

# ATU NOMINATIVE

## PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

### ALPELISIB 50 et 200 mg, comprimés pelliculés (BYL 719) dans le syndrome PROS/Cloves

Juillet 2018 - Version 1

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p><b>ATU</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</b></p>	<p><b>NOVARTIS PHARMA S.A.S.</b> <b>2 et 4 rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison</b></p> <p><b>Contact :</b></p> <p><b>NOVARTIS PHARMA S.A.S.</b> <b>Tél : 01 55 47 68 15 Fax : 01 55 47 65 15</b></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	6
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 ?	8
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 graves dont Novartis PHARMA S.A.S. a connaissance	9
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	9
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  $\alpha$ -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 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$  et p110 $\gamma$ . Les isoformes  $\alpha$  et  $\beta$  sont exprimées de manière ubiquitaire, alors que les isoformes  $\gamma$  et  $\delta$  sont exprimées principalement dans les lymphocytes et jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires. ALPELISIB est en cours de développement dans le cancer du sein et a récemment fait l'objet d'une publication rapportant son utilisation chez une cohorte de patients présentant un syndrome PROS/ CLOVES <sup>1</sup>.

## 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

---

<sup>1</sup> Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome.

Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, Blanc E, Johnson SC, Huguin C, Boccarda O, Sarnacki S, Boddart N, Pannier S, Martinez F, Magassa S, Yamaguchi J, Knebelmann B, Merville P, Grenier N, Joly D, Cormier-Daire V, Michot C, Bole-Feysot C, Picard A, Soupre V, Lyonnet S, Sadoine J, Slimani L, Chaussain C, Laroche-Raynaud C, Guibaud L, Broissand C, Amiel J, Legendre C, Terzi F, Canaud G.

Nature. 2018 Jun;558(7711):540-546. doi: 10.1038/s41586-018-0217-9. Epub 2018 Jun 13.

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](http://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](http://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 l'ATU, ALPELISIB est soumis à prescription hospitalière.

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,
- recueillir l'Avis d'un Centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée (M.A.G.E.C) prenant en charge les « PIK3CA syndromes » et ayant une expérience d'utilisation des inhibiteurs de la PI3K,

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement

de santé les éléments suivants, dûment remplis :

- Le formulaire de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe D.1).

3/ 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)

ATU / DP4

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex

Tel : 33(0) 1 55 87 36 24

Fax : 33(0) 1 55 87 34 02

mail : [atuinfhep@ansm.sante.fr](mailto:atuinfhep@ansm.sante.fr)

4/ 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

### 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 (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,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe D.2).

**Avant d'initier le traitement les examens suivants seront effectués :**

- Contrôle des paramètres biologiques suivants: NFS, bilan hépatique complet, bilan pancréatique (amylase, lipase), biochimie complète (ionogramme sanguin, albumine, urée, créatinine), D-dimères, bandelette urinaire (si anomalie, nécessité d'une analyse d'urine)
- Contrôle de la glycémie : taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), glycémie à jeun
- $\beta$ -HCG sérique si applicable
- Electrocardiogramme et échographie cardiaque
- Imagerie : IRM

Cette fiche est transmise au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse par fax à :

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**

**Cellule ATU**

2 et 4 rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.68.49

Fax : 01.55.47.65.15

### 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 D.3) ;
- un formulaire de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

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)  
ATU / DP4  
143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex  
tél : 33 (0)1 55 87 36 24 fax: 33 (0)1 55 87 36 12  
mail : [atuinfhep@ansm.sante.fr](mailto:atuinfhep@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.

**Remarque** : Pour les patients ayant commencé à bénéficier du traitement par ALPELISIB avant la mise en place du PUT :

- Lors de la première visite de suivi, le médecin prescripteur complète la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe D.2) en plus de la fiche de suivi (Annexe D.3).

Cette fiche est transmise au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse par fax à :

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**  
**Cellule ATU**  
2 et 4 rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tél : 01.55.47.68.49  
Fax : 01.55.47.65.15

### 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 D.4). 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 :

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**  
**Cellule ATU**  
2 et 4 rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tél : 01.55.47.68.49  
Fax : 01.55.47.65.15

## 2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier une demande 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 D.2).

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 D.3).

**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 :

<p style="text-align: center;"><b>NOVARTIS PHARMA S.A.S.</b> <b>Cellule ATU</b> 2 et 4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Tél : 01.55.47.68.15 Fax : 01.55.47.65.15</p>
--

## **2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des 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](http://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).
  
- 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 D.3).

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 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,
- diffuse, tous les 4 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement 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 D.5).  
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D.6).  
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe D.4).

#### **3.1.5 A qui déclarer ?**

Déclarer à:

NOVARTIS PHARMA S.A.S.  
Service de Pharmacovigilance  
2 et 4 rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison



## 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 [ANSM 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,
- dans un pays hors Union Européenne,
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne 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 cas 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 ([atuinfhep@ansm.sante.fr](mailto:atuinfhep@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](http://www.ansm.sante.fr)) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

### **3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi**

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 : Formulaire de demande d'ATU nominative**

**Annexes D : Fiches de suivi médical :**

D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

D2 : Fiche d'initiation de traitement

D3 : Fiche de suivi

D4 : Fiche d'arrêt de traitement

D5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

D6 : 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  $\alpha$ -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 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$  et p110 $\gamma$ . Les isoformes  $\alpha$  et  $\beta$  sont exprimées de manière ubiquitaire, alors que les isoformes  $\gamma$  et  $\delta$  sont exprimées principalement dans lymphocytes et jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires. ALPELISIB est en cours de développement dans le cancer du sein et a récemment fait l'objet d'une publication rapportant son utilisation chez une cohorte de patients présentant un syndrome PROS/ CLOVES<sup>2</sup>

### 4.1. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Novartis Pharma SAS ne possédant pas de données de sécurité et d'efficacité en dehors des développements cliniques actuels en oncologie, la posologie sera déterminée par le médecin selon les besoins du patient.

#### 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.

#### 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.

---

<sup>2</sup> 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

En l'absence de d'études toxicologiques chez l'animal juvénile, il est nécessaire de mettre en place une surveillance accrue de la croissance et de la puberté chez l'enfant jusqu'à l'adolescence.

### **Durée de traitement**

Le traitement sera poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable.

### **Adaptations posologiques**

Lors des études cliniques en oncologie chez des patients adultes en cas de survenue d'un effet indésirable grave ou intolérable suspecté d'être relié à l'alpelisib, le traitement doit être interrompu puis repris à la même dose ou à une dose inférieure, ou arrêté définitivement. Au cours de ces études, le traitement a été interrompu et il n'y a pas eu recours à de doses inférieures à 200 mg,

### **Omission d'une dose**

En cas de vomissements après la prise du traitement ou en cas d'oubli d'une prise, une nouvelle dose ne doit pas être prise ce jour-là. Le traitement doit être poursuivi par la prise de la dose suivante prévue le lendemain.

### **Populations particulières**

#### **Insuffisance rénale**

La sécurité et l'efficacité de l'alpelisib chez les patients insuffisants rénaux n'ont pas été établies.

#### **Insuffisance hépatique**

La sécurité et l'efficacité de l'alpelisib chez les patients insuffisants hépatiques n'ont pas été établies.

#### **Patients âgés**

La sécurité et l'efficacité de l'alpelisib chez les sujets âgés n'ont pas été établies.

### **Mode d'administration**

L'alpelisib doit être administré par voie orale, une fois par jour à la même heure chaque jour, de préférence le matin dans l'heure qui suit un repas ou une collation.

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**

L'hyperglycémie est un effet attendu, réversible de l'alpelisib. Sur la base des données disponibles provenant des études cliniques en oncologie, l'hyperglycémie induite par l'alpelisib apparaît généralement dans les deux premiers mois du traitement et peut être asymptomatique. Certains cas peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces études, les hyperglycémies sont très fréquentes.

La glycémie à jeun et/ou le taux d'hémoglobine glyquée doivent être contrôlés avant l'initiation du traitement. Au cours du traitement, la glycémie à jeun doit être contrôlée fréquemment pendant les 2 premières semaines, puis une fois toutes les 4 semaines puis tous les 3 mois ou plus fréquemment lorsque cela est cliniquement indiqué.

Lors des études cliniques en oncologie, l'hyperglycémie a généralement été bien contrôlée avec un traitement antidiabétique (selon les recommandations en vigueur) et/ou une réduction de la dose d'alpelisib

quand cela a été cliniquement nécessaire. La glycémie doit être corrigée chez les patients ayant des valeurs anormales (patients pré-diabétiques dont la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 140 mg/dl et le taux d'hémoglobine glyquée supérieure à 6,4%) avant d'initier un traitement par l'alpelisib, de plus ces patients doivent être étroitement surveillés afin de permettre une détection précoce et une prise en charge rapide de l'hyperglycémie.

### **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, une éruption cutanée, une fièvre ou une tachycardie ont été rapportées chez des patients traités par l'alpelisib dans les études cliniques en oncologie. 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 et un érythème polymorphe ont été rapportés dans les études cliniques en oncologie en cours ou terminées. Le traitement par l'alpelisib ne doit pas être initié chez les patients avec des antécédents de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell.

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 une éruption cutanée progressive), 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 dermatologique est recommandée. L'alpelisib ne doit pas être réadministré chez les patients ayant déjà présenté une réaction cutanée grave.

### **Eruption cutanée**

L'apparition d'une éruption cutanée a fréquemment été rapportée chez les patients traités par l'alpelisib dans les études cliniques en oncologie. Elle apparaissait habituellement lors des premiers cycles (cycles 1-2) d'initiation du traitement. L'éruption cutanée était généralement rapportée sous la forme d'une éruption maculopapuleuse ou d'une éruption généralisée accompagnée d'un prurit et d'une sécheresse cutanée.

Un traitement approprié doit être initié dès les premiers signes d'une éruption cutanée.

### **Pneumopathie/pneumopathie interstitielle non infectieuses**

Des cas de pneumopathies non infectieuses ont été rapportés chez les patients traités avec l'alpelisib dans les études cliniques en oncologie. Des pneumopathies dont des cas graves de pneumopathie/pneumopathie interstitielle ont été rapportées chez des patients traités par l'alpelisib dans ces études.

Tous les patients doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement par alpelisib. Les patients doivent être informés de rapporter toute apparition ou aggravation d'un symptôme respiratoire. 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 avec une confirmation de pneumopathie interstitielle.

### **Pancréatite**

Des augmentations des taux des enzymes pancréatiques (lipase et amylase) et des pancréatites ont été rapportées chez des patients traités par l'alpelisib dans les études cliniques en oncologie. Les taux de lipase et d'amylase doivent être contrôlés avant l'initiation du traitement par l'alpelisib et régulièrement par la suite lorsque cela est cliniquement indiqué.

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

##### Substrats des enzymes du cytochrome P450

D'après les données obtenues in vitro, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante avec les médicaments à marge thérapeutique étroite dont l'élimination est principalement dépendante de la famille des isoenzymes 3A et 2C du cytochrome P450 et avec les inhibiteurs du BCRP.

##### Interaction avec la nourriture et les boissons

Chez les sujets sains, l'administration de l'alpelisib avec de la nourriture a résulté en l'augmentation de la  $C_{max}$  et de l'AUC. Par conséquent, l'alpelisib doit être pris dans l'heure suivant un repas ou une collation.

##### Agents réduisant l'acidité gastrique

Les agents réduisant l'acidité gastrique tels que les anti-H2 diminuent la  $C_{max}$  et l'ASC de l'alpelisib en cas d'administration concomitamment. En présence de nourriture et dû à l'effet positif de la nourriture (voir paragraphe ci-dessus « interactions avec la nourriture et les boissons ») la faible diminution de l'ASC n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'alpelisib peut donc être co-administré avec un agent réduisant l'acidité gastrique s'il est pris avec de la nourriture.

##### 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**

Il n'y pas de données sur les risques associés à l'administration de l'alpelisib chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes. 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 une semaine après l'arrêt du traitement. Un test sérique de grossesse chez les femmes susceptibles de procréer doit être réalisé avant l'initiation du traitement par l'alpelisib.

Il est recommandé aux patients hommes dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible d'être enceinte d'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.

##### **Grossesse**

Il n'y a aucune information chez la femme enceinte et aucune donnée disponible chez l'humain pour documenter un risque associé au produit.

En l'absence de données, les femmes enceintes doivent être informées que l'alpelisib peut présenter des risques non connus pour le fœtus. Le traitement par l'alpelisib ne doit être utilisé en cas de grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas encore été menées et il n'y a pas eu d'études chez les jeunes animaux. Cependant étant donné le mode d'action de l'alpelisib, des effets indésirables sur la croissance de l'embryon ne peuvent être exclus. Lors des études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien, il a été observé des effets dégénératifs au niveau des organes reproductifs mâles et femelles.

## **Allaitement**

Le passage de l'alpelisib dans le lait maternel n'est pas connu. Il n'y a pas de données sur les effets de l'alpelisib chez les enfants allaités ou sur la production de lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et au vu des effets indésirables potentiels de l'alpelisib chez les nourrissons allaités, les femmes allaitantes doivent être informées des risques potentiels pour leur enfant. Il est recommandé que les femmes prenant de l'alpelisib n'allaitent pas pendant la durée du traitement et au moins pendant une semaine après la fin du traitement.

## **Fertilité**

Sur la base des études de toxicité répétée chez les animaux, l'alpelisib peut diminuer la fertilité chez les mâles et les femelles. Lors des études de toxicité répétée allant jusqu'à 13 semaines, des effets indésirables ont été observés sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles, tels qu'une atrophie vaginale et des variations du cycle œstral chez les rates et une atrophie de la prostate et une hypocellularité testiculaire chez les chiens.

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets de l'alpelisib sur la fertilité humaine.

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

Aucune étude clinique n'a été menée sur les effets de l'alpelisib sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.

## **4.7. Effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés dans l'étude clinique conduite avec l'alpelisib en oncologie CBYL719X2101 (bras alpelisib en monothérapie) chez des adultes à différentes doses (30-450 mg) et dans la base de données de pharmacovigilance de Novartis (Argus) incluant les études cliniques dont les doses s'échelonnent de 30 à 450 mg, à la date du 13 mai 2017, sont listés dans le tableau ci-dessous, et présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA suivant un ordre décroissant de fréquence.

Le calcul de la fréquence a été basé sur l'expérience actuelle de l'étude clinique (CBYL719X2101) mené chez des patients adultes ayant des tumeurs malignes avancées ou un cancer du sein (bras de l'alpelisib en monothérapie)

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Catégorie de fréquence (tous grades)</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Thrombocytopénie, lymphopénie
<b>Affections oculaires</b>	Fréquent	Sécheresse oculaire, vision floue, œdème périorbitaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Diarrhée, dyspepsie, nausée, stomatite, vomissements, douleurs abdominales, constipation, sécheresse buccale
	Fréquent	Douleurs buccales
	Non rapportée*	Pancréatite
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie
	Fréquent	Inflammation des muqueuses, œdème, sensation de soif, xérosis
<b>Affections du système immunitaire</b>	Fréquent	Hypersensibilité
	Non rapportée*	Réaction anaphylactique
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Perte de poids, augmentation des transaminases (ALAT, ASAT), augmentation de la créatinine sanguine
	Fréquent	Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la lipase, allongement de l'intervalle QT à l'ECG
<b>Infections et infestations</b>	Fréquent	Pneumonie



<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très fréquent	Diminution de l'appétit, hyperglycémie, déshydratation, hypokaliémie, hypomagnésémie
	Fréquent	Hypocalcémie, hypophosphatémie, polydipsie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Douleurs dans les extrémités
	Fréquent	Spasmes musculaires
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Dysgueusie, céphalées, insomnie, vertiges
	Fréquent	Anxiété, amnésie, dépression
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Très fréquent	Dyspnée
	Fréquent	Pneumopathie inflammatoire (comprenant : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumonie interstitielle aiguë)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Sécheresse de la peau, éruption cutanée, éruption maculopapulaire, éruption érythémateuse, prurit
	Fréquent	Alopécie, dermatite acnéiforme, érythème
	Peu fréquent	Onychomadèse
	Non rapportée*	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent	Hypertension

\*Événement indésirable non rapporté dans l'étude CBYL719X2101 (étude utilisée pour la détermination de la fréquence de survenue) mais dans une autre étude. Par conséquent, la fréquence sera « non rapportée ».

### **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**

Dans les études cliniques en oncologie, 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 hyperuricémie, une hyponatrémie, une asthénie et une éruption cutanée.

Des mesures générales de 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  $\alpha$ -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) de classe I appartenant à la classe de composés 2-aminothiazolés.

## **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.

### **6.3. 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.

### **6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

### **6.5. 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 cette Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)**

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

L'ATU est 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 de ce 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](http://www.ansm.sante.fr)).

#### **2) 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

#### **3) 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 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

- 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.

Il fonctionne en empêchant la croissance et la multiplication de certains types de cellules et peut être utilisé dans certains cas dans le syndrome de PROS/CLOVES<sup>3</sup>.

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 une des situations suivantes vous concerne, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien **avant** de débiter votre traitement:

- vous êtes ou pensez que vous êtes enceinte, ou envisagez de le devenir (reportez-vous à la rubrique grossesse, allaitement et fertilité)
- vous allaitez ou envisagez d'allaiter (reportez-vous à la rubrique grossesse, allaitement et fertilité)

<sup>3</sup> 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

Contactez votre médecin **immédiatement** si l'un de ces symptômes **apparaît ou s'aggrave pendant** votre traitement :

- si vous avez la sensation d'avoir très soif, si vous urinez plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, si vous avez plus d'appétit associé à une perte de poids, car ils peuvent être le signe d'un taux de sucre élevé dans votre sang (hyperglycémie).
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement ou difficultés à respirer, respiration sifflante ou toux, étourdissements, vertiges, modification de votre niveau de conscience, baisse de tension, rougeur de la peau, gonflement du visage ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes possible d'une réaction allergique grave)
- éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre (signes possibles d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un érythème polymorphe)
- problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une douleur dans la poitrine en respirant, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, ou des hoquets (signes possibles d'une pneumopathie non infectieuse et d'une pneumonie)
- douleur aigue importante dans le haut du ventre (signe possible d'une pancréatite)

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, le fonctionnement de votre foie (mesures des taux de transaminase et de bilirubine), et le nombre de vos cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes). Alpelisib peut influencer sur ces analyses. Si cela est nécessaire, votre médecin pourra diminuer votre dose d'Alpelisib ou décider d'arrêter temporairement votre traitement pour permettre à votre taux de sucre, votre fonction hépatique et le nombre de vos cellules sanguines de revenir à la normale.

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

### **Personnes âgées**

Il n'y a aucune information disponible 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, de vitamines ou de médicaments à base de plantes.

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 potentiels non connus qu'Alpelisib peut présenter pendant une grossesse ou l'allaitement.

Il n'y a pas d'information sur l'utilisation d'Alpelisib pendant la grossesse. Alpelisib pourrait avoir des effets délétères non connus sur votre enfant à naître.

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 une semaine 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.

### 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.

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 le ou les comprimé(s) une fois par jour dans l'heure qui suit un repas ou une collation, de préférence le matin.

#### **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 dans l'heure qui suit un repas ou une collation.

#### **Durée du traitement par Alpelisib**

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 plus d'Alpelisib que vous n'auriez dû, 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 avez oublié de prendre Alpelisib**

Si vous vomissez après avoir pris la dose ou que vous oubliez une dose, ne prenez pas la dose manquée ce jour-là. Prenez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle.

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 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.

**ARRETEZ de prendre Alpelisib et contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants qui peuvent être les signes d'une réaction allergique :**

- difficultés à respirer
- vertiges

- fièvre
- rougeur sur le visage ou sur le corps
- augmentation des battements du cœur
- difficultés pour avaler, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- démangeaisons importantes de la peau avec des rougeurs ou des vésicules, rougeur de la peau apparaissant initialement comme des boutons ressemblant à des cibles ou des plaques rondes avec souvent une cloque au centre

**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, faible production d'urine, perte de poids, peau rouge et sèche, irritabilité (signes de déshydratation)
- Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal (signes d'une modification du taux de potassium dans le sang)

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

- Fièvre, mal de gorge ou plaies buccales (aphtes) dues à des infections (signes d'un taux bas en lymphocytes, un type de globules blancs)
- Saignements spontanés ou apparition de bleus (signes d'un taux bas en thrombocytes, aussi appelés plaquettes)
- Gonflement généralisé
- Eruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement ou difficultés à respirer, respiration sifflante ou toux, étourdissements, vertiges, modification du niveau de conscience, hypotension avec ou sans démangeaisons légères généralisées, rougissement de la peau, gonflement du visage ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes d'une réaction allergique grave)
- Battements du cœur irréguliers (modification de l'activité électrique du cœur)
- Problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une douleur dans la poitrine en respirant, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, ou des hoquets qui peuvent être le signe de pneumopathie non infectieuses et de pneumonie

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

- Diminution de la quantité d'urine par rapport à d'habitude, perte d'appétit inexplicée, nausées ou vomissements, gonflement des jambes ou d'une autre partie du corps

**Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- Eruption cutanée, rougeur de la peau apparaissant initialement comme des boutons ressemblant à des cibles ou des plaques rondes avec souvent une cloque au centre, plaies dans la bouche, la gorge, le nez ou au niveau des organes génitaux et conjonctivite (yeux rouges et gonflés), éruption cutanée qui peut progresser en cloques et peau qui pèle, symptômes ressemblant à la grippe incluant une fièvre, des frissons, une fatigue et des douleurs.
- Douleur aigue importante dans le haut de l'estomac (signe possible d'une pancréatite)

**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)

- fatigue, manque d'énergie, pâleur (signes potentiels d'un nombre faible de globules rouges)
- diarrhée
- brûlures d'estomac, indigestion
- nausées
- plaies dans la bouche (aphtes) avec inflammation des gencives
- vomissements
- douleurs abdominales
- constipation
- bouche sèche
- fatigue
- sensation de faiblesse
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds
- fièvre

- perte de poids
- taux élevés des transaminases (enzymes liées au fonctionnement du foie) : alanine aminotransférase (ALAT) et/ou aspartate aminotransférase (ASAT)
- taux élevé de créatinine
- diminution de l'appétit
- taux élevé de sucre dans le sang, qui peut se traduire par une sensation de grande soif, des mictions urinaires plus fréquentes que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, augmentation de l'appétit associé à une perte de poids
- analyses de sang anormales, notamment un taux faible de magnésium
- douleurs dans les extrémités
- altération du goût
- maux de tête
- difficultés d'endormissement
- vertiges
- essoufflement, difficultés à respirer
- sécheresse de la peau
- éruption cutanée
- éruption cutanée avec des tâches surélevées
- éruption cutanée avec rougeurs
- démangeaisons

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

- sécheresse de l'œil
- vision floue
- gonflement des paupières et gonflement autour de l'œil
- douleurs dans la bouche
- douleur, plaies dans la bouche, rougeur et gonflement des voies respiratoires et du tube digestif
- sensation de soif
- sécheresse anormale de la peau, des yeux et des membranes muqueuses
- augmentation de certaines enzymes : phosphatase, lipase
- diminution du taux de calcium dans le sang provoquant parfois des crampes
- diminution du taux de phosphates dans le sang
- persistance d'une sensation de soif excessive spasmes musculaires
- angoisse excessive, anxiété
- perte de mémoire
- dépression
- perte des cheveux
- réaction inflammatoire de la peau caractérisée par une rougeur, des démangeaisons, des cloques remplies de liquides devenant écailleuses, croûteuses ou devenant dures
- céphalée, vertiges (signes d'une pression artérielle haute)

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

- perte d'ongles indolore

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 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 pellicullage 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.

## **ANNEXE C : Formulaire de demande d'ATU nominative**

Disponible sur le site internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

## **ANNEXES D**

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

**Annexe D.2 : Fiche d'initiation de traitement**

**Annexe D.3 : Fiche de suivi trimestriel de traitement**

**Annexe D.4 : Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement**

**Annexe D.5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable**

**Annexe D.6 : Fiche de signalement de grossesse**

**ANNEXE D.1**  
**Fiche de demande d'accès au traitement**

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

**FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT**

Page 1/2

Initiales patient : |\_| - Nom    |\_| - Prénom    Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ (MM/AAAA)

Date de la demande : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ (JJ/MM/AAAA)

**CARACTERISTIQUES DU PATIENT**

Sexe :  Masculin     Féminin

Poids: |\_|\_|\_|, |\_| (kg)    Taille : - pour les enfants/adolescents de moins de 18 ans: |\_|\_|\_| cm

- pour les patients de 18 ans et plus :     NA

**CRITERES D'ELIGIBILITE**

- PIK3CA-Related Overgrowth Syndrome (PROS)  Oui  Non
- Mutation PIK3CA identifiée  Oui  Non
- Hypersensibilité connue à la substance active ou aux excipients  Oui  Non
- Motif de demande d'ATUn correspondant à l'une des situations suivantes  Oui  Non
  - ↳ Pronostic vital engagé et/ou chirurgie mutilante planifiée ou autre situation médicalement grave, due à la progression de la maladie (*précisez*) .....
- Patient **ne pouvant être inclus** dans un essai PROS actuellement en cours  Oui\*  Non

\* Justifier :

**CONTRACEPTION**

**CONTRACEPTION** Je soussigné, Dr....., m'engage à :

- mettre en place une méthode efficace\* de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 semaine suivant l'arrêt du traitement par Alpelisib (BYL719)
- 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 1 semaine après l'arrêt du traitement.
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test sérique de grossesse avant le début du traitement par Alpelisib (BYL719)

\*Les méthodes considérées comme efficace sont celles dont le taux de grossesse est inférieur à 1%

**AVIS DU CENTRE DE REFERENCE**

Avis sur l'instauration du traitement chez le patient d'un Centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée (M.A.G.E.C) prenant en charge les « PIK3CA syndromes » et ayant une expérience d'utilisation des inhibiteurs de la PI3K :     favorable     défavorable

Nom du centre :

Si favorable, posologie recommandée : : ..... mg/jour ; ou ..... mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)

Date (JJ/MM/AAAA) : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/

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

**FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT**

Initiales patient :  Nom -  Prénom

Page 2/2

**TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)**

- **Date d'initiation prévue :**           (JJ/MM/AAAA)
- **Posologie envisagée :** ..... mg/jour ; ou ..... mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)

**ATTENTION**

L'attention du prescripteur est attirée sur le fait qu'avant d'initier le traitement, il faudra disposer de :

- Un bilan sanguin (dont taux d'hémoglobine glyquée) et urinaire
- Une imagerie (IRM)
- Un moyen de contraception efficace pour les patients susceptibles d'être enceinte et d'un test de grossesse sérique négatif
- Un électrocardiogramme et une échographie cardiaque

<p><b><u>Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) :</u></b></p>  <p>Tél :                      Fax :</p> <p>Email : __</p> <p>Date :                      Signature :</p>	<p><b><u>Nom et adresse du pharmacien:</u></b></p>  <p>Tél :                      Fax :</p> <p>Email : __</p> <p>Date :                      Signature :</p>
<p><b>Réservé à Novartis Pharma S.A.S.</b></p> <p>N° de patient : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>MAP ID : .....</p> <p>Fiche ATU : Réf. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de réception</p>	<p>:</p>

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé**  
ATU/ DP 4

143-147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.24

**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 : Fax : 01 55 47 65 15**

## ANNEXE D.2

### Fiche d'initiation de traitement

#### Avant d'initier le traitement :

- **Contrôle des paramètres biologiques suivants:** NFS, bilan hépatique complet, bilan pancréatique (amylase, lipase), biochimie complète (ionogramme sanguin, albumine, urée, créatinine), D-dimères, bandelette urinaire (si anomalie, nécessité d'une analyse d'urine)
- **Contrôle de la glycémie :** taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), glycémie à jeun
- **β-HCG sérique** si applicable
- **Electrocardiogramme et échographie cardiaque**
- **Imagerie :** IRM

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

**FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT**

Initiales patient :  Nom -  Prénom

Page 1/2

<p><u>Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) :</u></p> <p>Tél : _____ Fax : _____</p> <p>Email : _____</p> <p>Date : _____ Signature : _____</p> <p><u>Nom et adresse du pharmacien:</u></p> <p>Tél : _____ Fax : _____</p> <p>Email : _____</p> <p>Date : _____ Signature : _____</p>	<p>Initiales patient : <input type="text"/> - Nom <input type="text"/> - Prénom</p> <p>Date de naissance : ___/___/____ (MM/AAAA)</p> <p>Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin</p> <p>Date de la visite : ___/___/____ (JJ/MM/AAAA)</p> <hr/> <p align="center"><b>Réservé à Novartis Pharma S.A.S.</b></p> <p>N° de patient : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>MAP ID : .....</p> <p>Fiche ATU : Réf. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de réception : _____</p>
---	---

**BILAN AVANT MISE SOUS TRAITEMENT**

➤ **Examens cliniques :**

Poids :     kg ; Taille : - pour les enfants/adolescents de moins de 18 ans :     cm

- pour les patients de 18 ans et plus :  NA

- **Indice de performance (Karnofsky âge ≥ 16 ans, ou Lansky âge < 16 ans) :**       /100  Non fait

**Signes vitaux**

- **Fréquence cardiaque :**  Normal  Anormal°  Non Fait

- **Fréquence respiratoire :**  Normal  Anormal°  Non Fait

- **Pression artérielle :**  Normal  Anormal°  Non Fait

° En fonction de l'anomalie, la balance bénéfice/risque est à évaluer avant de débiter le traitement.

➤ **Examens paracliniques :**

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultat
NFS	...../...../.....	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait
D-dimères		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait
Biochimie (ionogramme sanguin, albumine, urée, créatinine)		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait
Bilan hépatique complet		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait
Bilan pancréatique (amylase, lipase)		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait



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

**FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT**

Initiales patient :  Nom -  Prénom

Page 2/2

➤ **Examens paracliniques (suite) :**

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultat
Glycémie à jeun	...../...../.....	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* <input type="checkbox"/> Non fait
Hb glyquée (HbA1c)		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* <input type="checkbox"/> Non fait
β-HCG sérique		<input type="checkbox"/> Non Applicable <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Positif** <input type="checkbox"/> Non fait
Bandelette urinaire (BU)	...../...../.....	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait
Analyse d'urine si anomalie à la BU		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait
ECG	...../...../.....	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait
Echographie cardiaque	...../...../.....	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal° <input type="checkbox"/> Non fait
IRM	...../...../.....	<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 débiter le traitement.

\* Avant d'initier un traitement par l'alpelisib, les taux de glucose anormaux doivent être corrigés chez les patients ayant des valeurs anormales (patients pré-diabétiques dont la glycémie à jeun ≥140 mg/dl (≥ 7,7 mmol/l) et le taux d'hémoglobine glyquée > 6,4%)

\*\* Si β-HCG positif, la patiente ne doit pas recevoir le traitement.

**RETENTISSEMENT DE LA MALADIE**

- |   |   |
|---|---|
| 1) Sur le plan morphologique (Hypertrophie) | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 2) Sur le plan cutané                       | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 3) Sur les fonctions d'organes              | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| ↳ Si oui, merci de préciser :               |   |
| - Atteinte cardiaque                        | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| - Atteinte rénale                           | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| - Atteinte neurologique                     | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| - Atteinte vasculaire (Saignements)         | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 4) Coagulation Intraveineuse Disséminée     | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| 5) Anomalie à l'IRM                         | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |

**TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)**

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

Posologie envisagée : ..... mg/jour ou : ..... mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à **Novartis Pharma S.A.S., Cellule ATU**  
 Fax : 01.55.47.65.15

## ANNEXE D.3

### Fiche de suivi de traitement trimestriel par ALPELISB (BYL 719)

Le suivi clinique devra être réalisé comme suit :

Examen	Avant l'initiation du traitement	S1, S2, S4, S6,S8, S12 puis tous les 3 mois	A la fin du traitement
<b>EXAMEN CLINIQUE</b>			
Indice de performance et signes vitaux	X	X	X
Poids	X	X	X
Taille (pour les enfants/adolescents de moins de 18 ans)	X	X	X
<b>CONTRÔLE DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES</b>			
NFS	X	Si indiqué	Si indiqué
Biochimie complète	X	Si indiqué	Si indiqué
Bilan hépatique complet	X	Si indiqué	Si indiqué
Bilan pancréatique	X	Si indiqué	Si indiqué
Glycémie à jeun	X	X	X
Hb glyquée (HbA1c)	X	S8 puis tous les 3 mois pour les patients diabétiques ou pré-diabétiques	X (pour les patients diabétiques ou pré-diabétiques)
D-dimères	X	Si indiqué	Si indiqué
Bandelette urinaire	X	Si indiqué	Si indiqué
<b>AUTRES EXAMENS</b>			
ECG	X	Si indiqué	Si indiqué
Echographie cardiaque	X	Si indiqué	Si indiqué
β-HCG sérique (si applicable)	X		
<b>IMAGERIE</b>			
IRM	X	Au mois 3, mois 6 puis tous les 6 mois	X
<b>INFORMATION SUR LA TOLERANCE DU TRAITEMENT</b>			
Recherche d'effet indésirable suspecté d'être relié au traitement depuis la dernière visite de suivi		X	

**En cas d'arrêt définitif du traitement**, compléter la « **Fiche de suivi de traitement** » correspondante (Annexe D.3) ET la « **Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement** » (Annexe D.4).

**Si le patient n'a jamais pris le traitement**, compléter la « **Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement** » (Annexe D.4).

**En cas d'effet indésirable**, de surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, compléter la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe D.5).

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

**FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT TRIMESTRIEL**

Initiales patient :  - Nom -  - Prénom

Page 1/2

<p><u>Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) :</u></p> <p>Tél : _____ Fax : _____</p> <p>Email : _____</p> <p>Date : _____ Signature : _____</p>	<p>Initiales patient : <input type="text"/> - Nom <input type="text"/> - Prénom</p> <p>Date de naissance : ____/____/____ (MM/AAAA)</p> <p>Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin</p>
<p><u>Nom et adresse du pharmacien:</u></p> <p>Tél : _____ Fax : _____</p> <p>Email : _____</p> <p>Date : _____ Signature : _____</p>	<p>Date de la visite : ____/____/____ (JJ/MM/AAAA)</p> <hr/> <p><b>Réservé à Novartis Pharma S.A.S.</b></p> <p>N° de patient : <input type="text"/></p> <p>MAP ID : .....</p> <p>Fiche ATU : Réf. <input type="text"/></p> <p>Date de réception : _____</p>

**INFORMATION SUR LE TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)**

- **Date de 1<sup>ère</sup> administration du traitement** (à ne remplir qu'à la première visite de suivi) :
  - Date du J1 : / /  (JJ/MM/AAAA)
  - Posologie à J1 : ..... mg/jour ; ou ..... mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)
- **La posologie du traitement a-t-elle été modifiée depuis la dernière visite de suivi ?**  Oui\*  Non
  - ⚡ Si oui, compléter le tableau ci-dessous (si interruption temporaire, la dose est de 0 mg / jour)

Début de la modification de dose	Nouvelle posologie	Fin de la modification de dose**	Modification de dose en cours**
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   20	<input type="text"/> mg/jour ou <input type="text"/> mg/semaine	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   20	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   20	<input type="text"/> mg/jour ou <input type="text"/> mg/semaine	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   20	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   20	<input type="text"/> mg/jour ou <input type="text"/> mg/semaine	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   20	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   20	<input type="text"/> mg/jour ou <input type="text"/> mg/semaine	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   20	<input type="checkbox"/>

\*\* Ne remplir qu'une des deux colonnes « Fin de la modification de dose » ou « Modification de dose en cours »

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

\* En cas de modification de dose, d'interruption temporaire, ou d'arrêt définitif du traitement dus à un **Effet Indésirable (EI) que vous suspectez d'être relié au traitement par Alpelisib (BYL 719)**, vous devez reporter cet EI dans la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » de l'annexe D.5, si vous avez omis de le déclarer auparavant.

# Si oui, complétez la « Fiche d'arrêt définitif ou de non prise de traitement » (Annexe D.4).

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

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

**FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT TRIMESTRIEL**

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

Page 2/2

**INFORMATIONS CLINIQUES**

**Poids:** |\_|\_|\_|. |\_| kg    **Taille :** - pour les enfants/adolescents de moins de 18 ans: |\_|\_|\_| cm  
- pour les patients de 18 ans et plus :  NA

- **Indice de performance (Karnofsky âge ≥ 16 ans, ou Lansky âge < 16 ans) :** |\_|\_|\_0\_/100     Non fait

**INFORMATION SUR L'EVOLUTION DE LA MALADIE**

depuis le dernier suivi de traitement trimestriel

	Sans objet	Normalisation	Amélioration	Stabilisation	Dégradation
Sur le plan morphologique (Hypertrophie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sur le plan cutané	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sur les fonctions d'organes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Cardiaque	<input type="checkbox"/> Cardiaque	<input type="checkbox"/> Cardiaque	<input type="checkbox"/> Cardiaque
		<input type="checkbox"/> Rénale	<input type="checkbox"/> Rénale	<input type="checkbox"/> Rénale	<input type="checkbox"/> Rénale
		<input type="checkbox"/> Neurologique	<input type="checkbox"/> Neurologique	<input type="checkbox"/> Neurologique	<input type="checkbox"/> Neurologique
		<input type="checkbox"/> Vasculaire (Saignements)	<input type="checkbox"/> Vasculaire (Saignements)	<input type="checkbox"/> Vasculaire (Saignements)	<input type="checkbox"/> Vasculaire (Saignements)
Coagulation Intraveineuse Disséminée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IRM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**INFORMATION SUR LA TOLERANCE DU TRAITEMENT**

Depuis la dernière fiche de renouvellement (ou fiche d'initiation en cas de premier suivi),

- un effet indésirable (EI) que vous suspectez d'être relié au traitement par Alpelisib (BYL719) est-il apparu ?

Oui\*     Non

\* Si vous avez omis de déclarer cet effet indésirable (relié au traitement par Alpelisib (BYL719)), complétez la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » de l'annexe D.5

- 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** » de l'annexe D.5.
- Vous devez déclarer toute survenue de grossesse à l'aide de la « **Fiche de signalement de grossesse** » (Annexe D.6).

**POURSUITE DE TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)**

- Nouvelle contre-indication au traitement par Alpelisib (BYL 719) (cf. rubrique 4.3 du RCP) ?     Oui\*     Non

\*Si oui, complétez la « **Fiche d'arrêt de traitement** » (Annexe D.4)

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 D.5).

- Posologie quotidienne prescrite : \_\_\_\_\_ mg / jour ou \_\_\_\_\_ mg/semaine (en cas d'une alternance de dosage)

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

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

ATU/ DP 4  
143-147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.36. 12 Tél. : 01.55.87.36.24

**Pour la commande de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Novartis Pharma S.A.S. avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM :**  
**Novartis Pharma S.A.S, Cellule ATU, Fax : 01 55 47 65 15.**

## **ANNEXE D.4**

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

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

- cette fiche (Annexe D.4)
- ainsi que la « **Fiche de suivi de traitement trimestriel** » (Annexe D.3) avec les dernières informations disponibles\*.

\*Uniquement pour les patients ayant pris le traitement.

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

**FICHE D'ARRET DEFINITIF OU DE NON PRISE DE TRAITEMENT**

Page 1/1

<b>Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) :</b>		Initiales patient :  _  - Nom  _  - Prénom	
Tél :	Fax :	Date de naissance :	___/___/___ (MM/AAAA)
Email :	_____		
Date :	Signature :	Sexe :	<input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
<b>Nom et adresse du pharmacien:</b>		<b>Date de la visite :</b> ___/___/___ (JJ/MM/AAAA)	
Tél :	Fax :	<b>Réservé à Novartis Pharma S.A.S.</b>	
Email :	_____		
Date :	Signature :	N° de patient :	_ _ _ _  MAP ID : _____
		Fiche ATU : Réf.	_ _
		Date de réception :	_____

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

- cette fiche (Annexe D.4)
- ainsi que la « **Fiche de suivi de traitement trimestriel** » (Annexe D.3) avec les informations disponibles (uniquement pour les patients ayant pris le traitement)

**INFORMATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT PAR ALPELISIB (BYL 719)**

**Traitement par Alpelisib (BYL 719) jamais débuté**

↳ **Raison principale** (une seule réponse possible)

- Contre-indication au traitement par BYL 719
- Aggravation de la maladie
- Souhait du patient de ne pas prendre le traitement
- Décès
- Grossesse
- Patient perdu de vue, date du dernier contact :

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_| (JJ/MM/AAAA)

Autre, préciser : .....

**Arrêt définitif du traitement par BYL 719**

↳ Dernière prise le : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

↳ Dose à l'arrêt : \_\_\_\_\_ mg / jour ou (en cas d'une alternance de dosage) \_\_\_\_\_ mg / semaine

↳ **Raison principale** (une seule réponse possible) :

- Effet thérapeutique non satisfaisant
- Souhait du patient d'interrompre le traitement
- Effet indésirable suspecté d'être lié à BYL 719 <sup>(1)</sup>
- Décès :

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

- Préciser la cause : .....

- Décès suspecté d'être lié au traitement par BYL 719 :

Oui <sup>(1)</sup>  Non

Grossesse <sup>(2)</sup>

Patient perdu de vue, date du dernier contact :

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_| (JJ/MM/AAAA)

Autre raison non liée au traitement par BYL 719, merci de préciser la cause: .....

<sup>(1)</sup> Si vous avez omis de déclarer l'effet indésirable suspecté d'être lié à BYL 719, veuillez compléter la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable** » (Annexe D.5) 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.

<sup>(2)</sup> Si la patiente a débuté une grossesse et que vous avez omis de la déclarer, veuillez compléter la « **Fiche de signalement de grossesse** » (Annexe D.6).

Merci de bien vouloir adresser :  
- cette fiche d'arrêt de traitement (D.4)  
- ainsi que la Fiche de Suivi de Traitement (D.3)  
à Novartis Pharma S.A.S. par fax à :

**Novartis Pharma S.A.S.**  
**Cellule ATU**  
**Fax : 01.55.47.65.15**

## **ANNEXE D.5**

### **Fiches 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  
2 et 4 rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tel. : 01.55.47.66.77 Fax : 01.55.47.68.00  
e-mail : phv.phfrru@novartis.com

<b>STUDY DRUG: BYL 719</b> <b>Report from : nominative ATU</b> <b>(Compassionate Use Program)</b> <b>CBYL719XFR01I COUNTRY:FRANCE</b> <b>REPORT TYPE:</b> Initial <input type="checkbox"/> Follow-up <input type="checkbox"/>	<b>Patient's initials:</b>  □ - □ <i>(NAME first letter-          first name first letter)</i>	<b>Réservé à Novartis Pharma S.A.S. :</b>  <b>N° de patient :</b> □ □ □ □ □ □ □ □  <i>Complete one report form per          pharmacovigilance case (one case may include          several adverse drug reactions)</i>
	<p style="text-align: right;"><b>Page 1/2</b></p>	

**I. PATIENT AND ADVERSE DRUG REACTION INFORMATION**

1. <b>DATE OF BIRTH</b> (mm/yy)	2. <b>AGE</b> (years/months)	3. <b>GENDER</b> <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female
---------------------------------	------------------------------	---

4. **ADVERSE DRUG REACTION(S) IN MEDICAL TERMS** (provide a diagnosis, if possible) :

**\* Codes for reference:**

<b>Severity:</b> 1. Mild 2. Moderate 3. Severe	<b>Serious criteria (several are possible):</b> 1. Death (if yes specify in section 5. <u>the date and the cause of death</u> and if autopsy) 2. Life threatening	3. Involved or prolonged inpatient hospitalization 4. Results in persistent or significant disability/incapacity; specify in section 5. 5. Congenital anomaly/birth defect; specify in section 5. 6. Medically significant event; specify in section 5.
---	---	--

<b>Action taken (several actions are possible):</b> 0. No action taken (i.e., further observation only) 1. BYL 719 dosage adjusted / temporarily interrupted due to this AE; specify in section 5. 2. BYL 719 permanently discontinued due to this AE 3. Treatment medication taken/adjusted; specify in section 5. 4. Non-drug therapy given; specify in section 5. 5. Patient hospitalized/patient's hospitalization prolonged	<b>Outcome:</b> 1. Completely recovered; specify date of recovery 2. Recovered with sequelae; specify in section 5. 3. Condition improving/resolving 4. Condition still present unchanged 5. Condition deteriorated 6. Fatal (if yes specify in section 5. <u>the date and the cause of death and if autopsy</u> )
--	--

ADR N°	Adverse drug reaction(s)	Start date (dd/mm/yy)	End date (dd/mm/yy)	Severity*	Serious*	Serious criteria*	Action taken*	Outcome*	Causality to BYL 719
					<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				<input type="checkbox"/> Suspected <input type="checkbox"/> Not suspected
					<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				<input type="checkbox"/> Suspected <input type="checkbox"/> Not suspected
					<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes				<input type="checkbox"/> Suspected <input type="checkbox"/> Not suspected

5. Additional information (**DESCRIPTION of the adverse drug reaction**, corrective treatment, alternative explanation etc).  
 Please specify the number of the adverse drug reaction you are referring to in the first column

Adverse drug reaction number : □ / □ / □	Additional information
---	------------------------

**II. Suspected DRUGS**

6. <b>NAME OF DRUG(S)</b>	7. <b>DOSES AT OR BEFORE ONSET OF ADVERSE REACTION</b> (total daily dose or dose regimen)	8. <b>ROUTE OF ADMINISTRATION</b>	9. <b>THERAPY DATES</b>		10. <b>INDICATION(S):</b>
			Start date (dd/mm/yy)	Stop date (dd/mm/yy)	



<b>STUDY DRUG: BYL719</b> <b>Report from : nominative ATU</b> <b>(Compassionate Use Program)</b> <b>CBYL719XFR01I</b>	<b>Patient's initials:</b> [ ] - [ ]	<b>Réservé à Novartis Pharma S.A.S. :</b>  <b>N° de patient :</b> [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
--	---	--

Page 2/2

**11. CONCOMITANT DRUG(S) RELEVANT TO THE ADVERSE DRUG REACTION (exclude therapy to treat the adverse reaction)**

DRUG NAME(S)	DOSE	START DATE (dd/mm/yy)	Ongoing	END DATE (dd/mm/yy)	REASON FOR USE
			<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>		
			<input type="checkbox"/>		

12. COMMENT: If the adverse drug reaction was not caused by a product mentioned in the section 6 (e.g. was due to a concomitant drug, medical history, etc.) please provide details here.

**III. RELEVANT COMPLEMENTARY DATA**

**13. PATIENT'S RELEVANT MEDICAL HISTORY AND CO-EXISTING MEDICAL CONDITIONS (such as disease, allergies, similar experiences)**

CONDITION	START DATE (dd/mm/yy)	Ongoing	END DATE (dd/mm/yy)
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	

**14. TEST RESULTS / LABORATORY FINDINGS (enter only those findings necessary for adverse reaction diagnosis or course description)**

TEST NAME	DATE (dd/mm/yy)	RESULT (if applicable, specify the units)	Normal range (if applicable)

**IV. INFORMATION SOURCE**

15. NAME, ADDRESS AND TELEPHONE NUMBER OF HEALTHCARE PROFESSIONNAL  Signature:	16. REPORTING DATE BY HEALTHCARE PROFESSIONNAL / OTHER REPORTER Day month year  Signature:
--	---

NOM ET ADRESSE DU LABORATOIRE **Novartis Pharma S.A.S**  
**2-4, rue Lionel Terray**  
**BP 308 92506 RUEIL-MALMAISON CEDEX**

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

**Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance font l'objet d'un traitement informatique. En vertu de la loi informatique et libertés, vous et vos patients disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données. Ce droit peut être exercé soit directement soit par votre intermédiaire auprès du responsable du service de pharmacovigilance.**

**ANNEXE D.6**  
**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  
2 et 4 rue Lionel Terray  
92500 Rueil-Malmaison  
Tel. : 01.55.47.66.77 Fax : 01.55.47.68.00  
e-mail : phv.phfrru@novartis.com

<b>Pays :</b> France	<b>Reference Locale base PV :</b> PFR	<b>Page 1 / 5</b>
<b>Médicament sous ATU : ALPELISIB (BYL 719)</b>  <b>Identifiant ATU (NCC) :</b> <b>CBYL719XFR01I</b>	<b>NE PAS ENVOYER DE DOCUMENT SOURCE</b> sauf si demandé spécifiquement  RESUMER SUR LE FORMULAIRE LES INFORMATIONS PERTINENTES DES DOCUMENTS MEDICAUX	
<b>Nom et adresse du médecin prescripteur :</b>	<b>Initiales du patient traité :</b>  _ _ _ _  -  _ _ _ _  (3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom)  <b>Identifiant / N° Patient :</b>  _ _ _ _  -  _ _ _ _	

<b>TYPE DE RAPPORT :</b> <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Suivi	<input type="checkbox"/> Grossesse de la patiente <input type="checkbox"/> Grossesse de la partenaire du patient (exposition via le père)
---	--

**Ia. INFORMATIONS CONCERNANT LE PERE**

INITIALES	Date de naissance (MMM AAAA)	AGE ans	RACE	TAILLE cm	POIDS kg
-----------	------------------------------	------------	------	--------------	-------------

**Ib. INFORMATIONS CONCERNANT LA MERE**

INITIALES	Date de naissance (MMM AAAA)	AGE ans	RACE	TAILLE cm	POIDS kg
-----------	------------------------------	------------	------	--------------	-------------

Date des dernières règles (DDR) :    jour    mois    année	6. Date prévue d'accouchement    jour    mois    année
Merci de préciser la méthode de calcul utilisée (DDR, échographie, etc...) :	

Une méthode de contraception était-elle utilisée?     Oui     Non

Pensez-vous qu'il y a eu échec de la contraception ?     Oui     Non     Ne sait pas

Cause / raison de l'échec (non observance, mécanique, interaction médicamenteuse...) :

S'agit-il d'une grossesse avec lien de consanguinité ?     Oui     Non     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"/> Dysthyroïdie	<input type="checkbox"/> Antécédent d'infertilité
<input type="checkbox"/> Diabète (y compris gestationnel)	<input type="checkbox"/> Infections pendant la grossesse	<input type="checkbox"/> Traitement pour infertilité: _____
<input type="checkbox"/> Eclampsie	<input type="checkbox"/> Exposition professionnelle ou environnementale pouvant influencer sur la grossesse: _____	<input type="checkbox"/> Autre (à détailler) : _____
<input type="checkbox"/> Alcool		
<input type="checkbox"/> Tabac		

**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		
2		
3		
4		

FRM-7020323 version 3.1

**Pays :** France

**Reference Locale base PV :** PFR

**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-t-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"/> <b>Avortement</b>  <input type="checkbox"/> Volontaire <input type="checkbox"/> Thérapeutique <input type="checkbox"/> Spontané <ul style="list-style-type: none"> <li>Date de l’avortement :                                 jour/mois/année            à ____ semaines d’aménorrhée</li> <li>Motif de l’avortement :  <input type="checkbox"/> Raison inconnue  <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :            _____</li> </ul>	<input type="checkbox"/> <b>Accouchement (enfant vivant)</b>  <input type="checkbox"/> Normal par voie basse <input type="checkbox"/> Césarienne <input type="checkbox"/> Forceps/Ventouse <ul style="list-style-type: none"> <li>Date de l’accouchement:                                 jour/mois/année            à ____ semaines d’aménorrhée</li> <li>Complication pour la mère ou lors de la naissance:  <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :            _____</li> </ul>	<input type="checkbox"/> <b>Enfant mort-né</b> <i>(22 semaines de gestation ou plus)</i>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Date de l’accouchement:                                 jour/mois/année            à ____ semaines d’aménorrhée</li> <li>Informations complémentaires:            _____            _____            _____</li> </ul>
---	---	--

**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.

**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<br><i>(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)</i> |

**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**  
 2-4, rue Lionel Terray  
 BP 308 92506 RUEIL-MALMAISON CEDEX

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

Dans le cadre de ses activités, 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. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne. En application de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et de suppression des données qui vous concernent. Vous pouvez exercer ces droits auprès du Pharmacien Responsable de Novartis Pharma SAS, par écrit à l'adresse suivante : 2 et 4, rue Lionel Terray – 92500 Rueil-Malmaison ou à [droit.information@novartis.com](mailto:droit.information@novartis.com)

<b>Pays :</b> France	<b>Reference Locale base PV :</b> PFR	<b>Page 4 / 5</b>
<b>Médicament sous ATU : ALPELISIB (BYL 719)</b> <b>Identifiant ATU (NCC) : CBYL719XFR01I</b>		<b>NE PAS ENVOYER DE DOCUMENT SOURCE</b> sauf si demandé spécifiquement RESUMER SUR LE FORMULAIRE LES INFORMATIONS PERTINENTES DES DOCUMENTS MEDICAUX
<b>Nom et adresse du médecin prescripteur :</b>		<b>Initiales du patient traité :</b>  _ _ _ _  -  _ _ _ _  (3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom)  <b>Identifiant / N° Patient :</b>  _ _ _ _  -  _ _ _ _
<b>TYPE DE RAPPORT :</b> <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Suivi		<input type="checkbox"/> Grossesse de la patiente <input type="checkbox"/> Grossesse de la partenaire du patient (exposition via le père)
<b>VI. INFORMATIONS SUR LE NOUVEAU-NE (après la naissance)</b>		
<b>Détails sur l'enfant :</b> Age  _____  mois		
<b>Allaitement</b> <span style="float: right; font-size: small;">jour/mois/année</span>		
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 : _____		
<b>Situation actuelle de l'enfant :</b>		
<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 : _____		
<b>Information sur le développement de l'enfant :</b>		
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 (Si oui, merci de préciser le type de retard)		
<input type="checkbox"/> Retard de développement moteur (Fournir des détails si disponibles) _____		
<input type="checkbox"/> Retard de langage (Fournir des détails si disponibles) _____		
<input type="checkbox"/> Retard du développement social/émotionnel (Fournir des détails si disponibles) _____		
<input type="checkbox"/> Autre (Fournir des détails) _____		
<b>Histoire médicale de l'enfant :</b>		
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 (Si oui, merci de fournir des détails sur l'infection (site, germe), son traitement et son évolution)		
Y avait-t-il des signes d'immunodépression <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas (Si oui, merci de fournir des détails)		
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 (Si oui, merci de fournir des détails sur la pathologie (diagnostic), sa date de début, son traitement et son évolution)		
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 (Si oui, merci de fournir des détails)		

**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**  
 2-4, rue Lionel Terray  
 BP 308 92506 RUEIL-MALMAISON CEDEX

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

Dans le cadre de ses activités, 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. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne. En application de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et de suppression des données qui vous concernent. Vous pouvez exercer ces droits auprès du Pharmacien Responsable de Novartis Pharma SAS, par écrit à l'adresse suivante : 2 et 4, rue Lionel Terray – 92500 Rueil-Malmaison ou à [droit.information@novartis.com](mailto:droit.information@novartis.com)