

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Résumé du rapport de synthèse périodique n°3

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

Dans le cancer du sein

Période du 03/02/2020 au 02/06/2020

I. INTRODUCTION

L'alpelisib 50 et 200 mg, comprimés pelliculés (BYL719), est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) dans le cancer du sein en association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique :

- porteurs de la mutation PIK3CA,
- avec récepteurs hormonaux (RH) positifs,
- avec récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs,
- après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase et un inhibiteur CDK4/6 sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement,
- sans propagation viscérale symptomatique,
- sans cancer du sein inflammatoire.

La première ATU nominative (ATUn) dérogatoire a été délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 26 novembre 2018. Les ATUn ont par la suite été encadrées par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) à partir du 13 juin 2019 puis les autorisations de traitement ont été encadrées par une ATU de cohorte (ATUc) qui a démarré le 3 février 2020. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) Européenne a été octroyée en date du 27 juillet 2020 dans l'indication suivante : en association avec le fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, présentant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU

Depuis la mise en place du PUT le 13 juin 2019, puis le passage en ATUc le 3 février 2020, 365 patients ont été inclus, à l'occasion d'une demande d'initiation de traitement ou de renouvellement, dont 180 entre le 3 février et le 2 juin 2020, période du présent résumé. Le tableau suivant présente la disposition des patients et des fiches.

Tableau 1 : Disposition des patients et des fiches

	Cumulé	Période
Inclus	365	180
Traités¹	352	170
Exposés	349 <i>327 (initiation sous PUT) 22 (précédemment sous ATUn)</i>	169
Fiche de demande d'accès	326	171
Au moins une fiche de suivi	187 <i>166 (initiation sous PUT) 21 (précédemment sous ATUn)</i>	53
Fiche d'arrêt	55	12

Caractéristiques des patients exposés lors de la demande d'accès au traitement

Selon les données collectées depuis le début de l'ATU, on compte 344 femmes (323 incluses directement sous PUT et 21 précédemment incluses sous ATU dérogatoire) et 4 hommes (inclus directement sous PUT). Chez les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT, l'âge médian au moment de leur inclusion était de 62,5 ans (min-max : 30,8 ; 86,6 ans). Chez les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire, l'âge médian était de 59,4 ans (35,1 ; 76,0 ans).

Au moment du diagnostic initial du cancer du sein, l'âge médian des patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT était de 49,6 ans (21,4 ; 81,9 ans) et de 56,7 ans (28,4 ; 81,9 ans) au moment du diagnostic de la maladie métastatique. Au moment de leur inclusion dans l'ATU protocolisée, le cancer du sein avait été diagnostiqué depuis 10,0 ans (0,6 ; 38,1 ans) en médiane et la maladie métastatique depuis 3,9 ans (0,4 ; 27,4 ans) et 65 patients (20,2%) présentaient un cancer du sein de novo métastatique (1^{er} diagnostic de cancer du sein au stade métastatique). Le délai médian entre le premier diagnostic du cancer du sein et le premier traitement en situation métastatique était de 5,0 ans (0,0 ; 28,6 ans).

Parmi les patients, 43,8% présentaient un Indice de performance ECOG 0, 50,9% ECOG 1 et 5,3% ECOG 2 ; 35,0% des patients avaient plus de 3 sites métastatiques, 87,4% avec des localisations métastatiques osseuses, 51,8% hépatiques et 24,8% pulmonaires.

Deux cent vingt-huit patients (70,2%) avaient été préalablement exposés à un traitement au stade néo-adjuvant et/ou adjuvant. Parmi ces patients, 67,1% avaient été traités par chimiothérapie et hormonothérapie, 7,9% n'avaient reçu que de la chimiothérapie et 25,0% que de l'hormonothérapie (par inhibiteurs de l'aromatase et/ ou du tamoxifène pour la majorité d'entre eux).

En situation métastatique, tous les patients avaient été traités, deux patients ayant déjà reçu jusqu'à 15 lignes de traitement au moment de la demande d'accès à l'alpelisib. Cent trente-cinq patients (41,4%) avaient reçu entre 2 et 3 lignes de traitement, 110 patients (33,7%) entre 4 et 6 lignes et 81 patients (24,8%) avaient reçu plus de 6 lignes.

La majorité des patients (96,3%) avait reçu au moins une fois un inhibiteur de l'aromatase (IA ou IA + inhibiteurs CDK4-6) ou Exemestane + Everolimus ; 69,6% des patients au moins une fois du Fulvestrant (avec ou sans inhibiteur CDK4-6) et 79,8% de la chimiothérapie.

Pour la majorité des patients (96,6%), la posologie envisagée de l'alpelisib au moment de la demande d'accès au traitement était de 300 mg/jour, conformément à la posologie préconisée dans le PUT. Pour 6 patients (1,8%), elle était de 250 mg/jour et pour 5 patients (1,5%), elle était de 200 mg/jour.

¹ Patients pour lesquels le traitement a été fourni

Selon les données collectées, la moitié des patients (49,2%) ne présentait pas de signe de diabète avant l'initiation du traitement, 135 (41,8%) étaient pré-diabétiques et 29 patients (9,0%) étaient diabétiques selon la classification ADA de 2019².

Données recueillies lors du suivi des patients

Selon les données collectées depuis le début de l'ATU, la majorité des patients (93,2%) a initié le traitement à la posologie de 300 mg/jour comme recommandé par le PUT. Trois patients (1,9%) ont initié le traitement directement à 250 mg/jour et 8 patients (4,9%) à 200 mg/jour.

Chez l'ensemble des patients, une variation de l'appréciation de la glycémie à jeun³ au cours du suivi a été observée chez 59 patients (18,3%) parmi lesquels 1 patient était diabétique avant l'initiation du traitement.

Parmi les patients ayant initié le traitement après la mise en place du PUT, au moins une modification (réduction de dose et/ ou interruption) a été observée chez 57 patients (36,3%) : 43 patients ont eu au moins une réduction de dose et 48 patients ont eu au moins une interruption de traitement. Parmi les raisons de modification rapportées sur les fiches de suivi, on compte 35 hyperglycémies et 13 rashes (se rapporter au paragraphe suivant pour l'ensemble des effets indésirables, rapportés au service de PV de Novartis, ayant conduit à une modification du traitement).

Parmi les 22 patients ayant précédemment initié l'alpelisib sous ATU dérogatoire, 4 ont eu une modification de leur traitement. Pour 3 patients, la raison de la modification était une hyperglycémie. Pour le quatrième patient, la raison reportée était un rash avec diarrhées de grade 3. Trois de ces patients ont eu une interruption de traitement et une réduction de dose. Pour ces 3 patients, la posologie à la reprise du traitement était de 200 mg/jour.

Parmi les 349 patients exposés, la durée médiane d'exposition au traitement est de 3,2 mois pour les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT (maximum 11,7 mois) et de 13,2 mois pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire (minimum 3,1 - maximum 15,8 mois).

Depuis le début de l'ATU, 86 patients ont arrêté le traitement dont 55 patients pour lesquels une fiche d'arrêt est disponible. Les raisons d'arrêt reportées sur ces 55 fiches d'arrêt disponibles sont les suivantes :

- Progression de la maladie et/ou effet thérapeutique non satisfaisant pour 32 patients
- Effet indésirable suspecté d'être lié à l'alpelisib pour 19 patients*
- Trois décès (rapportés non reliés au traitement), dont un pour pneumopathie et 2 pour progression de la maladie
- Autre raison pour 3 patients (1 altération de l'état général, 1 altération de l'état général en raison d'une progression de la maladie, 1 patient Covid-19 positif)

* Les effets indésirables ayant entraîné une modification ou un arrêt du traitement, sont décrits dans le paragraphe III « Données de pharmacovigilance ».

Chez les patients ayant arrêté le traitement, la durée médiane d'exposition au traitement est de 2,0 mois pour les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT (n=51) (minimum 0,1 - maximum 9,9 mois) et de 8,2 mois pour les patients ayant précédemment initié leur traitement sous ATU dérogatoire (durée disponible pour 4 patients) (minimum 3,1 - maximum 10,0 mois).

² American Diabetes Association (2019). Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 37(1), 11-34. <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>

³ Appréciation de la glycémie à jeun par le médecin ou valeur de glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L

La posologie au moment de l'arrêt était de 300 mg/jour chez 30 patients, 250 mg/jour chez 8 patients et 200 mg/jour chez 11 patients.

L'évaluation de la réponse au traitement a été faite auprès de 129 patients. Dans l'ensemble, 59 patients (45,7%) ont eu au moins une réponse au traitement (réponse complète pour 8 patients) au cours de leur suivi et 34 patients (26,4%) ont progressé.

Pour l'ensemble des patients, la durée de survie sans progression médiane était de 8,8 mois et le taux de survie sans progression à 3 mois [IC95%] était de 82,00 % [72,60 ; 88,50 %]. Selon les caractéristiques des patients, on observe les taux de survie sans progression à 3 mois [IC95%] et les médianes suivants :

Tableau 2 : Taux de survie sans progression à 3 mois et médianes selon les caractéristiques des patients

	Taux de survie sans progression à 3 mois [95%CI]	Médiane
Nombre de lignes de traitement en situation métastatique ≤ 3	95,60 % [83,10 ; 98,90 %]	7,4 mois
Nombre de lignes de traitement en situation métastatique > 3	74,60 % [60,30 ; 84,40 %]	5,2 mois
Nombre de sites métastatiques ≤ 3	87,40 % [73,00 ; 94,40 %]	7,4 mois
Nombre de sites métastatiques > 3	68,90 % [48,90 ; 82,30 %]	5,4 mois
Pas de métastases hépatiques	91,00% [74,20 ; 97,10%]	7,4 mois
Avec métastases hépatiques	72,00% [55,50 ; 83,30%]	5,4 mois
Pas de métastases osseuses seules	75,30% [61,90 ; 84,50%]	7,4 mois
Avec métastases osseuses seules	100,00% [100,00 ; 100,00%]	6,4 mois
Cancer du sein diagnostiqué avant le stade métastatique	80,70% [69,00 ; 88,30%]	7,4 mois
Patients De novo métastatiques	87,50% [38,70 ; 98,10%]	4,2 mois
Diabétiques à l'initiation	100,00% [100,00 ; 100,00%]	non évaluable
Pré-diabétiques à l'initiation	87,10% [71,10 ; 94,50%]	6,4 mois
Aucun signe diabétique à l'initiation	73,30% [55,80 ; 84,70%]	4,8 mois
Pas de métastases hépatiques et/ou pulmonaires	93,00% [74,70 ; 98,20%]	6,4 mois
Avec métastases hépatiques et/ou pulmonaires	73,80% [58,60 ; 84,20%]	7,4 mois
Pas de métastases viscérales	92,70% [73,90 ; 98,10%]	5,2 mois
Avec métastases viscérales	74,50% [59,60 ; 84,60%]	7,4 mois

III. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Sur la période

Sur la période, 45 cas de pharmacovigilance, concernant 45 patients ont été rapportés, dont 27 graves.

- Pour ces 45 cas, un total de 89 effets indésirables (EI) (dont 34 graves) ont été rapportés.
- Un effet indésirable relié au traitement (carcinome épidermoïde métastatique), d'évolution fatale, a été rapporté sur la période de ce rapport.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la période de ce rapport.

Parmi les 89 effets indésirables, 31 ont été considérés inattendus dans la base de pharmacovigilance de Novartis par rapport à la brochure investigateur (BI) version 12, qui est le document de référence pour le rapport d'ATU.

Parmi ces 32 EIs inattendus, 5 sont graves : 1 arythmie, 1 altération de l'état général, 1 perte de poids, 1 diabète mellitus et 1 carcinome épidermoïde.

Les 27 autres EIs inattendus sont non graves : 1 thrombopénie, 1 cas de troubles de la vision, 1 ulcère aphteux, 2 asthénies, 1 sensation de soif, 1 glycémie à jeun anormale, 1 pression artérielle anormale, 2 augmentations de l'hémoglobine glyquée, 5 pertes de poids, 1 hypertriglycéridémie, 1 dysgueusie, 1 mal de tête, 1 cas de troubles de la parole, 1 état de confusion, 1 dyspnée, 1 sensation d'étouffement, 1 prurit, 1 cas de lésions de la peau, 2 urticaires, 1 télangiectasie.

Il est à noter que la thrombopénie, l'asthénie, la perte de poids, les troubles de la vision, l'augmentation de l'hémoglobine glyquée, la dysgueusie, les maux de tête, le prurit et la stomatite (qui inclut également l'ulcère aphteux), sont des effets indésirables attendus selon les RCP de Piqray®.

Les 89 EIs rapportés sur la période sont présentés dans le tableau ci-dessous par classes de système d'organe (SOC), termes préférés (PT), gravité et caractère attendu/inattendu (versus BI).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés sur la période du 03-FEV-2020 au 02-JUN-2020 par SOC et PT

SOC	MedDRA	PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre Total d'effets indésirables	
			Attendu N=28	Inattendu N=6	Attendu N=29	Inattendu N=26	Attendu N=57	Inattendu N=32
	Blood and lymphatic system disorders		.	.	.	1	.	1
	Thrombocytopenia		.	.	.	1	.	1
	Cardiac disorders		.	1	.	.	.	1
	Arrhythmia		.	1	.	.	.	1
	Eye disorders		.	1	.	1	.	2
	Macular degeneration		.	1	.	.	.	1
	Visual impairment		.	.	.	1	.	1
	Gastrointestinal disorders		.	.	4	1	4	1
	Aphthous ulcer		.	.	.	1	.	1
	Diarrhoea		.	.	2	.	2	.
	Vomiting		.	.	2	.	2	.
	General disorders and administration site conditions		3	1	6	3	9	4
	Asthenia		.	.	.	2	.	2
	General physical health deterioration		.	1	.	.	.	1
	Mucosal inflammation		3	.	3	.	6	.
	Pyrexia		.	.	3	.	3	.
	Thirst		.	.	.	1	.	1
	Investigations		1	1	2	9	3	10

SOC		Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre Total d'effets indésirables	
MedDRA	PT	Attendu N=28	Inattendu N=6	Attendu N=29	Inattendu N=26	Attendu N=57	Inattendu N=32
	Blood glucose abnormal	.	.	.	1	.	1
	Blood glucose increased	1	.	1	.	2	.
	Blood pressure abnormal	.	.	.	1	.	1
	Gamma-glutamyltransferase increased	.	.	1	.	1	.
	Glycosylated haemoglobin increased	.	.	.	2	.	2
	Weight decreased	.	1	.	5	.	6
Metabolism and nutrition disorders		20	1	13	1	33	2
	Decreased appetite	1	.	2	.	3	.
	Diabetes mellitus	.	1	.	.	.	1
	Hyperglycaemia	19	.	11	.	30	.
	Hypertriglyceridaemia	.	.	.	1	.	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		.	1	.	.	.	1
	Squamous cell carcinoma	.	1	.	.	.	1
Nervous system disorders		.	.	.	3	.	3
	Dysgeusia	.	.	.	1	.	1
	Headache	.	.	.	1	.	1
	Speech disorder	.	.	.	1	.	1
Psychiatric disorders		.	.	.	1	.	1
	Confusional state	.	.	.	1	.	1
Renal and urinary disorders		1	.	.	.	1	.
	Renal impairment	1	.	.	.	1	.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		.	.	.	2	.	2
	Dyspnoea	.	.	.	1	.	1
	Suffocation feeling	.	.	.	1	.	1
Skin and subcutaneous tissue disorders		3	.	4	4	7	4
	Mucocutaneous rash	.	.	1	.	1	.
	Pruritus	.	.	.	1	.	1
	Rash	3	.	3	.	6	.
	Skin lesion	.	.	.	1	.	1
	Urticaria	.	.	.	2	.	2

Parmi les 89 Els rapportés sur la période, 85 ont nécessité une action vis à vis du traitement chez 42 patients :

- Vingt-trois Els ont entraîné une diminution de la posologie chez 13 patients : 3 Els se sont résolus (2 rash et une inflammation des muqueuses), 6 Els se sont améliorés (un diabète, 2

hyperglycémies, une augmentation de la glycémie à jeun, une altération de l'état général et une perte de poids), 2 Els sont restés inchangés (troubles de la vision et perte d'appétit) et 1 El s'est détérioré (hyperglycémie). L'évolution n'a pas été rapportée pour les 11 autres Els (1 thrombopénie, 1 ulcère aphteux, 1 diarrhée, 1 glycémie à jeun anormale, 2 pertes de poids, 1 perte d'appétit et 4 hyperglycémies).

- Vingt-quatre Els ont entraîné une interruption temporaire de traitement chez 13 patients : 11 Els se sont résolus (6 hyperglycémies, un rash, un rash cutanéomuqueux, de la fièvre et 2 inflammations de la muqueuses), 4 Els se sont améliorés (3 hyperglycémies et une dégénération maculaire) et 7 Els sont restés inchangés (augmentation de la glycémie à jeun, augmentation de l'hémoglobine glyquée, hyperglycémie, perte de poids, insuffisance rénale, hypertriglycéridémie et rash). L'évolution n'a pas été rapportée pour les 2 autres Els (1 cas de lésions de la peau et 1 hyperglycémie).
- Trente-huit Els ont abouti à l'arrêt définitif du traitement chez 16 patients : 13 Els se sont résolus (5 hyperglycémies, 2 cas de fièvre, un mal de tête, un rash, un prurit, 2 inflammations de la muqueuse et un urticaire), 1 El s'est résolu avec séquelles (hyperglycémie) et 7 Els se sont améliorés (perte de poids, perte d'appétit, urticaire, rash, hyperglycémie, asthénie et dysgueusie). L'évolution n'a pas été rapportée pour les 17 autres Els (1 arythmie, 1 diarrhée, 2 vomissements, 1 asthénie, 1 sensation de soif, 1 pression artérielle anormale, 1 augmentation de l'hémoglobine glyquée, 1 perte de poids, 4 hyperglycémies, 1 trouble de la parole, 1 état de confusion, 1 dyspnée et 1 sensation de suffoquement).

1 El d'évolution fatale a été rapporté sur la période de ce rapport. Le décès est survenu un mois après l'arrêt du traitement par Alpelisib chez un patient présentant un carcinome épidermoïde métastatique ainsi qu'une progression de son cancer du sein. Le carcinome a été rapporté comme suspecté d'être relié à l'Alpelisib.

En cumulé

Depuis de le début de l'ATU, 87 cas de PV, survenus chez 85 patients (24,4% des patients exposés) ont été rapportés, dont 51 cas graves.

Pour ces 87 cas, un total de 183 effets indésirables (EI) (dont 80 graves) ont été rapportés. Parmi ces 183 Els :

- Trente-neuf ont conduit à une réduction de dose,
- Quarante-huit ont conduit à une interruption de traitement
- Soixante-douze ont conduit à un arrêt définitif du traitement
- Un effet indésirable relié au traitement (carcinome épidermoïde métastatique), d'évolution fatale, a été rapporté

Les Els les plus fréquemment rapportés ont été des hyperglycémies chez 50 patients (14,3% des patients exposés incluant 5 cas de diabète, 5 cas d'augmentation de la glycémie à jeun et 6 cas d'augmentation de l'hémoglobine glyquée) et des rashes chez 21 patients (6,0%) incluant 2 cas d'érythème, un cas de rash cutanéomuqueux, un cas de rash érythémateux, un cas de rash prurigineux et 2 cas de prurit) comme attendu d'après les résultats de l'étude clinique de phase III . Les hyperglycémies et les rashes sont attendus selon la brochure investigateur et les RCP de Piqray®.

Parmi les 183 Els reliés au traitement rapportés depuis le début de l'ATU, 68 ont été évalués inattendus dans la base de pharmacovigilance Novartis par rapport à la brochure investigateur.

Parmi ces 67 Els inattendus, 23 sont graves : 1 neutropénie, 1 arythmie, 1 diabète insipide, 2 asthénies, 1 altération de l'état général, 1 lésion hépato-cellulaire, 1 augmentation de l'hémoglobine glyquée, 1 perte de poids, 2 diabètes mellitus, 1 diabète insulino-dépendant, 1 acidose lactique, 1 carcinome épidermoïde, 2 sensations de brûlure (pour avaler), 1 anxiété, 1 dépression, 1 insomnie, 1 décompensation psychiatrique, 1 pneumopathie interstitielle diffuse et 1 prurit.

Les 46 El inattendus non graves sont les suivants : 1 thrombopénie, 1 cas de troubles de la vision, 2 ulcères aphteux, 1 dysphagie, 1 ulcération buccale, 1 ulcération labiale, 6 asthénies, 1 douleur non spécifiée, 1 sensation de soif, 1 glycémie à jeun anormale, 1 pression artérielle anormale, 5 augmentations de l'hémoglobine glyquée, 6 pertes de poids, 1 hypertriglycémie, 1 sensation de brûlure des muqueuses, 1 dysesthésie, 3 dysgueusies, 1 mal de tête, 1 cas de troubles de la parole, 1 état de confusion, 1 dyspnée, 1 sensation d'étouffement, 1 érythème, 1 prurit, 1 rash érythémateux, 1 cas de lésions de la peau, 2 urticaires et 1 télangiectasie

Il est à noter que la thrombopénie, l'asthénie, la perte de poids, les troubles de la vision, l'augmentation de l'hémoglobine glyquée, la dysgueusie, les maux de tête, l'érythème, le prurit, la pneumopathie interstitielle et la stomatite (qui inclut également l'ulcère aphteux et l'ulcération de la bouche), sont des effets indésirables attendus selon les RCP de Piqray®.

Un cas d'évolution fatale, survenu un mois après l'arrêt du traitement par Alpelisib chez un patient présentant un carcinome épidermoïde métastatique ORL, ainsi qu'une progression de son cancer du sein, a été rapporté sur la période du rapport n°3. Le carcinome a été rapporté comme suspecté d'être relié à l'Alpelisib.

En plus du cas d'évolution fatale survenu sur la période décrit plus haut, un autre cas d'évolution fatale, survenu un mois après l'arrêt du traitement par Alpelisib, a été rapporté depuis le début de l'ATU. L'Alpelisib avait été arrêté pour intolérance générale (douleurs, asthénie, ulcère aphteux, inflammation des muqueuses, cholestase, augmentation de la bilirubine totale). Le décès a été considéré non relié au traitement par Alpelisib par le notificateur.

La revue des effets indésirables survenus depuis le début de l'ATU n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité ni suggéré de modification du profil de tolérance en comparaison aux données issues des essais cliniques.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou autre situation particulière n'a été rapporté.

IV. CONCLUSION

Les données recueillies sur la période de ce rapport allant du 3 février 2020 au 2 juin 2020 et celles recueillies depuis le début de l'ATU indiquent que l'alpelisib a été utilisé conformément aux recommandations du PUT pour les 349 patients exposés.

D'après les fiches de suivi, 57 patients ont modifié leur traitement (interruption et/ou réduction de dose) pour des hyperglycémies ou des rashes essentiellement et 19 patients ont définitivement arrêté le traitement suite à la survenue d'un effet indésirable. La durée de survie sans progression médiane était de 8,8 mois et le taux de survie sans progression à 3 mois [IC95%] était de 82,00 % [72,60 ; 88,50 %].

Au vu des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de cette ATU, le profil de tolérance de l'alpelisib reste conforme à celui établi dans le PUT. Les événements suivants : hépatotoxicité, atteintes cutanées, arythmies cardiaques et cancers secondaires restent sous surveillance étroite.

Le rapport bénéfice/risque de l'alpelisib n'est pas remis en cause.