

Résumé du rapport de synthèse n°1
Accès compassionnel SOHONOS® (palovarotène)
Période du 12/10/2022 au 05/06/2023

Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament SOHONOS® (palovarotène), disponible sous forme de gélules aux doses de 1mg, 1,5 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg dans les situations suivantes :

- le patient présente un diagnostic de fibrodysplasie (myosite) ossifiante progressive (FOP)
- le patient a un squelette radiologiquement mature
- toutes les autres options thérapeutiques de la FOP ont été épuisées, y compris l'inclusion dans des essais cliniques/études de recherche clinique
- le patient n'a pas reçu d'autres produits expérimentaux ou d'autres rétinoïdes oraux synthétiques, au cours des 4 dernières semaines, ou, en cas d'administration, 5 demi-vies du produit expérimental ou du rétinoïde oral concerné seront attendues avant l'administration du palovarotène ; la durée la plus longue étant retenue
- le patient n'a pas de fractures vertébrales connues
- la patiente n'est pas enceinte et n'allait pas.

Si la patiente est en âge de procréer, elle doit utiliser au moins une méthode de contraception très efficace et accepter de se soumettre à un test de grossesse régulier tous les mois.

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel a démarré le 12/10/2022.

Ce médicament ne disposait pas d'une autorisation de mise sur le marché en Europe au début de l'accès compassionnel et la Commission européenne a décidé le 17/07/2023 de rejeter la demande d'autorisation de mise sur le marché de SOHONOS pour la réduction de la formation des ossifications hétérotopiques chez les adultes et les enfants (âgés de 8 ans et plus chez les filles et de 10 ans et plus chez les garçons) atteints de FOP suite à l'avis de l'EMA du 25 mai 2023 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-sohonos-palovarotene_fr.pdf).

Aux Etats-Unis, le Comité consultatif de la FDA a rendu un avis positif le 28/06/2023 et une autorisation de mise sur le marché a été octroyée par la FDA le 16/08/2023 pour la réduction du volume de nouvelle ossification hétérotopique chez les adultes et les enfants (âgés de 8 ans et plus chez les filles, et de 10 ans et plus chez les garçons) atteints de FOP. .

1 Données recueillies

1.1 Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

1.1.1 Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période couverte par ce rapport, 3 prescripteurs (2 rhumatologues et 1 généticien pédiatre) ont inclus un patient, dans 3 centres hospitaliers différents localisés à Paris (75).

1.1.2 Caractéristiques générales et suivi des patients

Pour les 3 patients inclus et exposés, une fiche d'initiation de traitement et une fiche de suivi à trois mois ont été collectées. Sur la période du présent rapport, un effet indésirable a été rapporté *via* le formulaire de déclaration d'effet indésirable.

Parmi les fiches reçues, les données complétées étaient relativement exhaustives avec peu de données manquantes (3,5%).

Sur la période de suivi, aucune interruption temporaire ou définitive de traitement n'a été observée.

La durée médiane de suivi est de 91 jours (minimum : 79 jours et maximum 128 jours).

Les caractéristiques démographiques des 3 patients exposés sont les suivantes :

ID Patient	Age	Sexe	Poids (kg)
01-01	28	Masculin	95
02-01	24	Masculin	50
03-01	13	Masculin	39

1.1.3 Caractéristiques de la maladie

Les 3 patients exposés au traitement ont tous atteint leur maturité squelettique. Ils présentent tous une malformation symétrique des gros orteils et une ossification hétérotopique progressive. Un génotypage a été réalisé pour un seul patient qui présente une mutation R206H du gène ACVR1.

Les autres caractéristiques cliniques de la FOP sont présentées dans le tableau ci-dessous.

ID Patient	Date de diagnostic	Hypoplasie des pouces (du 1er rayon des mains)	Anomalies de la colonne vertébrale	Cols fémoraux raccourcis	Ostéochondromes	Déficit auditif
01-01	NC*2001	Non	Oui	Oui	Oui	Non
02-01	SEP2000	Oui	Oui	Non	Oui	Non
03-01	SEP2017	Oui	Oui	Oui	Oui	Non

* NC = non connu.

Un test CAJIS mesurant l'amplitude de mouvement (amplitude du score : 0 à 30, un score de 30 correspondant à une atteinte complète de tous les sites et articulations évalués) a été réalisé pour les 3 patients avant l'initiation du traitement. Les scores totaux traduisent une atteinte très sévère pour un patient (score à 27) et une atteinte plus modérée pour les deux autres patients (scores à 19 et 20).

Aucun patient n'était en situation de poussée au moment de l'initiation du traitement.

1.2 Conditions d'utilisation du médicament

1.2.1 Synthèse sur les conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation du médicament sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Patient	Initiation				Visite M3		
	Poids (kg)	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée * *	Posologie reçue
01-01	95	chronique	5 mg/jour	5 mg/jour	poussée*	20 mg/jour	5 mg/jour
02-01	50	chronique	4 mg/jour	5 mg/jour	chronique	4 mg/jour	5 mg/jour
03-01	39	chronique	3 mg/jour	3 mg/jour	poussée*	12,5 mg/j pendant 4 semaines puis 6 mg/j pendant 8 semaines	12,5 mg/j pendant 4 semaines puis 6 mg/j pendant 8 semaines

* situation de poussée ou d'évènement traumatique important à haut risque pouvant entraîner une poussée.

** en fonction de l'état de poussée déclaré à la visite.

Pour le patient 03-01, les conditions d'utilisation de SOHONOS® sont conformes au schéma thérapeutique recommandé. En revanche, pour les patients 01-01 et 02-01 le schéma thérapeutique recommandé n'a pas été respecté.

A noter que pour le patient 02-01, qui a reçu une posologie supérieure à celle recommandée dans l'actuel PUT-SP, l'initiation de traitement a été réalisée antérieurement à la mise en place du PUT-SP. L'initiation a été faite en conformité avec les éléments disponibles à cette date, c'est-à-dire en cohérence avec le RCP de palovarotène du Canada (https://www.ipsen.com/websites/ipsen_Online/wp-content/uploads/sites/63/2022/02/18144513/PM-Sohonos-FR-20Jan2022.pdf), dans lequel l'adaptation posologique en fonction du poids était recommandée uniquement pour les patients de moins de 14 ans. La posologie figurant dans le PUT-SP en vigueur est basée sur la dernière version du RCP revue par l'EMA incluant une adaptation de la dose par tranche de poids corporel quel que soit l'âge.

1.2.2 Suivi des poussées et modification du traitement par SOHONOS®

Sur les 3 patients exposés, 2 ont fait l'objet d'une poussée. Le tableau suivant « Données collectées sur le suivi des poussées [patients exposés] » présente les données collectées concernant le suivi des poussées.

Poussées

Le patient 01-01 a présenté une poussée en date du 23/03/2023. Ce patient est resté à la posologie de 5 mg/jour alors qu'en cas de poussée, il est recommandé d'augmenter la posologie à 20 mg/jour pendant 4 semaines puis 10 mg/jour pendant 8 semaines. Lors de l'évaluation du 03/04/2023, le médecin a indiqué que la poussée était en cours d'amélioration.

Lors de la visite de suivi M3 (le 13/04/2023), le médecin a indiqué que le patient 03-01 était en poussée. Le début de la poussée a été observé le 16/02/2023 conduisant à une adaptation de la posologie de SOHONOS® à 12,5 mg/jour entre le 16/02/2023 au 15/03/2023 (semaines 1 à 4 : palier 1), puis 6 mg /jour du 16/03/2023 au 10/05/2023 (semaines 5 à 12 : palier 2), conformément au schéma thérapeutique recommandé. Lors de l'évaluation de la poussée à J+12 semaines (13/04/2023), le médecin a noté que la poussée était résolue.

A noter qu'à l'issue de la poussée, la posologie du traitement chronique de ce patient qui était de 3 mg/jour avant la survenue de la poussée a été augmentée à 4 mg/jour en raison d'une augmentation du poids du patient (évaluée comme physiologique par le médecin) passant de moins de 40 kg à un poids \geq 40 kg. Cette adaptation de la posologie a été réalisée conformément aux recommandations du PUT-SP.

Données collectées sur le suivi des poussées [patients exposés]

ID Patient	Suivi N°	SOHONOS (initiation)	<u>Poussée initiale</u>					<u>Poussée intercurrente</u>				
			Date (J1)	Modification posologique	Evaluation à 12 sem		Date de la résolution	Date de début	Modification posologique	Evaluation à 12 sem		Date de la résolution
					Date	Résultat				Date	Résultat	
01-01	1	20/02/2023	23/03/2023	Aucune	03/04/2023*	Amélioration*	NA	NA	NA	NA	NA	NA
03-01	1	06/12/2022	16/02/2023	16/02 - 15/03/2023 : 12,5 mg/j 16/03/2023 - 10/05/2023 : 6 mg/j	13/04/2023	Résolution	NC/04/2023	NA	NA	NA	NA	NA

* Evaluation faite à J1+11 jours en l'absence d'adaptation posologique au moment de la poussée

NC = non connu

NA = non applicable

Poussée intercurrente = nouvelle poussée (nouvel emplacement ou aggravation de la poussée initiale) survenant avant la résolution de la poussée précédente

1.3 Données d'efficacité

Le critère d'efficacité n°1 retenu dans le PUT-SP est l'évaluation de l'effet de SOHONOS® sur l'amplitude de mouvements évalués selon le test CAJIS après 1 et 2 ans de traitement. Cette évaluation n'est donc pas encore disponible.

Le critère d'efficacité n°2 consiste à évaluer l'effet de SOHONOS® sur la capacité physique selon le questionnaire FOP-PFQ. Ce questionnaire devait être collecté avant l'initiation du traitement et à chaque visite de suivi. Pour les trois patients exposés, ce questionnaire n'a pas été complété avant l'initiation du traitement ni à la visite M3.

2 Données nationales de pharmacovigilance

Dans le cadre de cet accès compassionnel, un seul effet indésirable a été rapporté.

Il s'agit d'un effet indésirable non grave, rapporté par le médecin prescripteur à IPSEN le 04/04/2023 et relié au palovarotène. Il concerne le patient 02-01 qui a débuté son traitement le 10/03/2023 et qui a présenté une sécheresse labiale le 24/03/2023. Un traitement correctif par crème hydratante pour les lèvres a été mis en place (date inconnue). La posologie du traitement à 5 mg/jour a été maintenue. Il s'agit d'un effet attendu du produit qui a été indiqué comme étant en cours de résolution à la date du rapport CIOMS (22/05/2023).

Aucun effet indésirable d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital ni aucun effet indésirable ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement n'a été déclaré sur la période pour le traitement SOHONOS®.

Aucune situation particulière avec ou sans EI n'a été déclarée sur la période pour le traitement SOHONOS®.

3 Conclusion

Les caractéristiques des 3 patients exposés à SOHONOS[®] sont conformes aux critères d'octroi de l'accès compassionnel indiqués dans le PUT-SP.

Sur les 3 patients exposés, 1 patient dont l'initiation de traitement a eu lieu avant la publication du PUT-SP a reçu une posologie légèrement supérieure (5 mg/jour au lieu de 4 mg/jour) basée sur le RCP Canada qui était le document de référence avant la publication du PUT-SP. Un autre patient a présenté une poussée intercurrente environ 1 mois après l'initiation du traitement et n'a pas fait l'objet d'adaptation de la posologie comme recommandé. Pour le 3^{ème} patient, le schéma thérapeutique a été parfaitement respecté que ce soit pendant la phase chronique et en situation de poussée.

Pendant la période de suivi, 2 patients ont présenté une poussée. Pour 1 patient la poussée était résolue lors de l'évaluation à J+12 semaines. Pour l'autre patient, la poussée était en cours d'amélioration lors de l'évaluation faite 11 jours après le début de la poussée.

Sur la période du rapport, aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

Un seul effet indésirable non grave a été observé chez 1 patient, il s'agit d'une sécheresse labiale qui est un effet attendu du produit.

A la date de la clôture des données recueillies pour ce premier rapport, les 3 patients sont toujours traités par SOHONOS[®] dans le cadre de l'AAC.