

Résumé du rapport de synthèse n°4
Accès compassionnel SOHONOS® (palovarotène)

Période du 12/10/2022 au 05/12/2024

Introduction

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

- le patient présente un diagnostic de fibrodysplasie 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.

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).

Le médicament dispose d'une AMM au Canada, aux Etats-Unis, aux Emirats Arabes Unis, en Russie et en Australie.

L'AMM de référence est l'AMM canadienne.

L'information produit de l'AMM canadienne a été mise à jour le 20 novembre 2024 avec notamment :

- o Modification de la dose en cas d'interactions médicamenteuses. Il était déjà précisé dans l'information produit que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 devait être évitée. L'information produit prévoit dorénavant une réduction de la dose de moitié en cas d'administration concomitante nécessaire.
- o Le palovarotène n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (en plus des patients avec une insuffisance hépatique sévère pour lesquels le traitement était déjà non recommandé).
- o Ajout des mises en garde :
 - Hypertriglycémie
 - Hépatotoxicité
 - Pancréatite
 - Hypertension intracrânienne

1 Données recueillies

1.1 Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

1.1.1 Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période du rapport n°4, quatre patients qui étaient inclus en France dans l'étude internationale de phase III en ouvert non comparative Pivoine ont reçu un accord de l'ANSM pour être inclus dans l'AAC SOHONOS® suite à la fin de cette étude Pivoine.

En cumulé sur les périodes des rapports n°1 à 4, 3 prescripteurs (2 rhumatologues et 1 généticien pédiatre) ont inclus et suivi 7 patients, dans 3 centres hospitaliers différents localisés à Paris (75).

1.1.2 Caractéristiques générales et suivi des patients

Sur la période du rapport n°4, 4 patients ont fait l'objet d'une demande d'AAC. Ces 4 patients issus de l'étude Pivoine ont initié le traitement par SOHONOS® plusieurs années avant le début de l'AAC. Leurs données de baseline n'étant pas comparables avec celles des trois autres patients précédemment inclus dans l'AAC seront présentées séparément. Ils seront identifiés comme « **Patients Pivoine** » pour les différencier des trois « **Patients AAC** ». Pour l'un des deux **patients AAC** toujours traités par SOHONOS®, une fiche de suivi à 12 mois et une fiche de suivi à 18 mois ont été reçues. Pour l'autre patient, une fiche de suivi à 24 mois était attendue sur la période mais n'a pas été reçue malgré les relances faites auprès du médecin.

Parmi les fiches reçues pour ces **patients AAC**, les données complétées étaient relativement exhaustives avec peu de données manquantes (4,89%).

Ainsi, en cumulé, pour ces 3 patients inclus et exposés, trois fiches d'initiation de traitement, trois fiches de suivi à trois mois, trois fiches de suivi à 6 mois, deux fiches de suivi à 12 mois, deux fiches de suivi à 18 mois et une fiche d'arrêt définitif de traitement ont été collectées.

Sur l'ensemble de ces fiches, le taux de données manquantes reste faible (3,85%).

Patients AAC : la durée médiane de suivi de ces patients est de 20,9 mois (minimum : 10,6 mois et maximum 24 mois). Un patient a fait l'objet d'un arrêt définitif pour effet indésirable après environ 11 mois de traitement (lésions cutanées de type lésions bulleuses lors d'une phase d'augmentation de dose de SOHONOS® pour le traitement d'une poussée).

Les caractéristiques démographiques à l'entrée dans l'AAC de ces 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

Patients Pivoine : la durée médiane de suivi de ces patients depuis leur initiation du traitement par SOHONOS® dans l'étude Pivoine est de 30,2 mois (minimum : 28,7 mois et maximum 79,8 mois).

Les caractéristiques démographiques à l'entrée de l'AAC de ces 4 patients exposés sont les suivantes :

ID Patient	Age	Sexe	Poids (kg)
03-02	30	Féminin	34
03-03	18	Féminin	40
03-04	21	Féminin	28
03-05	26	Féminin	73

1.1.3 Caractéristiques de la maladie

Patients AAC : 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 (03-01) 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.

Patients Pivoine : au moment de leur entrée dans l'AAC, les 4 patientes exposées au traitement ont toutes atteint leur maturité squelettique. Elles présentent toutes une malformation symétrique des gros orteils. Trois présentent une ossification hétérotopique progressive, la donnée étant manquante pour la 4^{ème} patiente. Des génotypages ont été réalisés pour les 4 patientes, elles présentent toutes 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
03-02	DEC2018	Non	Oui	NC*	NC*	NC*
03-03	JUL2018	Non	Oui	NC*	NC*	Non
03-04	OCT2009	NC*	Oui	NC*	NC*	Non
03-05	FEB2015	Non	Oui	Oui	NC*	Non

* NC = non connu.

1.2 Conditions d'utilisation du médicament

1.2.1 Synthèse sur les conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation du médicament, sur la période de référence, sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Patients AAC :

Patient	Initiation				Visite M3			Visite M6			Visite M12			Visite M18		
	Poids (kg)	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue
01-01***	95	chronique	5 mg/j	5 mg/j	poussée*	20 mg/j	5 mg/j	chronique	5 mg/j	5 mg/j						
02-01	50	chronique	4 mg/j	5 mg/j	chronique	4 mg/j	5 mg/j	chronique	4 mg/j	5 mg/j jusqu'au 31/08/2023 puis 5 mg un jour sur deux à partir du 01/09/2023, puis 4 mg/j à partir de début octobre 2023	chronique	4 mg/j	4 mg/j	poussée	15 mg/j pendant 4 semaines puis 7,5 mg/j pendant 8 semaines	15 mg/jour pendant 4 semaines puis 4 mg/jour
03-01	39	chronique	3 mg/j	3 mg/j	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	chronique	4 mg/j	4 mg/j	chronique	4 mg/j	4 mg/j	chronique	4 mg/j	4 mg/j

* 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.

*** à noter que le patient 01-01 a fait l'objet d'une 2ème poussée environ 9 mois après l'initiation du traitement. Cette poussée n'a pas été reportée sur une fiche de suivi. La posologie du traitement au cours de cette poussée, à savoir 20 mg/jour pendant 15 jours puis 10 mg/jour pendant 1 mois et demi n'était pas conforme au schéma thérapeutique recommandé

Au cours de cette période, le patient 02-01 a fait l'objet d'une modification de la posologie de SOHONOS® dans le cadre du traitement d'une poussée. La posologie du traitement a été augmentée à 15 mg/jour conformément au schéma thérapeutique. En revanche, à l'issue de la 4^{ème} semaine (palier 1), le patient est repassé directement à la posologie de 4 mg/jour sans faire de palier 2 (cf. paragraphes 1.2.2 et 2).

Les précédents écarts par rapport aux posologies recommandées concernant les patients AAC ont déjà été décrits dans les rapports précédents.

Patients Pivoine :

Patient	Initiation			
	Poids (kg)	Situation	Posologie recommandée	Posologie reçue
03-02	34	chronique	3 mg/jour	2,5 mg/jour
03-03	40	chronique	4 mg/jour	5 mg/jour
03-04	28	chronique	3 mg/jour	3 mg/jour
03-05	73	chronique	5 mg/jour	5 mg/jour

Pour les patientes 03-04 et 03-05, les conditions d'utilisation de SOHONOS® sont conformes au schéma thérapeutique recommandé. En revanche, pour les patientes 03-02 et 03-03, dont le traitement a été initié plusieurs années auparavant dans le cadre de l'étude Pivoine, on peut considérer que le traitement reçu dans le cadre de l'AC correspond à une poursuite de traitement et que les posologies non conformes ont été enregistrées dans le cadre de l'étude.

1.2.2 Suivi des poussées et modification du traitement par SOHONOS®

Patients AAC : depuis le début de l'accès compassionnel, 2 patients (02-01 et 03-01) ont fait l'objet d'une poussée et un patient (01-01) de deux poussées. La poussée du patient 02-01 est décrite ci-dessous et les autres poussées ont été décrites dans les précédents rapports et sont résumées dans le tableau ci-après.

Poussées

Au cours de cette période, le patient 02-01 a présenté une poussée environ un an et demi après l'initiation du traitement. Elle s'est résolue au bout d'un mois. Comme indiqué précédemment, la posologie a été augmentée à 15 mg/jour conformément au schéma thérapeutique en cas de poussée, mais à la résolution de la poussée, après 4 semaines, le palier 2 du schéma thérapeutique n'a pas été respecté par le patient qui est repassé directement à sa posologie chronique de 4 mg/jour en raison d'une sécheresse cutanée généralisée.

Patients AAC - Données collectées sur le suivi des poussées [patients exposés]

ID Patient	Suivi N°	SOHONOS (initiation)	Poussée initiale						Poussée intercurrente				
			Date (J1)	Modification posologique	Evolution à 12 sem.		Date de la résolution	Durée de la poussée	Date de début	Modification posologique	Evolution à 12 sem.		Date de la résolution
					Date	Résultat					Date	Résultat	
01-01	1	20/02/2023	23/03/2023	Aucune	03/04/2023*	Résolution	03/04/2023	10 jours	NA	NA	NA	NA	NA
	NA		01/11/2023	10/11/2023 au 21/11/2023 : 20mg/j 22/11/2023 au 08/01/2024 : 10mg/j	25/11/2023	Résolution	25/11/2023	24 jours	NA	NA	NA	NA	NA
02-01	4	10/03/2023	11/08/2024	24/08/2024 au 24/09/2024 : 15 mg/j	29/10/2024	Résolution	24/09/2024	44 jours	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	< 2 mois	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

En caractère **gras** : nouvelles données sur la période

Patients Pivoine : aucune des patientes n'étaient en situation de poussée à son entrée dans l'AAC et aucune donnée de suivi n'a encore été reçue pour ces patientes

1.3 Données d'efficacité

Patients AAC :

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.

Au cours de cette période, cette évaluation a été réalisée lors des visites M12 et M18 pour le patient 02-01. Pour ce patient, on constate une augmentation de 8 points de ce score entre l'initiation et M12/M18 ce qui traduit une aggravation de l'état du patient.

Au cumulé, les 2 autres patients présentent une diminution du score de 3 points entre l'initiation et M6 (patient 01-01) et de 5 points entre l'initiation et M18 (patient 03-01, traduisant une amélioration de leur état).

De plus, même si le PUT-SP ne requiert pas d'administrer le test CAJIS aux suivis à 6 mois et 18 mois, il a été complété à 6 mois pour le patient 01-01 et à 18 mois pour le patient 03-01.

Patients Pivoine : aucun test CAJIS n'a été reçu pour ces patientes dans le cadre de l'AAC.

2 Données nationales de pharmacovigilance

Patients AAC :

Sur la présente période, des données additionnelles concernant l'effet indésirable décrit dans le 2nd rapport ont été rapportées pour le patient 02-01. Ce patient a fait l'objet d'une poussée le 11/08/2024. Dans ce cadre, la posologie de SOHONOS® a été augmentée à 15 mg/jour du 24/08/2024 au 24/09/2024 (palier 1). A l'occasion de contacts téléphoniques, le prescripteur a indiqué que le patient avait présenté une nouvelle sécheresse cutanée généralisée liée à cette augmentation de posologie. La relation au palovarotène a été évaluée comme possible pour cet évènement.

Depuis le début de l'accès compassionnel, deux cas de pharmacovigilance ont été rapportés *via* le formulaire de déclaration d'effet indésirable. Ces deux effets indésirables ont été considérés comme reliés au palovarotène par les médecins prescripteurs.

Le premier est un effet indésirable considéré comme non grave par le médecin prescripteur mais comme grave (médicalement significatif) par le laboratoire, cet effet ayant conduit à l'arrêt du traitement. Il concerne le patient 01-01 et a été décrit dans les précédents rapports.

Le deuxième effet indésirable non grave est une sécheresse labiale concernant le patient 02-01 et qui a été décrit dans les précédents rapports. Les nouvelles informations reçues pour ce patient décrivent une sécheresse cutanée généralisée apparue à l'augmentation du traitement pas SOHONOS® à une dose de 15 mg/jour pendant 4 semaines dans le cadre d'une poussée. Ce nouvel évènement a conduit le patient à repasser directement à la dose chronique de 4 mg/jour sans respecter le palier 2 recommandé dans le schéma thérapeutique dans le cadre d'une poussée. L'EI sécheresse cutanée est un effet attendu du produit qui a été considéré comme possiblement relié au palovarotène.

Aucun effet indésirable d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été déclaré sur la période pour le traitement SOHONOS®.

Au cours de la période de référence, une situation spéciale a été présentée par le patient 02-01 qui est repassé directement de la dose de 15 mg/jour à la dose de 4 mg/jour sans respecter le palier 2. Le médecin a considéré qu'il ne s'agissait pas d'un mésusage mais d'une inobservance thérapeutique sans conséquence clinique.

Patients Pivoine :

Aucune donnée de pharmacovigilance n'a été recueillie pour ces 4 patientes.

3 Conclusion

Les caractéristiques des 7 patients exposés à SOHONOS[®], que ce soit les patients qui ont initié le traitement directement dans le cadre de l'AC ou ceux initialement traités dans le cadre de l'étude clinique Pivoine, sont conformes aux critères d'octroi de l'accès compassionnel indiqués dans le PUT-SP.

Patients AAC :

Sur les 3 patients exposés, un patient a reçu une posologie légèrement supérieure lors de l'initiation de son traitement, qui avait eu lieu avant la publication du PUT-SP (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) ; il reçoit depuis début octobre 2023 une dose conforme au PUT-SP (4 mg/jour selon son poids). Un de ces patients a arrêté le traitement par SOHONOS[®] après 10,6 mois. Le suivi des 2 autres patients reste conforme au PUT-SP.

Un patient a présenté une poussée sur la période couverte par le présent rapport.

Au cumulé, un patient a présenté une poussée 1 mois après l'initiation de son traitement par SOHONOS[®] résolue au bout de 10 jours et une deuxième poussée 7 mois après la résolution de la première résolue au bout de 24 jours. Un deuxième patient a présenté une poussée un peu plus de 2 mois après l'initiation de SOHONOS[®] qui a duré moins de 2 mois. Enfin, un troisième patient a présenté une poussée 17 mois après l'initiation de SOHONOS[®], elle a duré 44 jours. A l'occasion de cette poussée, la posologie de SOHONOS[®] a été augmentée à 15 mg/jour au cours des semaines 1 à 4 de la poussée (palier 1). A l'issue de la 4^{ème} semaine, la poussée s'étant résolue, le patient est repassé directement et de sa propre initiative à la dose de 4 mg/jour sans respecter le palier 2.

Les données d'efficacité ont été collectées grâce au test CAJIS. Pour un patient, on note une amélioration avec un score total qui a diminué de 3 points entre l'initiation et M6 passant de 27 à 24. Pour le 2^{ème} patient, on note également une amélioration avec une diminution du score total de 5 points entre l'initiation et M18. Pour le 3^{ème} patient, on note cependant une dégradation avec augmentation du score de 8 points entre l'initiation et M12/M18.

En ce qui concerne la sécurité du produit, des données complémentaires ont été reçues pour le patient 02-01 ayant précédemment présenté une sécheresse labiale. En effet, suite à l'augmentation de la posologie de SOHONOS[®] dans le cadre d'une poussée, il a présenté une sécheresse cutanée généralisée dose dépendante. L'EI sécheresse de la peau est un effet attendu du produit et a donc été considéré comme possiblement lié au produit.

Sur la totalité de l'AC, 2 des 3 patients ont présenté des effets indésirables décrits dans ce rapport et les précédents.

A la date de la clôture des données recueillies pour ce troisième rapport, 2 des 3 patients sont toujours traités par SOHONOS® dans le cadre de l'AAC.

Patients Pivoine :

Ces 4 patients inclus dans l'AC à la fin de l'étude clinique Pivoine ont des caractéristiques conformes aux critères d'octroi de l'AC. Seules des données à l'entrée dans l'AC ont été collectées pour ces patients au moment de la rédaction du rapport.

Aucun effet indésirable ni aucune situation spéciale n'a été rapporté pour ces 4 patients dans le cadre de l'AC