
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel - REZUROCK® - bélumosudil

Rapport n°1 – Période du 26 Septembre 2023 au 25 Mars 2024

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament REZUROCK® 200mg comprimé pelliculé – (bélumosudil) dans les situations suivantes :

- GVHD chronique modérée ou sévère selon le consensus National Institutes of Health (NIH) (Jagasia MH, 2015) suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques
 - o GVHD chronique modérée : ≥ 3 organes atteints avec un score ≤ 1 , OU 1 seul organe atteint (sauf atteinte pulmonaire) avec un score à 2, OU atteinte pulmonaire avec un score à 1.
 - o GVHD sévère : au moins un organe à 3 (sauf atteinte pulmonaire) OU atteinte pulmonaire avec un score à 2.
- Patient ayant reçu au moins 2 lignes de traitement systémique et maximum 5 lignes de traitement administrées pour le traitement de la GVHD chronique, comprenant des corticoïdes systémiques et ruxolitinib.
- Poids ≥ 40 kg
- Age ≥ 12 ans
- Score de Karnofsky (si ≥ 16 ans) / Lansky (si < 16 ans) ≥ 60
- Corticoïdes à une dose stable durant les 2 semaines précédentes
- Femme en âge de procréer avec test urinaire de grossesse négatif
- Les femmes dont la fertilité est conservée doivent accepter d'employer une double méthode contraceptive durant le traitement et les 3 mois suivants la dernière prise

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel relative au Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients a démarré le 26 septembre 2023. Auparavant REZUROCK® était utilisé dans un contexte d'AC non protocolisé depuis le 13 mars 2022.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies dans le cadre de l'AC

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

A la date du cut-off, depuis la mise à disposition de REZUROCK® qui a démarré le 13 mars 2022, 112 patients en tout ont bénéficié du traitement dont 32 dans le cadre de l'AC protocolisé.

Sur la période couverte par ce rapport (du 26/09/2023 au 25/03/2024), une demande d'AC a été reçue par la cellule AC REZUROCK® pour 36 patients.

Parmi ces 36 demandes :

- 2 demandes ont été exclues du fait d'une autorisation ANSM accordée avant le 26/09/2023 (date de protocolisation de l'AC)
- 2 demandes d'initiation étaient en cours à la date du cut-off (25/03/2024).

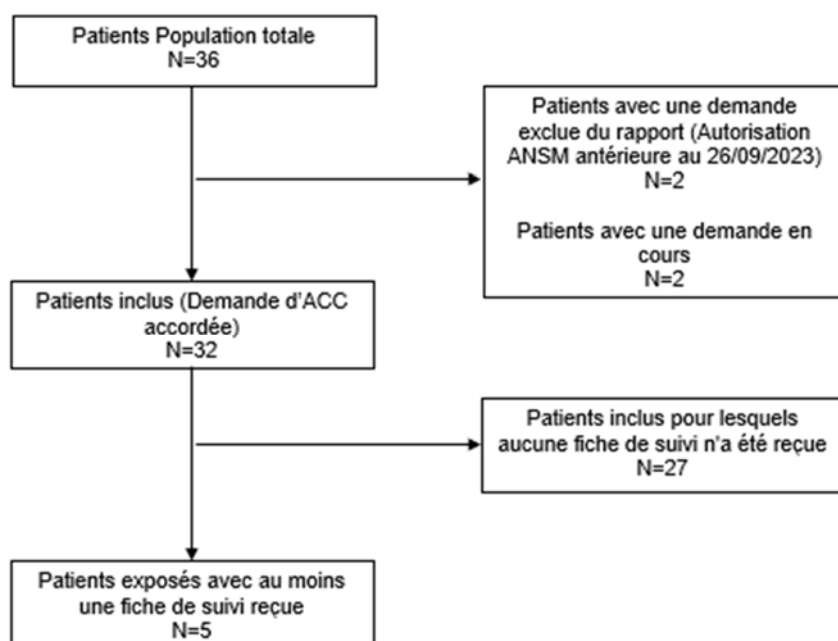
Au total, 32 demandes ont donc été acceptées par l'ANSM sur la période couverte par le rapport. Ces 32 patients correspondent donc à la population de patients inclus dans l'AC.

Pour 5 des 32 patients inclus dans l'AC (15.6%), une exposition a été confirmée par la réception d'au moins une fiche de suivi ou d'arrêt de traitement avec administration du traitement confirmée. Ces 5 patients constituent donc la population des patients exposés à REZUROCK® dans l'AC.

Pour les 27 autres patients, aucune fiche de suivi n'a été complétée à la date du cut-off.

Suivi des patients

Figure 1 : Disposition des patients



La durée médiane de suivi des patients exposés dans l'AC était de 3.0 mois (min : 1.8 ; max : 3.7).

Le nombre de fiches de suivi reçues au cours de la période est détaillé dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Fiches reçues et fiches attendues - Patients inclus (N=32)

Fiches	Nb réel de fiches reçues	de Nb théorique de fiches reçues	Nb réel par rapport Nb théorique
Fiche d'initiation du traitement	32	32	100%
Fiche de suivi N°1 (M3)	5	16	31.3%

Le nombre théorique de fiches attendues est calculé à partir des dates d'autorisation initiale d'AC

Caractéristiques générales des patients

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Total (N=32)
Age (ans)	N	32
	Moyenne ± ET	55.0 ± 19.0
	Médiane	60.0
	Q1 ; Q3	43.5 ; 70.0
	Min. ; Max.	12 ; 76
	Manquant	0
Age (en classes)	Adulte (= 18 ans)	29 (93.5%)
	Enfant (12 - 18 ans)	3 (9.4%)
Sexe	Féminin	12 (37.5%)
	Masculin	20 (62.5%)
Poids (kg)	N	32
	Moyenne ± ET	70.14 ± 16.02
	Médiane	70.50
	Q1 ; Q3	60.00 ; 80.00
	Min. ; Max.	36 ; 104
	Manquant	0
Taille (cm)	N	32
	Moyenne ± ET	168.8 ± 11.8
	Médiane	170.0
	Q1 ; Q3	161.0 ; 176.5
	Min. ; Max.	141 ; 190
	Manquant	0
Indice de masse corporelle (kg/m²)	N	32

Variable(s)	Total (N=32)
Moyenne $\pm$ ET	24.55 $\pm$ 5.26
Médiane	24.20
Q1 ; Q3	22.20 ; 27.00
Min. ; Max.	14 ; 46.2
Manquant	0
Indice de masse corporelle (en classes)	
Insuffisance pondérale (<18,5)	3 (9.4%)
Normal [18,5 ; 25[	15 (46.9%)
Surpoids [25 ; 30[	13 (40.6%)
Obésité ($\geq$ 30)	1 (3.1%)

Caractéristiques de la maladie

Diagnostic et état du patient

Tableau 3 : Grade de la cGVHD selon la classification Consensus NIH 2014

Variable(s)	Total (N=32)
Grade selon classification Consensus NIH	
Modéré	6 (18.8%)
Sévère	26 (81.3%)

Traitements antérieurs

Tableau 4 : Traitements antérieurs des patients inclus

Variable(s)	Total (N=32)
Nombre de traitements antérieurs	
N	32
Moyenne $\pm$ ET	3.4 $\pm$ 1.0
Médiane	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0
Min. ; Max.	2 ; 5
Manquant	0
Lignes antérieures Comprenant Corticoïdes / Ruxolitinib	
Non	2 (6.2%)
Oui	30 (93.8%)

Parmi les patients inclus, 2 d'entre eux (6.2%) n'avaient pas reçu de corticoïdes et de ruxolitinib parmi leurs lignes de traitements antérieures.

Tableau 5 : Listing des patients avec des lignées antérieures ne comprenant pas de corticoïdes et de ruxolitinib

N° Patient	1ère ligne de traitement systémique	2ème ligne de traitement	3ème ligne de traitement	4ème ligne de traitement	5ème ligne de traitement
001-002	CORTICOIDES	IBRUTINIB	ANTI-IL2	METHOTREXATE	
022-002	RUXOLITINIB	METHOTREXATE			

Traitements concomitants et/ou soins de support

Tableau 6 : Traitements concomitants – Patients inclus dans l’AC

Variable(s)		Total (N=32)
Inducteur puissant du CYP3A	Non	28 (87.5%)
	Oui	4 (12.5%)
Inhibiteur de la pompe à protons	Non	12 (37.5%)
	Oui	20 (62.5%)

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période couverte par le présent rapport, les 32 patients ont été inclus par 28 médecins dans 20 centres de régions différentes. Tous les médecins prescripteurs ayant participé à l’AC étaient des hématologues.

Figure 2 : Flow-chart des populations des médecins

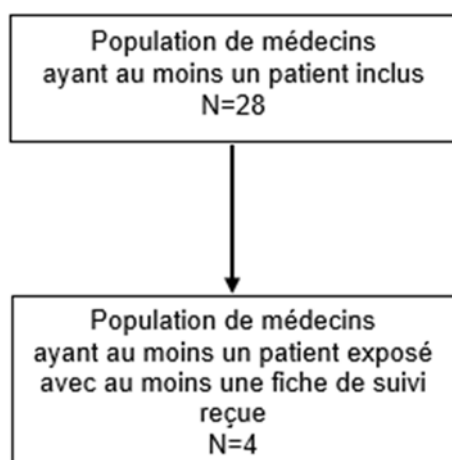
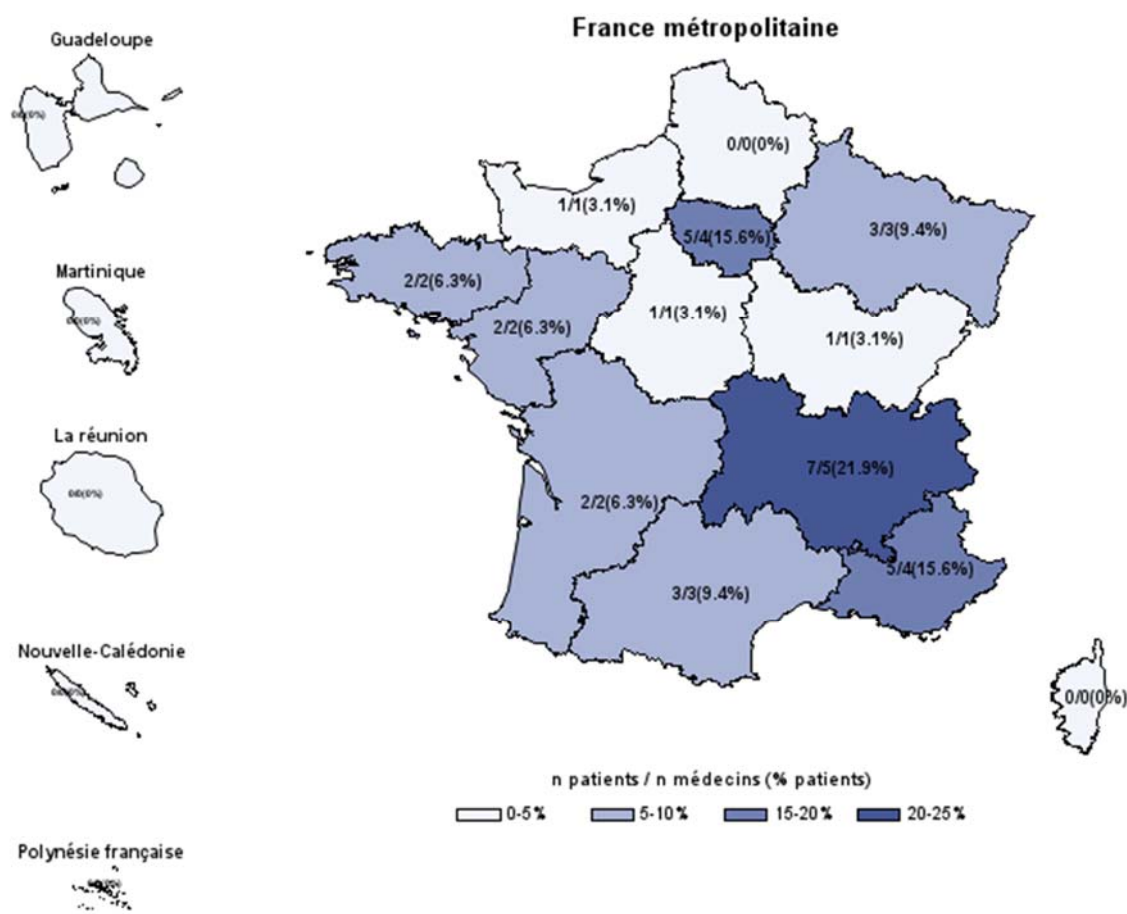


Figure 3 : Répartition géographique des médecins actifs et des patients inclus



Le type de centre hospitalier où les prescripteurs actifs exerçaient est présenté dans le **Tableau 7**.

Tableau 7 : Type de centre ayant participé à l'AC

Variable(s)		Total (N=20)
Type d'établissement	CHG	5 (25%)
	CHU	15 (75%)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CHG : Centre Hospitalier Général

Tableau 8 : Description des médecins

Variable(s)		Total (N=28)
Région	Île-de-France	4 (14.3%)
	Centre-Val de Loire	1 (3.6%)

Variable(s)		Total (N=28)
	Bourgogne-Franche-Comté	1 (3.6%)
	Normandie	1 (3.6%)
	Grand-Est	3 (10.7%)
	Pays de la Loire	2 (7.1%)
	Bretagne	2 (7.1%)
	Nouvelle-Aquitaine	2 (7.1%)
	Occitanie	3 (10.7%)
	Auvergne-Rhône-Alpes	5 (17.9%)
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 (14.3%)
Nombre de patients inclus par médecin	N	28
	Moyenne ± ET	1.1 ± 0.4
	Médiane	1.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0
	Min. ; Max.	1 ; 2
	Manquant	0
Spécialité	HÉMATOLOGUE	28 (100%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

Aucune modification de la posologie ou arrêt définitif de REZUROCK® n'a été rapportée dans les 5 fiches de suivi M3 collectées sur la période.

Une interruption temporaire de traitement par REZUROCK® a été rapportée dans l'une des 5 fiches de suivi M3 collectées sur la période.

c. Données d'efficacité

Tableau 9: Évaluation des atteintes cliniques - Patients exposés avec au moins une fiche de suivi

Variable(s)		Total (N=5)
Atteintes cliniques : Buccale - M3	NA	2 (40%)
	Disparition	1 (20%)
	Amélioration	1 (20%)
	Stabilisation	1 (20%)
Atteintes cliniques : Cutanée - M3	NA	1 (20%)

Variable(s)		Total (N=5)
	Amélioration	1 (20%)
	Stabilisation	3 (60%)
Atteintes cliniques : Gastro-intestinale - M3	NA	4 (80%)
	Disparition	1 (20%)
Atteintes cliniques : Génitale - M3	NA	5 (100%)
Atteintes cliniques : Hépatique - M3	NA	5 (100%)
Atteintes cliniques : Musculosquelettique - M3	NA	3 (60%)
	Amélioration	1 (20%)
	Stabilisation	1 (20%)
Atteintes cliniques : Oculaire - M3	NA	3 (60%)
	Disparition	1 (20%)
	Stabilisation	1 (20%)
Atteintes cliniques : Phanères - M3	NA	5 (100%)
Atteintes cliniques : Pulmonaire - M3	NA	4 (80%)
	Stabilisation	1 (20%)
Atteintes cliniques : Autre - M3	Manquant	4
	ARTICULAIRE	1 (100%)
Atteintes cliniques : Autre (ARTICULAIRE) - M3	Manquant	4
	Stabilisation	1 (100%)

d. Données de qualité de vie

Tableau 10 : Données de qualité de vie - Patients exposés avec au moins une fiche de suivi

Dimensions	Variable(s)		Total (N=5)
PEAU	Coloration anormale de la peau - M3	Absent	3 (60%)
		Modéré	2 (40%)
	Eruptions cutanées - M3	Absent	3 (60%)
		Modéré	1 (20%)

Dimensions	Variable(s)		Total (N=5)
		Très intense	1 (20%)
	Epaississement et durcissement de la peau- M3	Absent	2 (40%)
		Léger	1 (20%)
		Intense	2 (40%)
	Lésions au niveau de la peau - M3	Absent	1 (20%)
		Modéré	1 (20%)
		Intense	3 (60%)
	Démangeaisons de la peau - M3	Absent	3 (60%)
		Léger	1 (20%)
		Modéré	1 (20%)
YEUX ET BOUCHE	Sécheresse oculaire - M3	Manquant	2
		Absent	2 (66.7%)
		Très intense	1 (33.3%)
	Nécessité d'utiliser fréquemment des gouttes oculaires - M3	Absent	4 (80%)
		Très intense	1 (20%)
	Difficultés à voir nettement - M3	Absent	4 (80%)
		Modéré	1 (20%)
	Nécessité d'éviter certains aliments en raison de douleurs buccales - M3	Absent	4 (80%)
		Modéré	1 (20%)
RESPIRATION	Ulcères au niveau de la bouche - M3	Absent	5 (100%)
	Nutrition par voie intraveineuse ou sonde d'alimentation - M3	Absent	5 (100%)
	Toux fréquente - M3	Absent	3 (60%)
		Léger	1 (20%)
		Modéré	1 (20%)
	Expectorations colorées - M3	Manquant	1
		Absent	4 (100%)
	Essoufflement lors d'exercice physique - M3	Absent	2 (40%)

Dimensions	Variable(s)		Total (N=5)
ALIMENTATION ET DIGESTION		Modéré	2 (40%)
		Très intense	1 (20%)
	Essoufflement au repos - M3	Absent	5 (100%)
	Nécessité d'utiliser de l'oxygène - M3	Absent	5 (100%)
	Difficultés à avaler des aliments solides - M3	Absent	4 (80%)
		Très intense	1 (20%)
	Difficultés à avaler des liquides - M3	Absent	4 (80%)
		Modéré	1 (20%)
	Vomissements - M3	Absent	4 (80%)
		Léger	1 (20%)
MUSCLES ET ARTICULATIONS	Perte de poids - M3	Absent	4 (80%)
		Très intense	1 (20%)
	Douleurs musculaires et articulaires - M3	Absent	4 (80%)
		Intense	1 (20%)
	Mouvement articulaire limité - M3	Absent	2 (40%)
		Modéré	1 (20%)
		Intense	1 (20%)
		Très intense	1 (20%)
	Crampes musculaires - M3	Absent	4 (80%)
		Intense	1 (20%)
ENERGIE	Perte d'énergie - M3	Absent	3 (60%)
		Très intense	1 (20%)
		Manquant	1
		Modéré	1 (25%)
	Davantage besoin de sommeil/de faire la sieste - M3	Absent	3 (60%)
		Léger	1 (20%)
		Modéré	1 (25%)
		Très intense	1 (25%)

Dimensions	Variable(s)		Total (N=5)
		Très intense	1 (20%)
	Fièvre - M3	Absent	5 (100%)
MENTAL ET EMOTIONNEL	Dépression - M3	Absent	5 (100%)
	Anxiété - M3	Absent	4 (80%)
		Léger	1 (20%)
	Difficulté à dormir - M3	Absent	4 (80%)
		Modéré	1 (20%)

e. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

L'analyse des événements indésirables porte sur tous les cas de pharmacovigilance déclarés par les professionnels de santé et les patients ou détectés dans le cadre de l'Accès Compassionnel sur la période comprise du 26 Septembre 2023 à la date du cut-off de ce rapport, le 25 mars 2024.

Un cas PV relié correspond à un cas PV comportant au moins un EI considéré comme relié au traitement par le notificateur ainsi que par mesure conservatoire, les EI pour lesquels la causalité n'a pas été renseignée ou bien était non évaluable ou non applicable.

Le nombre de cas PV reçus sur la période est présenté dans le **Tableau 11**.

Tableau 11 : Nombre de cas PV rapportés dans l'AC sur la période

	Nombre total de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV total	8	8
Nombre de cas PV reliés *	8	8
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation causale)	3	3
Dont nombre de cas PV graves reliés	3	3
Nombre de décès (quelle que soit la relation causale)	0	0
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	3	3

Les EI rapportés sur la période sont listés par gravité, caractère attendu/inattendu, System Organ Class / Classe de Système d'Organe (SOC) et Preferred Term / Terme préférentiel (PT) dans le **Tableau 12**.

Tableau 12 : Nombre total d'EI rapportés sur la période par SOC et PT

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT MedDRA	Attendus (N = 1)	Inattendus (N = 4)	Attendus (N = 2)	Inattendus (N = 0)	Attendus (N = 3)	Inattendus (N = 4)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)						
Cancer épidermoïde	0	1	0	0	0	1
Affections du système nerveux						
Céphalée	0	0	1	0	1	0
Affections vasculaires						
Embolie	0	1	0	0	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Trouble pulmonaire	0	1	0	0	0	1
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	0	0	1	0	1	0
Vomissement	1	0	0	0	1	0
Actes médicaux et chirurgicaux						
Traitement analgésique	0	1	0	0	0	1
Total	1	4	2	0	3	4

Effets indésirables ayant conduit à une modification, une interruption ou un arrêt de traitement (autre que les EI d'évolution fatale)

Sur la période couverte par ce rapport, 3 EIs rapportés ont été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement, ainsi qu'un événement considéré non relié, dans les 2 cas suivants :

- Cas 2023SA324659 : PT « Céphalée » et PT « Hypertension » (non relié)
- Cas 2024SA103326 : PT « Embolie » et PT « Diarrhée »

Sur la période couverte par ce rapport, 1 EI rapporté a été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement :

- Cas 2023SA387346 : PT « Cancer épidermoïde ».

Analyse des cas avec évolution fatale ou mise en jeu du pronostic vital

Sur la période couverte par ce rapport, aucun cas avec évolution fatale ou mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Analyse des cas d'exposition avec et sans effet indésirable pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement

Sur la période couverte par ce rapport, aucun cas d'exposition avec et sans effet indésirable pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été rapporté.

Situations particulières avec ou sans EI

Sur la période couverte par ce rapport, 4 situations particulières ont été rapportées (dans 4 cas différents). Elles étaient toutes sans effets indésirables associés.

Les situations rapportées étaient les suivantes :

- 2 cas de prescription hors-AMM : PT « Utilisation non conforme au document de référence »
- 1 cas d'erreur médicamenteuse : PT « Schéma d'administration du produit inapproprié »
- 1 cas d'inefficacité médicamenteuse : PT « Inefficacité médicamenteuse ».

Signaux de Pharmacovigilance et mesures de sécurité

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié ou n'est en cours pour la spécialité REZUROCK® à la date du cut-off du premier rapport de synthèse.

Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité au cours de la période couverte par ce premier rapport de synthèse.

3- Conclusion

Un Accès Compassionnel (AC) protocolisé a été mis en place pour REZUROCK® avec un PUT-SP publié sur le site de l'ANSM le 26 septembre 2023 pour le traitement des patients adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique. Auparavant REZUROCK® était utilisé dans un contexte d'AC non protocolisé depuis le 13 mars 2022.

Ce premier rapport de synthèse de l'AC REZUROCK® couvre les données collectées selon le PUT-SP pour les patients inclus dans l'AC du 26 septembre 2023 au 25 mars 2024 inclus.

Au cours de cette 1^{ère} période, 36 demandes d'AC ont été reçues et 32 patients ont été inclus dans l'AC conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP.

L'âge moyen des 32 patients inclus était de 55 ans $\pm$ 19. Les patients étaient en majorité âgés de 18 ans et plus (93,5%) et étaient de sexe masculin (62,5 %). Ils présentaient un poids moyen de 70,1 kg $\pm$ 16.0.

Parmi les 32 patients inclus dans l'AC, une exposition a été confirmée par la réception d'une fiche de M3 avec administration du traitement pour 5 d'entre eux (15.6%). Ces 5 patients ont été considérés comme exposés au traitement.

La durée moyenne de suivi de ces patients exposés depuis la date de la demande d'AC était de 2,9 mois $\pm$ 0,7.

Sur la période couverte par ce rapport, compte tenu de la faible durée moyenne de suivi des patients exposés et du faible nombre de fiche M3 collectées, les données d'efficacité et de qualité de vie collectées ne peuvent pas être interprétées et mises en perspectives avec l'étude pivot ROCKstar.

Concernant les données de sécurité, 8 cas PV ont été rapportés sur la période couverte par le rapport, dont 4 cas rapportés avec des effets indésirables (EI) et 4 cas de situations particulières sans EI.

Parmi les 4 cas décrivant des EIs, 3 d'entre eux étaient graves. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté. Sur la période couverte par ce rapport, 2 cas de pharmacovigilance rapportaient une interruption temporaire de traitement et 1 cas de pharmacovigilance, un arrêt définitif de traitement. Aucun EI à l'origine d'une modification de la posologie de REZUROCK® n'a été décrit.

Sur la période couverte par le rapport, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour REZUROCK®. Les données collectées étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu du bélumosudil.

L'analyse de l'ensemble des données collectées pendant la période de ce rapport concernant l'utilisation de Rezurock® (bélumosudil) dans le cadre de l'accès compassionnel n'a pas identifié d'élément nouveau pouvant remettre en cause le profil de tolérance de Rezurock®, tel que repris dans le PUT-SP validé par l'ANSM.