra également décider d'arrêter définitivement votre traitement par Alpelisib.

Personnes âgées

L'Alpelisib peut être utilisé à la même dose chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Enfants et adolescents

Aucun essai clinique avec Alpelisib n'a été réalisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Alpelisib

Avant de prendre Alpelisib, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments achetés sans ordonnance.

Cela comprend en particulier :

- l'eltrombopag, un médicament utilisé pour traiter un taux de plaquettes bas
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein, notamment lapatinib, évérolimus ou ribociclib
- le pantoprazole, un médicament utilisé pour traiter les brûlures de l'estomac et réduire la quantité d'acide produit dans votre estomac
- le midazolam, utilisé comme sédatif ou pour les troubles du sommeil
- la rifampicine, un médicament utilisé pour détruire des bactéries responsables d'infections
- l'encorafénib, un médicament utilisé pour traiter un certain type de cancer de la peau
- la warfarine, un médicament utilisé pour réduire la capacité du sang à coaguler

Si vous ne savez pas si votre médicament fait partie de la liste mentionnée ci-dessus, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Pendant votre traitement par l'Alpelisib, ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en avoir informé votre médecin qui vous a prescrit Alpelisib.

Grossesse, allaitement et fertilité :

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, prévenez votre médecin ou votre pharmacien **avant** de prendre ce médicament.

Votre médecin discutera avec vous des risques qu'Alpelisib peut présenter pendant une grossesse ou l'allaitement. Alpelisib peut avoir des effets délétères sur votre enfant à naître. Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Alpelisib pourrait diminuer la fertilité chez les hommes et les femmes.

Contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vérifiera que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement. Vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant la durée du traitement et au moins 4 jours après l'arrêt du traitement par Alpelisib. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes de contraception efficaces.

Si vous êtes un homme sexuellement actif et que votre partenaire est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de devenir enceinte, vous devez utiliser un préservatif durant les relations sexuelles pendant la durée du traitement par Alpelisib et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par Alpelisib peut provoquer une fatigue. Vous devez par conséquent faire preuve de prudence pour la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines pendant votre traitement.

3. COMMENT PRENDRE L'ALPELISIB ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Il vous dira combien de comprimés vous devez prendre et quand les prendre. En cas de doute, consultez votre médecin. Ne modifiez pas vos doses ni vos prises d'Alpelisib sans en avoir parlé à votre médecin.

La dose initiale habituelle d'Alpelisib est de 300 mg une fois par jour. Votre médecin décidera quelle est la bonne dose pour vous.

Prenez-le ou les comprimé(s) une fois par jour immédiatement après un repas ou une collation.

Si vous vomissez après avoir pris votre ou vos comprimé(s), ne prenez pas d'autres comprimés ce jour-là. Prenez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle.

Votre médecin vous indiquera la dose de fulvestrant que vous devez prendre et quand vous devez la prendre.

En fonction de la manière dont votre organisme répondra au traitement par Alpelisib, votre médecin pourra éventuellement ajuster votre posologie.

Il est très important de suivre les instructions de votre médecin. Si vous présentez certains effets indésirables, votre médecin pourra vous demander de prendre une dose plus faible, d'interrompre temporairement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

Quand prendre Alpelisib

Prenez Alpelisib à la même heure chaque jour, cela vous aidera à vous rappeler quand vous devez prendre votre médicament.

Comment prendre Alpelisib

Le ou les comprimé(s) doivent être avalés entier(s) (les comprimés ne doivent pas être mâchés, broyés ou coupés). Ne prenez pas un comprimé cassé, craquelé ou apparaissant abîmé.

Alpelisib avec des aliments et boissons

Vous devez prendre Alpelisib immédiatement après un repas ou une collation.

Durée du traitement par Alpelisib

Prenez votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous l'indiquera.

Il s'agit d'un traitement à long-terme, pouvant durer pendant plusieurs mois ou années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état afin de vérifier que le traitement est efficace.

Si vous avez pris plus d'Alpelisib que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus d'Alpelisib que vous n'auriez dû, ou si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital. Emportez le flacon de comprimés et cette notice. Un traitement médical pourra être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Alpelisib

Si vous oubliez une dose, vous pouvez toujours la prendre, immédiatement après un repas, dans un délai de neuf heures après le moment où vous auriez dû la prendre. Si vous vous rappelez la dose oubliée plus de neuf heures après le moment où vous auriez dû la prendre, ne prenez pas la dose manquée ce jour-là. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Alpelisib

Arrêtez votre traitement par Alpelisib peut entraîner une aggravation de votre état de santé. Vous ne devez pas arrêter pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Si vous présentez un effet indésirable grave, arrêtez de prendre ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin.

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Soif importante, fait d'uriner plus souvent que d'habitude ou d'uriner des quantités plus importantes que d'habitude, augmentation de l'appétit avec une perte de poids (symptômes possibles d'une augmentation du taux de sucre sanguin, aussi appelée hyperglycémie)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Eruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement, difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification du niveau de conscience, baisse de tension, rougissement de la peau, gonflement du visage et/ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes d'une réaction allergique grave)
- Problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, des hoquets (symptômes possibles de pneumopathie non infectieuses)
- Fièvre, toux, écoulement nasal, augmentation de la taille des ganglions lymphatiques, douleurs aux articulations, éruption cutanée, sueurs nocturnes, perte de poids (symptômes possibles d'une diminution du nombre de lymphocytes, un certain type de globules blancs)
- Fait d'uriner plus souvent que d'habitude ou d'uriner des quantités plus faibles que d'habitude, gonflement des jambes, des chevilles et autour des yeux, fatigue, confusion, nausées, convulsions, douleur thoracique (symptômes possibles d'une insuffisance rénale aiguë)
- Douleur, gonflement ou engourdissement de la mâchoire, sensation de lourdeur de la mâchoire ou perte d'une dent (symptômes possibles d'une ostéonécrose de la mâchoire)
- Éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle (symptômes possibles d'un érythème polymorphe)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Difficultés à respirer, maux de tête, nausées, vomissements (symptômes possibles d'une affection appelée acidocétose, qui correspond à une concentration élevée d'acides dans le sang)
- Douleur importante dans le haut de l'estomac (signe possible d'une pancréatite)
- Eruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre (symptômes possibles d'un syndrome de Stevens-Johnson).

Autres effets indésirables possibles

Les autres effets indésirables que vous pouvez observer sont listés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent graves, prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Mictions douloureuses et fréquentes (symptômes possibles d'une infection des voies urinaires)
- Fatigue, pâleur de la peau (signes potentiels d'une anémie, qui consiste en une diminution du nombre de globules rouges)
- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Altération du goût (dysgueusie)
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Plaies dans la bouche (aphtes) avec inflammation des gencives (stomatite)
- Douleurs abdominales
- Brûlures d'estomac, indigestion
- Éruption cutanée
- Perte de cheveux ou devenant plus fins (alopécie)
- Démangeaisons (prurit)
- Sécheresse de la peau
- Fatigue
- Douleur, rougeur et gonflement des voies respiratoires ou du tube digestif ou des muqueuses génitales (inflammation des muqueuses)
- Gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique)
- Fièvre (pyrexie)
- Sécheresse des muqueuses
- Perte de poids

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Saignement spontané ou formation de bleus (signes d'un faible nombre de thrombocytes, également appelés plaquettes, dans le sang)
- Diminution du taux de calcium dans le sang provoquant parfois des crampes (hypocalcémie)
- Diminution du taux de potassium dans le sang associée à une faiblesse musculaire, des spasmes des muscles et /ou un rythme cardiaque anormal (hypokaliémie)
- Déshydratation
- Difficultés d'endormissement (insomnie)
- Sécheresse de l'œil
- Vision floue
- Céphalée, vertiges (signes d'une pression artérielle haute)
- Gonflement d'une partie ou de la totalité du bras (y compris les doigts) ou de la jambe (y compris les orteils), sensation de lourdeur, limitation des mouvements, gêne, épaississement de la peau et infections récurrentes (symptômes possibles d'un lymphœdème)
- Douleurs dentaires
- Saignement, douleur ou épaississement des gencives (signe d'une inflammation des gencives)
- Lèvres fissurées ou gercées (chéilite)
- Douleurs gingivales
- Erythème
- Inflammation de la peau avec éruption cutanée (dermatite)
- Rougeur et/ou gonflement et éventuellement desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds, qui peut s'accompagner d'une sensation de picotements et d'une douleur de type brûlure (signe du syndrome main-pied)
- Spasmes musculaires
- Douleurs musculaires (myalgie)
- Gonflement généralisé (œdème)

Pendant le traitement par Alpelisib, les résultats des analyses sanguines indiquées ci-dessous peuvent être anormaux :

Très fréquents :

- Augmentation des concentrations sanguines des enzymes suivantes : gamma glutamyl-transférase, alanine aminotransférase, lipase
- Augmentation des concentrations sanguines de sucre et/ou d'hémoglobine glyquée (marqueur de la concentration sanguine en sucres au cours de la semaine passée)
- Augmentation de la concentration sanguine de créatinine et/ou de calcium
- Diminution du nombre des lymphocytes et des plaquettes, et diminution du taux de sucre, d'hémoglobine et/ou d'albumine
- Augmentation du temps de céphaline activé

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer rapidement votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique.

5. COMMENT CONSERVER L'ALPELISIB ?

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le conditionnement est endommagé ou s'il a été ouvert. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Alpelisib

La substance active est l'alpelisib. Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg ou 200 mg d'alpelisib.

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, mannitol, glycolate sodique d'amidon (Type A), hypromellose et stéarate de magnésium.

Le pelliculage des comprimés de 50 mg et de 200 mg contient : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol (macrogol), talc et dioxyde de titane.

Qu'est-ce qu'Alpelisib et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Alpelisib 50 mg sont ronds et incurvés avec un bord biseauté, de couleur rose pâle et portent l'inscription « L7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés d'Alpelisib 200 mg sont ovales et incurvés avec un bord biseauté, de couleur rouge pâle et portent l'inscription « YL7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés d'Alpelisib sont conditionnés dans des flacons en plastique munis de bouchons en plastique.

ANNEXES C

Annexe C.1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe C.2 : Fiche de suivi mensuel (du 1er au 3ème mois) et trimestriel (à partir du 3ème mois de traitement)

Annexe C.3 : Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement

Annexe C.4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe C.5 : Fiche de signalement de grossesse

<p style="text-align: center;">ANNEXE C.1 Fiche de demande d'accès au traitement</p>
--

Avant d'initier le traitement par Alpelisib, il est nécessaire de :

- Déterminer le statut-ménopausique de votre patiente
- Contrôler la glycémie à jeun et le taux d'hémoglobine glyquée (glycémie à jeun ≤ 140 mg/dl ($\leq 7,7$ mmol/l) et taux d'hémoglobine glyquée $\leq 6,4\%$) ; en cas de résultats anormaux, les taux de glucose doivent être corrigés avant d'initier le traitement par Alpelisib
- Effectuer un bilan biologique comprenant une NFS, un ionogramme complet, un bilan hépatique, de la fonction rénale
- Effectuer un examen clinique
- Vérifier les traitements concomitants et les interactions médicamenteuses (cf. rubrique 4.4 de l'annexe A).

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
CANCER DU SEIN

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 2/9

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

Confirmation de l'absence des critères suivants :

- | | | |
|---|-------------------------------|------------------------------|
| ➤ Atteinte viscérale symptomatique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| ➤ Cancer du sein inflammatoire | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| ➤ Hypersensibilité connue à la substance active ou aux excipients | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| ➤ Patient(e) éligible dans un essai clinique actuellement en cours | <input type="checkbox"/> Oui° | <input type="checkbox"/> Non |

°Si oui, justifier :

**La ménopause est définie par l'un des 3 critères suivants : Ovariectomie bilatérale ou âge ≥ 60 ans ou âge < 60 ans et au moins 12 mois d'aménorrhée (en l'absence de chimiothérapie, de traitement par tamoxifène ou torémifène, ou de suppression ovarienne), et taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et/ou d'œstradiol compatibles avec la ménopause (selon la gamme de valeurs standards en vigueur).*

Si la patiente a < 60 ans et est traitée par tamoxifène ou torémifène, les taux plasmatiques de FSH et d'œstradiol doivent être compatibles avec la ménopause (selon la gamme de valeurs standards en vigueur).

Remarque : Pour les femmes ayant une aménorrhée induite par un traitement autre que la radiothérapie ovarienne ou la goséréline une série de dosages (selon les standards en vigueur localement) du taux de FSH et/ou d'œstradiol seront réalisées pour confirmer la ménopause.

IDENTIFICATION DE LA MUTATION PIK3CA

- | | | |
|--|---|--|
| ➤ Identification de la mutation sur du tissu tumoral | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| ↳ Si oui, préciser la nature de l'échantillon : | <input type="checkbox"/> tumeur primitive | <input type="checkbox"/> tumeur métastatique |
| ➤ Identification de la mutation sur l'ADN circulant | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

MALADIE ET TRAITEMENTS ANTERIEURS

Date du 1^{er} diagnostic de cancer du sein : | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Date du diagnostic de la maladie métastatique : | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Nombre de sites métastatiques à la date de demande d'ATU : ≤ 3 > 3

Localisation : Système nerveux central* Foie Poumon Os Ganglions
 Peau Surrénales Rate Muscles Cœur Pancréas
 Rein Appareil respiratoire

*aucune donnée clinique disponible chez les patient(e)s avec des métastases cérébrales.

Autre :

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

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

CANCER DU SEIN**FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT**

Page 3/9

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

• Traitements antérieurs néo-adjuvants et adjuvants :Un ou des traitements ont-ils été administrés au stade néo-adjuvant et/ou adjuvant ? Oui Non

↳ Si oui, merci de préciser :

 Chimiothérapie Hormonothérapie :

↳ Si hormonothérapie, merci de préciser :

 Inhibiteur de l'Aromatase (IA) Tamoxifène Analogue LHRH**• Traitements antérieurs en situation métastatique :**

Nombre de lignes de traitements déjà administrées :

 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

	Date de début de traitement (MM/AAAA)	Date de fin du traitement (MM/AAAA)	Traitements antérieurs
1 ^{ère} ligne	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IA + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Tamoxifène <input type="checkbox"/> Exemestane + Everolimus <input type="checkbox"/> Fulvestrant <input type="checkbox"/> Fulvestrant + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Autre
2 ^{nde} ligne	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IA + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Tamoxifène <input type="checkbox"/> Exemestane + Everolimus <input type="checkbox"/> Fulvestrant <input type="checkbox"/> Fulvestrant + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Autre

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

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

CANCER DU SEIN

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 5/9

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

	Date de début de traitement (MM/AAAA)	Date de fin du traitement (MM/AAAA)	Traitements antérieurs
6 ^{ème} ligne	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IA + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Tamoxifène <input type="checkbox"/> Exemestane + Everolimus <input type="checkbox"/> Fulvestrant <input type="checkbox"/> Fulvestrant + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Autre
7 ^{ème} ligne	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IA + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Tamoxifène <input type="checkbox"/> Exemestane + Everolimus <input type="checkbox"/> Fulvestrant <input type="checkbox"/> Fulvestrant + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Autre
8 ^{ème} ligne	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IA + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Tamoxifène <input type="checkbox"/> Exemestane + Everolimus <input type="checkbox"/> Fulvestrant <input type="checkbox"/> Fulvestrant + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Autre

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
 Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
 Cancer du sein

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 6/9

Initiales patient : | | | | Nom - | | | | Prénom

	Date de début de traitement (MM/AAAA)	Date de fin du traitement (MM/AAAA)	Traitements antérieurs
9 ^{ème} ligne	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IA + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Tamoxifène <input type="checkbox"/> Exemestane + Everolimus <input type="checkbox"/> Fulvestrant <input type="checkbox"/> Fulvestrant + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Autre
10 ^{ème} ligne	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ / _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IA + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Tamoxifène <input type="checkbox"/> Exemestane + Everolimus <input type="checkbox"/> Fulvestrant <input type="checkbox"/> Fulvestrant + inhibiteur CDK4-6 <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Autre

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
 Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
CANCER DU SEIN

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 7/9

Initiales patient : | | | | Nom - | | | | Prénom

BILAN BIOLOGIQUE AVANT INITIATION DU TRAITEMENT

Date du bilan biologique : | | | | / | | | | / | | | | (JJ/MM/AAAA)

Type d'examen	Résultat	
Glycémie à jeun*	 <input type="checkbox"/> mmol/L <input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal°
Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)*	%	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal°

* Avant d'initier un traitement par l'alpelisib, les taux de glucose anormaux doivent être corrigés chez les patient(e)s ayant des valeurs anormales (valeurs normales attendues : glycémie à jeun ≤140 mg/dl (≤ 7,7 mmol/l) et taux d'hémoglobine glyquée ≤ 6,4%).

Type d'examen	Résultat	Si la date de l'examen est différente (JJ/MM/AAAA)
NFS	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	/ /
Ionogramme complet	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	/ /
Créatininémie	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	/ /
Clearance de la créatinine	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	/ /
Bilan hépatique	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	/ /

°En fonction de l'anomalie, la balance bénéfique/risque est à évaluer avant de d'instaurer le traitement, se référer à la Note d'information Thérapeutique destinée au prescripteur (Annexe A).

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
 Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
CANCER DU SEIN

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 8/9

Initiales patient : | | | | Nom - | | | | Prénom

EXAMEN CLINIQUE AVANT INITIATION DU TRAITEMENT

Date de l'examen clinique : | | | | / | | | | / | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Résultat de l'examen clinique : Normal Anormal°

° En fonction de l'anomalie, la balance bénéfique/risque est à évaluer avant de d'instaurer le traitement, se référer à la Note d'information Thérapeutique destinée au prescripteur (Annexe A).

TRAITEMENTS CONCOMITANTS EN COURS

Traitements concomitants ? Oui Non

↳ Si oui, merci de compléter le tableau suivant :

Nom du médicament (DCI)	Date de début de prise (JJ/MM/AAAA)
	/ /
	/ /
	/ /
	/ /
	/ /
	/ /
	/ /
	/ /
	/ /
	/ /

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

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

CANCER DU SEIN

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 9/9

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

CONTRACEPTION (SI APPLICABLE)

Je, soussigné(e), Dr....., m'engage à :
informer les hommes sexuellement actifs traités par Alpelisib (BYL719) et dont la partenaire est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de devenir enceinte, d'utiliser un préservatif durant les relations sexuelles pendant la durée du traitement par Alpelisib (BYL719) et pendant au moins les 4 jours suivant l'arrêt du traitement.

TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)

➤ **Date d'initiation prévue** : | | | / | | | / | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

➤ **Posologie envisagée** : mg/jour **en association avec le fulvestrant** à la dose recommandée de 500 mg par voie intramusculaire, les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois ensuite. (Veuillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit du fulvestrant.)

Merci de bien vouloir transmettre cette fiche avec la demande d'ATU sur e saturne ou avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

**Agence Nationale de Sécurité du Médicament
et des Produits de Santé**

ATU

Fax : 01.55.87.36.12

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Novartis Pharma S.A.S., Cellule ATU avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM :

Cellule ATU Alpelisib – Société ICTA pour Novartis

Téléphone : 0 800 088 900

Fax : 0 800 088 450

Email : atu_alpelisib@icta.fr

ANNEXE C.2

Fiche de suivi mensuel (du 1^{er} au 3^{ème} mois) et trimestriel (à partir du 3^{ème} mois de traitement)

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT :

- Contrôle de la glycémie à jeun à J8, à J15 puis mensuel pendant 3 mois puis trimestriel
- Contrôle trimestriel du taux d'hémoglobine glyquée
 - glycémie à jeun ≤ 140 mg/dl (ou $\leq 7,7$ mmol/l) et taux d'hémoglobine glyquée $\leq 6,4\%$; en cas de résultats anormaux, les taux de glucose anormaux doivent être corrigés
- Bilan biologique mensuel (du 1^{er} au 3^{ème} mois) puis trimestriel, si cliniquement indiqué comprenant une NFS, un ionogramme complet, un bilan hépatique, de la fonction rénale
- Examen clinique mensuel (du 1^{er} au 3^{ème} mois) puis trimestriel
- Examen dermatologique mensuel (du 1^{er} au 3^{ème} mois) puis trimestriel, si cliniquement indiqué
- Vérification des traitements concomitants et des interactions médicamenteuses (cf. rubrique 4.4 de l'annexe A)
- Surveillance des effets indésirables.

En cas d'effet indésirable, de surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, compléter la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe C.4).

L'apparition d'effets indésirables peut nécessiter une réduction de la dose, une interruption temporaire et/ou un arrêt de traitement par l'Alpelisib. Veuillez vous référer à la note d'information thérapeutique destinée au prescripteur (annexe A), rubrique 4.1 pour les recommandations concernant les adaptations de dose en cas de survenue d'un EI (hyperglycémie, rash ou autre).

Un maximum de deux réductions posologiques est possible, au-delà le patient devra interrompre le traitement par Alpelisib (se référer à la note d'information thérapeutique destinée au prescripteur en Annexe A).

En cas d'arrêt définitif du traitement, compléter la « **Fiche de suivi mensuel (du 1^{er} au 3^{ème} mois) et trimestriel (à partir du 3^{ème} mois de traitement)** » correspondante (Annexe C.2) **ET** la « **Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement** » (Annexe C.3).

Si le patient n'a jamais pris le traitement, compléter la « **Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement** » (Annexe C.3).

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
CANCER DU SEIN

FICHE DE SUIVI MENSUEL (DU 1ER AU 3EME MOIS) ET TRIMESTRIEL (A PARTIR DU
3EME MOIS DE TRAITEMENT)

Page 2/5

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

➤ **Le traitement par Alpelisib a-t-il été modifié depuis la dernière visite ?** Oui Non

▪ Raison(s) de la modification du traitement par Alpelisib :

Hyperglycémie*

Rash*

Autre*, préciser.....

* En cas d'apparition d'un effet indésirable (EI), que vous suspectez d'être lié au traitement par Alpelisib (BYL719), merci de compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » (Annexe C.4).

↳ Si oui, y a-t-il eu une ou plusieurs réduction(s) de posologie : Oui Non

↳ nombre de modifications : 1 2

▪ Indiquer la posologie actuelle après réduction : 250 mg/jour 200 mg/jour

▪ Y a-t-il eu une interruption de traitement par Alpelisib depuis la dernière visite ? Oui* Non

↳ Si oui préciser la date d'interruption : | | | / | | | / | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

▪ Quelle était la posologie au moment de l'interruption ?

300 mg/jour 250 mg/jour 200 mg/jour

▪ Le traitement a-t-il été repris ? Oui Non

↳ Si oui, indiquer la date de reprise du traitement par Alpelisib et la posologie :

| | | / | | | / | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

à : 300 mg/jour 250 mg/jour 200 mg/jour

➤ **Le traitement a-t-il été définitivement arrêté ?** Oui** Non

↳ Si oui préciser la date d'arrêt : | | | / | | | / | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

▪ Quelle était la posologie au moment de l'arrêt ?

300 mg/jour 250 mg/jour 200 mg/jour

* En cas de modification de la dose, d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement du(s) à un **Effet Indésirable (EI) que vous suspectez d'être relié(s) au traitement par Alpelisib (BYL 719)**, vous devez reporter cet EI dans la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » de l'annexe C.4.

Si oui, complétez la « Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement » (Annexe C.3).

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
CANCER DU SEIN

FICHE DE SUIVI MENSUEL (DU 1ER AU 3EME MOIS) ET TRIMESTRIEL (A PARTIR DU 3EME MOIS DE TRAITEMENT)

Page 3/5

Initiales patient : | | | | Nom - | | | | Prénom

SUIVI DE LA GLYCEMIE A JEUN AU COURS DU 1^{er} MOIS

Glycémie à jeun au cours du 1er mois	Résultat		Date (JJ/MM/AAAA)
Résultat à J8	<input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> mmol/L <input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*	/ /
Résultat à J15	<input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> mmol/L <input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*	/ /

SUIVI DES PARAMETRES BIOLOGIQUES APRES LE 1^{er} MOIS DE TRAITEMENT
 Suivi mensuel pendant 3 mois puis trimestriel après 3 mois de traitement

Date des examens : | | | | / | | | / | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Type d'examen	Résultat		Si la date de l'examen est différente (JJ/MM/AAAA)
Glycémie à jeun*	<input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> mmol/L <input type="checkbox"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*°	/ /
Hb glyquée (HbA1c)*	% <input type="checkbox"/> Non fait (en Mois 1 et Mois 2)	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*°	/ /

*Si le(a) patient(e) présente une hyperglycémie après l'instauration du traitement par Alpelisib, surveiller la glycémie sanguine et/ou la glycémie à jeun comme cliniquement indiqué, et au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que la glycémie sanguine et/ou la glycémie à jeun diminue jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dl. Au cours du traitement par des antidiabétiques, continuer à surveiller la glycémie sanguine et/ou la glycémie à jeun au moins une fois par semaine pendant huit semaines, puis toutes les deux semaines puis si cela est cliniquement indiqué. Se référer à l'Annexe A. note d'information thérapeutique destiné au prescripteur.

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
CANCER DU SEIN

FICHE DE SUIVI MENSUEL (DU 1ER AU 3EME MOIS) ET TRIMESTRIEL (A PARTIR DU 3EME MOIS DE TRAITEMENT)

Page 4/5

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

Type d'examen	Résultat	Date
		Si la date de l'examen est différente (JJ/MM/AAAA)
NFS	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _
Ionogramme complet	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _
Créatininémie	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _
Clairance de la créatinine	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _
Bilan hépatique	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _

°En cas d'apparition d'un effet indésirable (EI), que vous suspectez d'être lié au traitement par Alpelisib (BYL719), merci de compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » (Annexe C.4).

EXAMEN CLINIQUE DEPUIS LA DERNIERE VISITE

Date de l'examen clinique : |_|_|_| /|_|_|_| /|_|_|_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Résultat de l'examen clinique : Normal Anormal°

° En fonction de l'anomalie, la balance bénéfique/risque est à évaluer avant de poursuivre le traitement, se référer à la Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur (Annexe A)

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
CANCER DU SEIN

FICHE DE SUIVI MENSUEL (DU 1ER AU 3EME MOIS) ET TRIMESTRIEL (A PARTIR DU
3EME MOIS DE TRAITEMENT)

Page 5/5

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

INFORMATION SUR L'EVOLUTION DE LA MALADIE DEPUIS LA DERNIERE VISITE

Une évaluation clinique de la maladie a-t-elle été réalisée depuis la visite précédente ?

Oui date de l'examen : | | | / | | | / | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

- Examen clinique Examen radiologique Réponse complète
- Réponse partielle Maladie Stable Progression de la maladie

Non

POURSUITE DE TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)

➤ Décision de poursuivre le traitement par Alpelisib en association au fulvestrant : Oui Non*

↪ Si oui, préciser la posologie : 300 mg/jour 250 mg/jour 200 mg/jour

*Complétez la « Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement » (Annexe C.3).

Si l'arrêt du traitement est dû à un effet indésirable (relié au traitement par Alpelisib (BYL 719)), complétez en outre la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe C.4).

Merci de bien vouloir transmettre cette fiche avec la demande de renouvellement d'ATUn sur **e-Saturne** ou avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

**Agence Nationale de Sécurité du Médicament
et des Produits de Santé**
ATU
Fax : 01.55.87.36.12

Pour la commande de produit, le bon de commande ainsi qu'une copie de cette fiche et de l'autorisation nominative de l'ANSM devront être adressées à :

Cellule ATU Alpelisib – Société ICTA pour Novartis

Téléphone : 0 800 088 900
Fax : 0 800 088 450
Email : atu_alpelisib@icta.fr

ANNEXE C.3

Fiche d'arrêt définitif de traitement ou de non prise de traitement

En cas d'arrêt définitif ou de non prise de traitement, compléter :

- cette fiche (Annexe C.3)
- ainsi que la « **FICHE DE SUIVI MENSUEL (DU 1ER AU 3EME MOIS) ET TRIMESTRIEL (A PARTIR DU 3EME MOIS DE TRAITEMENT)** » (Annexe C.2) avec les dernières informations disponibles.

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

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

CANCER DU SEIN

FICHE D'ARRET DEFINITIF OU DE NON PRISE DE TRAITEMENT

Page 2/3

Initiales patient : | | | Nom - | | | Prénom

INFORMATIONS CONCERNANT L'ARRET DEFINITIF DU TRAITEMENT PAR ALPELISIB

Arrêt définitif du traitement par Alpelisib

Date de la dernière prise : | | | / | | | / | | | | | | | | | |
(JJ/MM/AAAA)

Posologie au moment de l'arrêt : mg / jour

Raison principale (une seule réponse possible) :

Progression de la maladie

- Préciser la date : | | | / | | | / | | | | | | | | | |
(JJ/MM/AAAA)

Effet thérapeutique non satisfaisant

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Effet indésirable non suspecté d'être lié à Alpelisib

Effet indésirable suspecté d'être lié à Alpelisib*

- Préciser la date de début d'effet indésirable :

| | | / | | | / | | | | | | | | | |
(JJ/MM/AAAA)

Décès :

- Préciser la date : | | | / | | | / | | | | | | | | | |
(JJ/MM/AAAA)

- Préciser la cause du décès :

.....

- Décès suspecté d'être lié au traitement par Alpelisib :

Oui* Non

Grossesse**

Patient(e) perdu(e) de vue : date du dernier contact :

| | | / | | | / | | | | | | | | | |
(JJ/MM/AAAA)

Autre raison non liée au traitement par Alpelisib :

préciser la cause :

Traitement par Alpelisib jamais initié

Raison principale (une seule réponse possible) :

Contre-indication au traitement par Alpelisib

Souhait du patient de ne pas prendre le traitement

Décès | | | / | | | / | | | | | | | | | |
(JJ/MM/AAAA)

Grossesse

Patient(e) perdu(e) de vue : date du dernier contact :

| | | / | | | / | | | | | | | | | |
(JJ/MM/AAAA)

Autre :

.....

Alpelisib (BYL 719), 50 mg et 200 mg, comprimés pelliculés
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
CANCER DU SEIN

FICHE D'ARRET DEFINITIF OU DE NON PRISE DE TRAITEMENT

Page 3/3

Initiales patient : |_|_| Nom - |_|_| Prénom

Si vous avez omis de déclarer l'effet indésirable suspecté d'être lié à Alpelisib, veuillez compléter la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable » (Annexe C.4). Vous devez également déclarer les éventuels cas de surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, à l'aide de la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » en indiquant les traitements concomitants pertinents pour l'évaluation du cas.*

*** Si la patiente a débuté une grossesse, veuillez compléter la « **Fiche de signalement de grossesse** » (Annexe C.5).*

Merci de bien vouloir adresser :

- Cette fiche d'arrêt de traitement (C.3)
- La Fiche de suivi mensuel (du 1er au 3ème mois) et trimestriel (à partir du 3ème mois de traitement (C.2) à :

Cellule ATU Alpelisib
Société ICTA pour Novartis

Téléphone : 0 800 088 900
Fax : 0800 088 450
Email : atu_alpelisib@icta.fr

ANNEXE C.4
Fiche de déclaration d'effet indésirable

Fiche à adresser à la pharmacovigilance de Novartis Pharma S.A.S.

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Service de Pharmacovigilance
8 et 10 rue Henry Sainte-Claire Deville
CS 40150
92563 Rueil-Malmaison Cedex
Tel. : 01.55.47.66.77 Fax : 01.55.47.68.00

PRODUIT EN ATU: Alpelisib (BYL 719) Type et Nom de l'ATU : ATUn avec PUT / Alpelisib dans le cancer du sein NCC: CBYL719CFR01M PAYS: FRANCE TYPE DE RAPPORT : Initial <input type="checkbox"/> Suivi <input type="checkbox"/>	Initiales du Patient : _ _ - _ _ <i>(première lettre du nom – première lettre du prénom)</i>	Réservé à Novartis Pharma S.A.S. : N° Patient (MAP ID) : Argus ID :
--	---	--

I. INFORMATIONS SUR LE PATIENT ET L'EFFET INDESIRABLE (EI)

1. DATE DE NAISSANCE (mm/aaaa)	2. SEXE <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme	3. POIDS (kg)	4. TAILLE (cm)
--	---	----------------------	-----------------------

 5. **EFFET(S) INDESIRABLE(S)** (donner un diagnostic si possible) :

*** Références de codage :**

Grade CTCAE (1 à 5): 1. Léger 2. Modéré 3. Sévère 4. Mise en jeu du pronostic vital 5. Décès lié à l'EI	Critère de gravité (plusieurs possibles): 1. Fatal (si oui, préciser en section 6. <u>la date du décès</u> et si autopsie) 2. Mettant en jeu du pronostic vital 3. Nécessitant une hospitalisation ou sa prolongation	4. Entraînant une incapacité/invalidité persistante ou significative; préciser en section 6. 5. Constituant une anomalie congénitale/une malformation néonatale; préciser en section 6. 6. Médicalement significatif; préciser en section 6.
---	---	--

Evolution : 1. Guérison complète 2. Guérison avec séquelles (préciser en section 6.) 3. En cours d'amélioration 4. Non résolu et condition inchangée 5. Aggravation 6. Décès (si oui, préciser en section 6. <u>la date du décès</u> et si autopsie + date de l'autopsie) 7. Inconnu	Mesures prises sur le traitement de l'ATU (en raison de l'EI) : 1. Arrêt définitif du médicament 2. Interruption temporaire du médicament (préciser en section 6.) 3. Posologie diminuée (indiquer la nouvelle posologie en section 6.) 4. Posologie augmentée (indiquer la nouvelle posologie en section 6.) 5. Posologie inchangée 6. Inconnu 7. Non applicable
--	---

EI #	Effet indésirable (Termes médicaux, diagnostic si possible ; compléter la description en section 6 si nécessaire)	Date de début (jj/mm/aaaa)	Evolution*	Date de fin (jj/mm/aaaa)	Grade CTCAE*	Grave	Si grave Critère de gravité*	Relation de causalité avec Alpelisib (BYL 719)	Mesure prise pour Alpelisib (BYL 719)*
						<input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui		<input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect	
						<input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui		<input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect	

6. Informations additionnelles sur l'EI (DESCRIPTION plus complète des effets indésirables (incluant l'explication de la causalité / explication alternative ; et si applicable : dates d'hospitalisation, date de guérison, séquelles, mesures correctives/traitement correcteur, information sur le déchallenge/rechallenge, etc...). (Préciser en première colonne le numéro d'EI auquel vous vous référez)

EI # / ___/	
Si décès	Date du décès (JJ-MMMM-AAAA) : _____ Une autopsie a-t-elle été faite ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Inconnu
	Date de l'autopsie (JJ- MMM-AAAA) : _____

II. INFORMATION SUR LE(S) MEDICAMENT(S) DE L'ATU

7. NOM DU MEDICAMENT Alpelisib (BYL 719)	8. POSOLOGIE au moment de l'EI (dose, unité, fréquence)	9. VOIE D'ADMINISTRATION	10. DATES DE TRAITEMENT Date de début (jj/mm/aaaa) Date de fin (jj/mm/aaaa)	11. INDICATION

En cas d'interruption temporaire puis de réintroduction, compléter une nouvelle ligne avec la date de réintroduction et la dose ; idem en cas de changement de dose.

12. DE/RE-CHALLENGE Information

Le(s) EI ont-ils disparu après arrêt d'Alpelisib (BYL 719) ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> N.A.	Le(s) EI ont-ils réapparu après administration d'Alpelisib (BYL 719)? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> N.A.
--	---

PRODUIT EN ATU: Alpelisib (BYL 719) Type et Nom de l'ATU : ATU avec PUT / Alpelisib dans le cancer du sein NCC: CBYL719CFR01M PAYS: FRANCE	Initiales du Patient : _ _ - _ _ <i>(première lettre du nom – première lettre du prénom)</i>	Réservé à Novartis Pharma S.A.S. : N° Patient (MAP ID) :
--	---	---

13. TRAITEMENT(S) CONCOMITANT(S) PERTINENT(S) POUR EVALUER LES EI RAPPORTES (exclure les traitements correcteurs des EI)								
NOM des médicaments concomitants	Relation de causalité	Posologie (dose, unité, fréquence)	Voie d'administration	DATE DE DEBUT (jj/mm/aaaa)	En cours	DATE DE FIN (jj/mm/aaaa)	INDICATION	Mesure prise*
	<input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect				<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect				<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect				<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/> Non suspect <input type="checkbox"/> Suspect				<input type="checkbox"/>			
14. COMMENTAIRES : tels que l'explication de la causalité, toute mesure prise vis à vis du traitement concomitant, la date de ré-introduction en cas d'arrêt temporaire, information sur le déchallenge/rechallenge, etc... ; merci de l'indiquer ici :								

III. DONNEES COMPLEMENTAIRES PERTINENTES			
15. ANTECEDENTS MEDICAUX ET PATHOLOGIES CONCOMITANTES PERTINENTES POUR L'EI (ex : allergies, précédents épisodes similaires)			
PATHOLOGIE	DATE DE DEBUT (jj/mm/aaaa)	En cours	DATE DE FIN (jj/mm/aaaa)
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	

16. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ET RÉSULTATS DE LABORATOIRE (ne mentionner que les examens utiles au diagnostic et à la description des EI)			
NOM DE L'EXAMEN	DATE (jj/mm/aaaa)	RESULTAT	UNITES ET VALEURS NORMALES (si applicable)
Commentaires supplémentaires sur les résultats d'examens complémentaires :			

IV. SOURCE DE L'INFORMATION	
17. NOM, ADRESSE N° DE TELEPHONE ET FAX DU PROFESSIONNEL DE SANTE	18. DATE DE CE RAPPORT COMPLETE PAR LE PROFESSIONNEL DE SANTE / OU UN AUTRE NOTIFICATEUR & SIGNATURE Jour mois année Signature :
NOM ET ADRESSE DU LABORATOIRE	
Novartis Pharma S.A.S. 8-10, rue Henri Sainte-Claire Deville CS 40150 92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX	
FORMULAIRE A ENVOYER AU SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS France : FAX N° 01 55 47 68 00	

Novartis Pharma SAS utilise des fichiers de données ayant pour finalité la gestion de données de santé recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance des médicaments postérieurement à leur mise sur le marché. Ces données sont conservées pour une durée conforme à la réglementation. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification en contactant droit.information@novartis.com. Vous pouvez également soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données à cette adresse email : global.privacy_office@novartis.com, et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits. Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.novartis.fr/notice-

ANNEXE C.5
Fiche de signalement de grossesse

Fiche à adresser à la pharmacovigilance de Novartis Pharma S.A.S.

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Service de Pharmacovigilance
8 et 10 rue Henri Sainte-Claire Deville
92563 Rueil-Malmaison Cedex
Tel. : 01.55.47.66.77 Fax : 01.55.47.68.00

Ne pas envoyer de document source sauf si demandé spécifiquement par Novartis
RESUMER SUR LE FORMULAIRE LES INFORMATIONS PERTINENTES DES DOCUMENTS MEDICAUX

Pays : France		Reference Locale base PV :		Page 1 / 5
Médicament sous ATU : Alpelisib (BYL 719) Type et Nom de l'ATU : ATUn avec PUT / Alpelisib dans le cancer du sein Identifiant ATU (NCC) : CBYL719CFR01M			Réservé à Novartis Pharma S.A.S. : N° Patient (MAP ID) : <input type="text"/>	
Nom et adresse du médecin prescripteur :		Initiales du patient traité : <input type="text"/> - <input type="text"/> (première lettre du nom – première lettre du prénom)		
TYPE DE RAPPORT : <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Suivi		<input type="checkbox"/> Grossesse de la partenaire du patient traité par Alpelisib (exposition via le père)		
Ia. INFORMATIONS CONCERNANT LE PERE				
INITIALES	Date de naissance (MMM AAAA)	AGE ans	TAILLE cm	POIDS kg
Ib. INFORMATIONS CONCERNANT LA MERE				
INITIALES	Date de naissance (MMM AAAA)	AGE ans	TAILLE cm	POIDS kg
Date des dernières règles (DDR) : <input type="text"/> jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année		6. Date prévue d'accouchement <input type="text"/> jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année Merci de préciser la méthode de calcul utilisée (DDR, échographie, etc...) :		
Une méthode de contraception était-elle utilisée? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
Pensez-vous qu'il y a eu échec de la contraception ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas				
Cause / raison de l'échec (non observance, mécanique, interaction médicamenteuse...) :				
S'agit-il d'une grossesse avec lien de consanguinité ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas				
Si oui, préciser le degré : _____				
II. ANTECEDENTS DE LA MERE				
ANTECEDENTS MEDICAUX DE LA MERE (incluant les informations concernant les maladies familiales, les facteurs de risque connus ou les conditions pouvant affecter le déroulement de la grossesse) :				
<input type="checkbox"/> Hypertension	<input type="checkbox"/> Diabète (y compris gestationnel)	<input type="checkbox"/> Eclampsie	<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/> Tabac
<input type="checkbox"/> Dysthyroïdie	<input type="checkbox"/> Infections pendant la grossesse	<input type="checkbox"/> Exposition professionnelle ou environnementale pouvant influencer sur la grossesse :	<input type="checkbox"/> Antécédent d'infertilité	
			<input type="checkbox"/> Traitement pour infertilité : _____	
			<input type="checkbox"/> Autre (à détailler) : _____	
ANTECEDENTS OBSTETRICAUX – Informations concernant les précédentes grossesses, incluant avortement ou enfant mort-né (utiliser la page 5 si nécessaire).				
	Semaines d'aménorrhée	Issue de la grossesse incluant les anomalies		
1	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
2	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
3	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
4	<input type="text"/>	<input type="text"/>		

Pays : France
Reference Locale base PV :
Page 2 / 5
MEDICAMENTS PRIS PAR LA MERE – merci de noter d’abord le ou les médicaments Novartis, puis tous les autres médicaments pris avant ou pendant la grossesse.

Médicament(s)	Posologie quotidienne	Voie d’administration	Dates de traitement		Indication	Période d’exposition (semaines d’aménorrhée)	
			Début	Fin		Début	Fin

 Les médicaments administrés ont-ils été arrêtés à cause de la grossesse ? Oui Non Ne sait pas

Si oui, lesquels?

III. INFORMATIONS SUR LA GROSSESSE
EXAMENS PRENATAUX

 Des tests particuliers (ex : amniocentèse, échographies, dosage des alfa-foetoprotéine dans le sang maternel...) ont-ils été réalisés pendant la grossesse ? Oui, merci de compléter le tableau ci-après Non Ne sait pas

Test	Date de réalisation	Résultat

ISSUE DE LA GROSSESSE

<input type="checkbox"/> Avortement <input type="checkbox"/> Volontaire <input type="checkbox"/> Thérapeutique <input type="checkbox"/> Spontané • Date de l’avortement : _____ _____ _____ jour/mois/année à ____ semaines d’aménorrhée • Motif de l’avortement : <input type="checkbox"/> Raison inconnue <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____	<input type="checkbox"/> Accouchement (enfant vivant) <input type="checkbox"/> Normal par voie basse <input type="checkbox"/> Césarienne <input type="checkbox"/> Forceps/Ventouse • Date de l’accouchement : _____ _____ _____ jour/mois/année à ____ semaines d’aménorrhée • Complication pour la mère ou lors de la naissance : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____	<input type="checkbox"/> Enfant mort-né <i>(22 semaines de gestation ou plus)</i> • Date de l’accouchement : _____ _____ _____ jour/mois/année à ____ semaines d’aménorrhée • Informations complémentaires : _____ _____ _____
---	---	--

EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENUS CHEZ LA MERE PENDANT LA GROSSESSE :

Si la mère a présenté un effet indésirable suspecté d’être lié au produit Novartis pendant la grossesse ou en cas de décès, merci de compléter puis faxer le formulaire de déclaration d’effet indésirable.

Pays : France

Reference Locale base PV :
Page 3 / 5
IV. EVALUATION DE L'ISSUE DE LA GROSSESSE
Issue de la grossesse : Normale Anormale ; **En cas d'issue de grossesse anormale, merci d'indiquer :**
CRITERE DE GRAVITE

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Non grave | <input type="checkbox"/> Anomalie/malformation congénitale |
| <input type="checkbox"/> Menace du pronostic vital (à risque immédiat de décès) | <input type="checkbox"/> Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) |
| <input type="checkbox"/> Décès de la mère (date : ____ ____ ____) | <input type="checkbox"/> Invalidité/incapacité significative ou persistante |
| <input type="checkbox"/> Décès du nouveau-né (date : ____ ____ ____) | <input type="checkbox"/> Autre événement médicalement significatif |
- (événement indésirable pouvant mettre en danger la vie du patient et pouvant nécessiter une prise en charge médicale ou chirurgicale pour éviter l'évolution vers un des autres critères de gravité)*

LIEN DE CAUSALITE : en cas d'issue de grossesse anormale, merci d'indiquer si selon vous un lien de causalité avec le médicament Novartis est :

-
- Non suspecté
-
- Suspecté

V. INFORMATIONS SUR LE NOUVEAU-NE (à la naissance)
NOUVEAU-NE

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Vivant (normal) | <input type="checkbox"/> Mort-né à ____ semaines d'aménorrhée |
| <input type="checkbox"/> Vivant avec une anomalie congénitale : _____ | <input type="checkbox"/> Prématuré à ____ semaines d'aménorrhée |
| <input type="checkbox"/> Vivant avec un problème médical : _____ | <input type="checkbox"/> Post-mature à ____ semaines d'aménorrhée |
| <input type="checkbox"/> A terme | |

Sexe	Apgar	Taille	Poids	Périmètre crânien
<input type="checkbox"/> Masculin	- à 1 min. :			
<input type="checkbox"/> Féminin	- à 5 mins. :	cm	kg	cm
	- à 10 mins. :			

Toute information complémentaire peut être rajoutée en page 5.

IDENTIFICATION DU NOTIFICATEUR

NOM, ADRESSE ET NUMERO DE TELEPHONE DU NOTIFICATEUR :

DATE DE LA NOTIFICATION

jour mois année

Signature:

NOM ET ADRESSE DU LABORATOIRE

Novartis Pharma S.A.S.
 8-10, rue Henri Sainte-Claire Deville
 CS 40150 92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX

FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS: FAX N° 01 55 47 68 00

Novartis Pharma SAS utilise des fichiers de données ayant pour finalité la gestion de données de santé recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance des médicaments postérieurement à leur mise sur le marché. Ces données sont conservées pour une durée conforme à la réglementation. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification en contactant droit.information@novartis.com. Vous pouvez également soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données à cette adresse email : global.privacy.office@novartis.com, et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits. Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.novartis.fr/notice-information.

Ne pas envoyer de document source sauf si demandé spécifiquement par Novartis

RESUMER SUR LE FORMULAIRE LES INFORMATIONS PERTINENTES DES DOCUMENTS MEDICAUX

Pays : France	Reference Locale base PV :	Page 4 / 5
Médicament sous ATU : Alpelisib (BYL 719) Type et Nom de l'ATU : ATUn avec PUT / Alpelisib dans le cancer du sein Identifiant ATU (NCC) : CBYL719CFR01M		Réservé à Novartis Pharma S.A.S. : N° Patient (MAP ID) : _____
Nom et adresse du médecin prescripteur :		Initiales du patient traité : ____ - ____ <i>(première lettre du nom – première lettre du prénom)</i>
TYPE DE RAPPORT : <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Suivi	<input type="checkbox"/> Grossesse de la partenaire du patient (exposition via le père)	
VI. INFORMATIONS SUR LE NOUVEAU-NE (après la naissance)		
Détails sur l'enfant : Age _____ mois		
Allaitement jour/mois/année Allaitement maternel : <input type="checkbox"/> Oui, continu <input type="checkbox"/> Enfant sevré le _____ _____ _____ <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Y-a-t-il un complément d'alimentation ajouté à l'allaitement maternel ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si oui, merci de détailler : _____		
Situation actuelle de l'enfant : <input type="checkbox"/> En bonne santé, pas de problème médical ni d'anomalie congénitale (voir sections suivantes si applicable), développement normal <input type="checkbox"/> Problème médical ou de développement, ou anomalie congénitale <input type="checkbox"/> Enfant décédé (date du décès _____ _____ _____ ou âge au moment du décès _____). Merci de préciser la cause du décès et de fournir les résultats de l'autopsie : _____		
Information sur le développement de l'enfant : L'enfant présente-t-il un signe de retard de développement ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <i>(Si oui, merci de préciser le type de retard)</i> <input type="checkbox"/> Retard de développement moteur (<i>Fournir des détails si disponibles</i>) _____ <input type="checkbox"/> Retard de langage (<i>Fournir des détails si disponibles</i>) _____ <input type="checkbox"/> Retard du développement social/émotionnel (<i>Fournir des détails si disponibles</i>) _____ <input type="checkbox"/> Autre (<i>Fournir des détails</i>) _____		
Histoire médicale de l'enfant : L'enfant a-t-il présenté une infection grave ayant nécessité une hospitalisation ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <i>(Si oui, merci de fournir des détails sur l'infection (site, germe), son traitement et son évolution)</i> Y avait-il des signes d'immunodépression <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <i>(Si oui, merci de fournir des détails)</i> L'enfant a-t-il présenté une pathologie significative, a-t-il été opéré ou hospitalisé ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <i>(Si oui, merci de fournir des détails sur la pathologie (diagnostic), sa date de début, son traitement et son évolution)</i> Une malformation congénitale a-t-elle été diagnostiquée depuis la naissance ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <i>(Si oui, merci de fournir des détails)</i>		

VII. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

VOUS POUVEZ NOTER SUR CETTE PAGE TOUTE INFORMATION UTILE :

IDENTIFICATION DU NOTIFICATEUR

NOM, ADRESSE ET NUMERO DE TELEPHONE DU NOTIFICATEUR :

DATE DE LA NOTIFICATION :

jour mois année

Signature :

NOM ET ADRESSE DU LABORATOIRE

Novartis Pharma S.A.S.
8-10, rue Henri Sainte-Claire Deville
CS 40150 92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX
FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS: FAX N° 01 55 47 68 00

Novartis Pharma SAS utilise des fichiers de données ayant pour finalité la gestion de données de santé recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance des médicaments postérieurement à leur mise sur le marché. Ces données sont conservées pour une durée conforme à la réglementation. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification en contactant droit.information@novartis.com. Vous pouvez également soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données à cette adresse email : global.privacy_office@novartis.com, et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits. Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.novartis.fr/notice-information.