
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel -
REZUROCK® - bélumosudil

Rapport n°2 – Période du 26 mars 2024 au 25 septembre 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 chroniques modérées ou sévères chez les patients ≥ 12 ans ayant reçu au moins 2 lignes de traitement systémique et au maximum 5 lignes de traitement comprenant des corticoïdes systémiques et le ruxolitinib.

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.

Sur 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.

Ce second rapport périodique couvre :

- la période de référence du 26 mars 2024 au 25 septembre 2024
- la période cumulée du 26 septembre 2023 au 25 septembre 2024

2- Données recueillies dans le cadre de l'AC

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Figure 1 : Disposition des patients inclus sur la période de référence

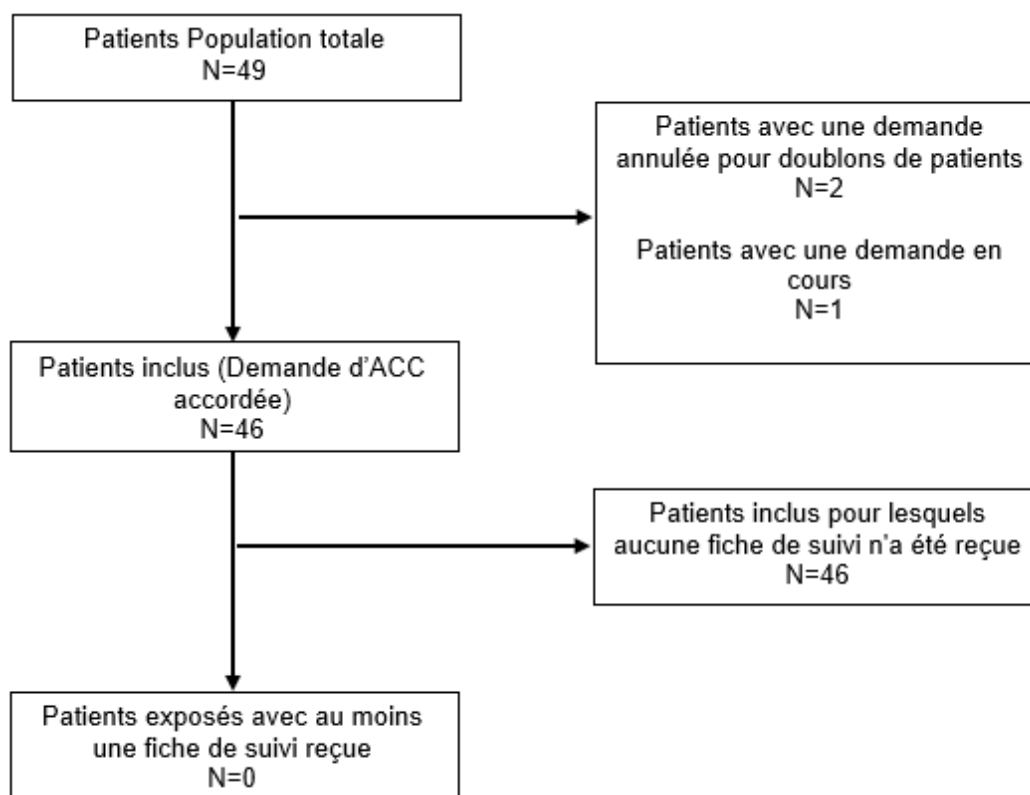
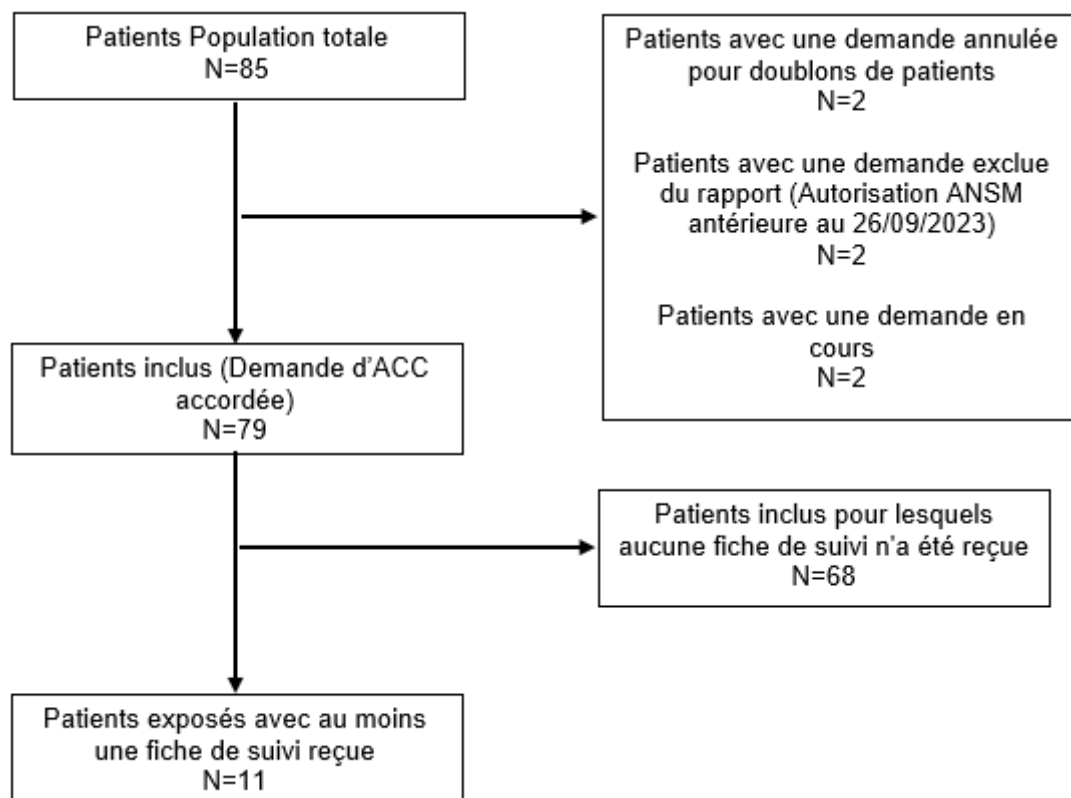


Figure 2 : Disposition des patients inclus sur la période cumulée



La durée médiane de suivi des 11 patients exposés (avec au moins une fiche de suivi M3) était de 3.4 mois (min : 2.7 ; max : 4.6).

Le nombre de fiches de suivi reçues et attendues pour les patients inclus sur la période cumulée est détaillé dans le **Tableau 1**.

Tableau 1: Fiches reçues et fiches attendues - Patients inclus (N=79) (Période cumulée)

Fiches	Nb réel fiches reçues	de Nb de fiches reçues	Nb théorique Nb réel par rapport Nb théorique
Fiche d'initiation du traitement	79	75	105.3%
Fiche de suivi N°1 (M3)	9	56	16.1%
Fiche de suivi N°2 (M6)	1	33	3.0 %
Fiche d'arrêt définitif de traitement	5	NA	NA

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

La différence entre le nombre de fiches d'initiation théoriques et le nombre de fiches d'initiation reçues (nombre de patients inclus) s'explique par le fait que pour 4 patients inclus les accords ANSM ont été reçus mais les dates d'autorisation initiale n'ont pas été saisies au moment du cut-off de ce rapport. L'absence de date d'autorisation initiale d'AC entraîne donc un nombre inférieur de fiches d'initiation théoriques attendues.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 2: Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=46)	Données cumulées (N=79)
Age (ans)	N	46	79
	Moyenne $\pm$ ET	49.9 $\pm$ 17.6	52.1 $\pm$ 18.1
	Médiane	54.5	58.0
	Q1 ; Q3	33.0 ; 65.0	40.0 ; 68.0
	Min. ; Max.	17 ; 73	12 ; 76
	Manquant	0	0
Age (en classes)	Adulte ($\geq$ 18 ans)	45 (97.8%)	75 (94.9%)
	Enfant (12 - 18 ans)	1 (2.2%)	4 (5.1%)
Sexe	Féminin	15 (32.6%)	27 (34.2%)
	Masculin	31 (67.4%)	52 (65.8%)
Poids (kg)	N	46	79
	Moyenne $\pm$ ET	70.81 $\pm$ 15.65	70.36 $\pm$ 15.67
	Médiane	68.00	69.00
	Q1 ; Q3	60.00 ; 81.00	60.00 ; 80.00
	Min. ; Max.	46 ; 110	36 ; 110
	Manquant	0	0
Taille (cm)	N	46	79
	Moyenne $\pm$ ET	171.7 $\pm$ 8.4	170.7 $\pm$ 10.1
	Médiane	171.5	171.0
	Q1 ; Q3	164.0 ; 180.0	164.0 ; 178.0
	Min. ; Max.	151 ; 185	141 ; 190
	Manquant	0	0
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	N	46	79
	Moyenne $\pm$ ET	24.00 $\pm$ 5.05	24.13 $\pm$ 5.16
	Médiane	23.40	23.90
	Q1 ; Q3	20.20 ; 26.60	20.50 ; 26.60
	Min. ; Max.	16.9 ; 41.4	14 ; 46.2
	Manquant	0	0
Indice de masse corporelle (en classes)	Insuffisance pondérale (<18,5)	5 (10.9%)	9 (11.4%)
	Normal [18,5 ; 25[	24 (52.2%)	39 (49.4%)
	Surpoids [25 ; 30[	12 (26.1%)	25 (31.6%)

Variable(s)	Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=46)	Données cumulées (N=79)
Obésité (≥ 30)	5 (10.9%)	6 (7.6%)

Caractéristiques de la maladie

Diagnostic et état du patient

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

Variable(s)	Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=46)	Données cumulées (N=79)
Grade selon classification Consensus NIH	Modéré	6 (13.0%)
	Sévère	40 (87.0%)
		12 (15.2%)
		67 (84.8%)

Traitements antérieurs

Tableau 4 : Traitements antérieurs des patients inclus

Variable(s)	Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=46)	Données cumulées (N=79)
Nombre de traitements antérieurs	N	46
	Moyenne ± ET	3.0 ± 1.0
	Médiane	3.0
	Q1 ; Q3	2.0 ; 4.0
	Min. ; Max.	2 ; 5
	Manquant	0
Lignes antérieures Comprenant Corticoïdes / Ruxolitinib	Non	1 (2.2%)
	Oui	45 (97.8%)
1ère ligne de traitement	Absent	1
	ACIDE MYCOFENOLIQUE, CORTICOIDES	0 (0%)
	CICLOSPORINE	4 (8.9%)
	CICLOSPORINE, CORTICOIDES	3 (6.7%)
	COLCHICINE	0 (0%)
		1 (1.3%)

Variable(s)		Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=46)	Données cumulées (N=79)
	CORTICOIDES	36 (80%)	65 (83.3%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	1 (2.2%)	1 (1.3%)
	RUXOLITINIB	0 (0%)	1 (1.3%)
	TACROLIMUS	1 (2.2%)	1 (1.3%)
2ème ligne de traitement	ACIDE MYCOFENOLIQUE	0 (0%)	2 (2.5%)
	ANTICALCINEURINES	0 (0%)	1 (1.3%)
	CICLOSPORINE	0 (0%)	1 (1.3%)
	CORTICOIDES	6 (13%)	7 (8.9%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	2 (4.3%)	3 (3.8%)
	GREFFE CUTANEE	0 (0%)	1 (1.3%)
	IBRUTINIB	1 (2.2%)	2 (2.5%)
	IMATINIB	1 (2.2%)	1 (1.3%)
	IMMUNOGLOBULINES	0 (0%)	1 (1.3%)
	METHOTREXATE	0 (0%)	1 (1.3%)
	PEC	8 (17.4%)	13 (16.5%)
	PEC, RUXOLITINIB	1 (2.2%)	1 (1.3%)
	RITUXIMAB	0 (0%)	1 (1.3%)
	RUXOLITINIB	27 (58.7%)	42 (53.2%)
	TACROLIMUS	0 (0%)	2 (2.5%)
3ème ligne de traitement	Absent	17	24
	ACIDE MYCOFENOLIQUE	0 (0%)	1 (1.8%)
	ANTI-IL2	0 (0%)	1 (1.8%)
	CICLOSPORINE	2 (6.9%)	2 (3.6%)
	CORTICOIDES	1 (3.4%)	2 (3.6%)
	ETANERCEPT	1 (3.4%)	3 (5.5%)
	ETANERCEPT, AAT	1 (3.4%)	1 (1.8%)
	IBRUTINIB	1 (3.4%)	3 (5.5%)
	METHOTREXATE	3 (10.3%)	4 (7.3%)
	METHOTREXATE, ACIDE MYCOFENOLIQUE	1 (3.4%)	1 (1.8%)
	PEC	6 (20.7%)	9 (16.4%)
	POMALIDOMIDE	0 (0%)	1 (1.8%)
	RITUXIMAB	0 (0%)	1 (1.8%)
	RUXOLITINIB	13 (44.8%)	24 (43.6%)
	SAL	0 (0%)	1 (1.8%)
	TACROLIMUS	0 (0%)	1 (1.8%)
4ème ligne de traitement	Absent	33	51
	ACIDE MYCOFENOLIQUE	2 (15.4%)	4 (14.3%)
	CORTICOIDES	1 (7.7%)	3 (10.7%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	1 (7.7%)	1 (3.6%)
	IBRUTINIB	0 (0%)	2 (7.1%)

Variable(s)		Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=46)	Données cumulées (N=79)
	IMATINIB	1 (7.7%)	1 (3.6%)
	METHOTREXATE	2 (15.4%)	3 (10.7%)
	PEC	3 (23.1%)	5 (17.9%)
	RITUXIMAB	1 (7.7%)	2 (7.1%)
	RUXOLITINIB	0 (0%)	4 (14.3%)
	TACROLIMUS	2 (15.4%)	2 (7.1%)
	VEDOLIZUMAB	0 (0%)	1 (3.6%)
5ème ligne de traitement	Absent	41	69
	BARICITINIB	0 (0%)	1 (10%)
	CELLULES SOUCHES	0 (0%)	1 (10%)
	MESENCHYMATEUSES		
	INFLIXIMAB	1 (20%)	1 (10%)
	MAT	1 (20%)	1 (10%)
	METHOTREXATE	0 (0%)	1 (10%)
	PEC	1 (20%)	2 (20%)
	SIROLIMUS	0 (0%)	1 (10%)
	TACROLIMUS	2 (40%)	2 (20%)

Parmi les patients inclus sur la période cumulée, 3 d'entre eux (3.8%) n'avaient pas reçu de corticoïdes et/ou 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	Période	1ère ligne de traitement systémique	2ème ligne de traitement	3ème ligne de traitement	4ème ligne de traitement
029-002	Période de référence (26/03/2024 - 25/09/2024)	CORTICOIDES	PEC	CICLOSPORINE	ACIDE MYCOFENOLIQUE
001-002	Période cumulée (26/09/2023 – 25/09/2024)	CORTICOIDES	IBRUTINIB	ANTI-IL2	METHOTREXATE
022-002	Période cumulée (26/09/2023 – 25/09/2024)	RUXOLITINIB	METHOTREXATE		

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

Variable(s)		Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=46)	Données cumulées (N=79)
Inducteur puissant du CYP3A	Non	41 (89.1%)	70 (88.6%)
	Oui	5 (10.9%)	9 (11.4%)
Inhibiteur de la pompe à protons	Non	24 (52.2%)	36 (45.6%)
	Oui	22 (47.8%)	43 (54.4%)

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période de référence du présent rapport, les 46 patients ont été inclus par 35 médecins dans 23 centres de régions différentes. La totalité des médecins prescripteurs ayant participé à l’AC sur la période étaient des hématologues.

Figure 3 : Flow-chart des populations des médecins (Période de référence)

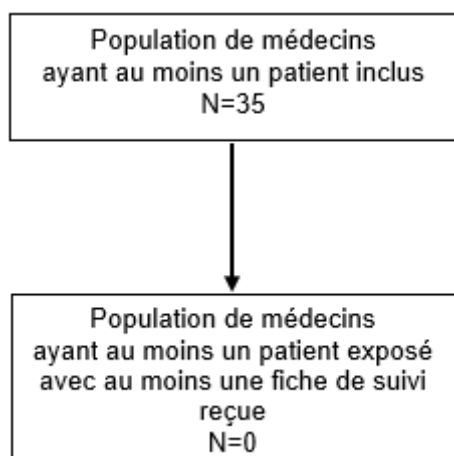
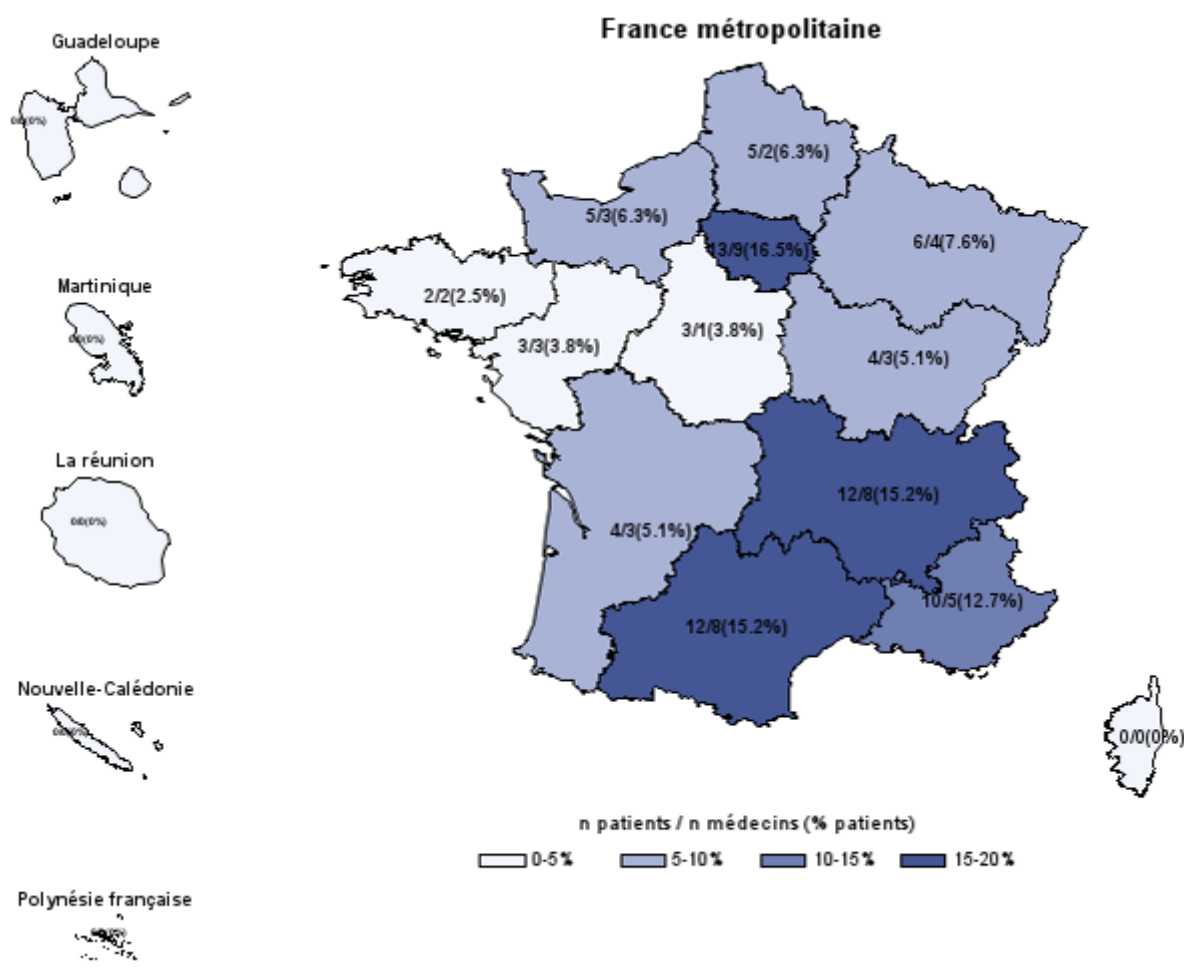


Figure 4: Répartition géographique des médecins actifs et des patients inclus (Période cumulée)



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 (Période cumulée)

Variable(s)		Total (N=28)
Type d'établissement	CHG	6 (21.4%)
	CHU	19 (67.9%)
	CLCC	1 (3.6%)
	Centre Privé	2 (7.1%)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire ; CHG : Centre Hospitalier Général ; CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

Tableau 8 : Description des médecins (Période cumulée)

Variable(s)		Total (N=51)
Région	Île-de-France	9 (17.6%)
	Centre-Val de Loire	1 (2%)
	Bourgogne-Franche-Comté	3 (5.9%)
	Normandie	3 (5.9%)
	Hauts-de-France	2 (3.9%)
	Grand-Est	4 (7.8%)
	Pays de la Loire	3 (5.9%)
	Bretagne	2 (3.9%)
	Nouvelle-Aquitaine	3 (5.9%)
	Occitanie	8 (15.7%)
	Auvergne-Rhône-Alpes	8 (15.7%)
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	5 (9.8%)
Nombre de patients inclus par médecin	N	51
	Moyenne $\pm$ ET	1.2 $\pm$ 0.6
	Médiane	1.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0
	Min. ; Max.	1 ; 4
	Manquant	0
Spécialité	HÉMATOLOGUE	51 (100%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

Selon les données collectées dans le cadre du PUT-SP pour les patients inclus au cours de la période de référence :

- Aucune modification de la posologie de REZUROCK® n'a été rapportée
- Aucune modification de traitements concomitants et/ou soins de support n'a été rapportée
- Aucune interruption temporaire de traitement par REZUROCK® n'a été rapportée
- Aucun arrêt définitif de traitement par REZUROCK® n'a été rapporté

Pour les patients inclus sur la période cumulée :

- Aucune modification de la posologie de REZUROCK® n'a été rapportée
- Une modification de traitements concomitants et/ou soins de support a été constatée (un traitement par prednisone a été ajouté pour l'un des patients).
- Une interruption temporaire de traitement de 1.5 mois a été rapportée pour aspergillose et diarrhées pour un patient
- Cinq arrêts définitifs de traitement ont été rapportés pour les patients exposés (N=11)

AC REZUROCK®

Résumé du Rapport de Synthèse n°2 version 1.0 – 02 DECEMBRE 2024

c. Données d'efficacité

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

Variables		Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=0)	Données cumulées (N=11)
Atteinte clinique : Buccale - M3	Manquant	/	2
	NA	/	5 (55.6%)
	Disparition	/	1 (11.1%)
	Amélioration	/	1 (11.1%)
	Stabilisation	/	2 (22.2%)
Atteinte clinique : Cutanée - M3	Manquant	/	2
	NA	/	2 (22.2%)
	Amélioration	/	3 (33.3%)
	Stabilisation	/	4 (44.4%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale - M3	Manquant	/	2
	NA	/	7 (77.8%)
	Disparition	/	1 (11.1%)
	Amélioration	/	1 (11.1%)
Atteinte clinique : Génitale - M3	Manquant	/	2
	NA	/	8 (88.9%)
	Amélioration	/	1 (11.1%)
Atteinte clinique : Hépatique - M3	Manquant	/	2
	NA	/	7 (77.8%)
	Amélioration	/	1 (11.1%)
	Stabilisation	/	1 (11.1%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique - M3	Manquant	/	2
	NA	/	6 (66.7%)
	Amélioration	/	2 (22.2%)
	Stabilisation	/	1 (11.1%)
Atteinte clinique : Oculaire - M3	Manquant	/	2
	NA	/	6 (66.7%)
	Disparition	/	1 (11.1%)
	Amélioration	/	1 (11.1%)
	Stabilisation	/	1 (11.1%)
Atteinte clinique : Phanères - M3	Manquant	/	2
	NA	/	8 (88.9%)
	Amélioration	/	1 (11.1%)
Atteinte clinique : Pulmonaire - M3	Manquant	/	2
	NA	/	6 (66.7%)
	Disparition	/	1 (11.1%)

Variables		Période de référence : 26/03/2024 - 25/09/2024 (N=0)	Données cumulées (N=11)
	Stabilisation	/	2 (22.2%)
Atteinte clinique : Autre - M3	Manquant	/	9
	ARTICULAIRE	/	1 (50%)
	AUCUNE	/	1 (50%)
Atteinte clinique : Autre (ARTICULAIRE) - M3	Manquant	/	10
	Stabilisation	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Buccale - M6	Manquant	/	10
	Amélioration	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Cutanée - M6	Manquant	/	10
	Amélioration	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale - M6	Manquant	/	10
	NA	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Génitale - M6	Manquant	/	10
	NA	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Hépatique - M6	Manquant	/	10
	NA	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique - M6	Manquant	/	10
	NA	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Oculaire - M6	Manquant	/	10
	Stabilisation	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Phanères - M6	Manquant	/	10
	NA	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Pulmonaire - M6	Manquant	/	10
	NA	/	1 (100%)
Atteinte clinique : Autre - M6	Manquant	/	11
Atteinte clinique : Autre (ARTICULAIRE) - M6	Manquant	/	11

d. Données de qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été collectée au cours de la période de référence.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Données sur la période de référence

Informations générales

L'analyse des événements indésirables porte sur tous les cas de pharmacovigilance déclarés par les professionnels de santé et les patients (aux Autorités de Santé ou à Sanofi Winthrop Industrie) ou détectés par Euraxi lors de la revue des fiches du PUT-SP, ou lors d'échanges

AC REZUROCK[®]

Résumé du Rapport de Synthèse n°2 version 1.0 – 02 DECEMBRE 2024

téléphoniques ou par email entre les professionnels de santé et Euraxi, dans le cadre de l'Accès Compassionnel sur la période de référence comprise du 26 Mars 2024 à la date du cut-off de ce rapport, le 25 Septembre 2024, ainsi que sur la période cumulée du 26 Septembre 2023 au 25 Septembre 2024.

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

Sur la période de référence du rapport :

- 4 follow-up significatifs ont été reçus
- 10 cas initiaux ont été reçus.

Tableau 10 : Nombre de cas PV rapportés dans l'AC sur la période de référence

	Nombre total de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV total	14	14
Nombre de cas PV reliés ¹	4	4
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation causale)	4	4
Dont nombre de cas PV graves reliés ¹	2	2
Nombre de décès (quelle que soit la relation causale)	1	1
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ²	1	1

¹ les cas de situations particulières sans effet indésirable (relié) ne sont pas comptabilisés

² arrêt définitif du traitement

Les EI rapportés sur la période sont listés par gravité, caractère attendu/inattendu, System Organ Class / Système Organe Classe (SOC) et Preferred Term / Terme préférentiel (PT) dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Nombre total d'EI rapportés sur la période de référence 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 = 6)	Inattendus (N = 2)	Attendus (N = 4)	Inattendus (N = 3)	Attendus (N = 10)	Inattendus (N = 5)
Infections et infestations	1	0	0	0	1	0
COVID-19	1	0	0	0	1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	0	0	0	1	0
Diminution de l'appétit	1	0	0	0	1	0
Affections du système nerveux	0	0	0	1	0	1
Sensation vertigineuse	0	0	0	1	0	1
Affections vasculaires	0	1	1	0	1	1
Embolie	0	1	0	0	0	1
Hypertension	0	0	1	0	1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	0	1	1	1	1
Dyspnée	0	0	1	0	1	0
Hémoptysie	0	0	0	1	0	1
Affections gastro-intestinales	1	0	1	0	2	0
Diarrhée	1	0	1	0	2	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	0	0	0	1	0
Arthralgie	1	0	0	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	0	1	1	2	1
Asthénie	1	0	1	0	2	0

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT MedDRA	Attendus (N = 6)	Inattendus (N = 2)	Attendus (N = 4)	Inattendus (N = 3)	Attendus (N = 10)	Inattendus (N = 5)
Intolérance médicamenteuse	0	0	0	1	0	1
Investigations	1	1	0	0	1	1
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1	0	0	0	1	0
Poids diminué	0	1	0	0	0	1
Total	6	2	4	3	10	5

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, aucun EI rapporté n'a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement.

Sur la période couverte par ce rapport, 11 Els rapportés ont été à l'origine d'une réduction de dose dans les 2 cas suivants :

- Cas d'une femme de 72 rapportant la survenue de vertiges, d'une asthénie, d'une dyspnée, d'une hypertension, d'une intolérance au médicament. La posologie a été réduite à 200 mg 1 fois par jour avec maintien de l'IPP (schéma d'administration inapproprié).
- Cas d'un homme de 18 ans rapportant la survenue d'une augmentation des gamma-glutamyltransférases, d'une asthénie, d'une diminution de l'appétit et du poids, d'une arthralgie et d'une infection au Covid-19 à la suite d'une augmentation de la dose de REZUROCK® à 400mg une fois par jour pour motif inconnu (schéma d'administration du produit inapproprié). La posologie a été diminuée par la suite à une date inconnue.

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

- Cas d'une femme de 71 ayant présenté une hémoptysie dans un contexte d'aspergillose bronchopulmonaire, le traitement a été arrêté définitivement. L'aspergillose bronchopulmonaire n'était pas considérée comme reliée au traitement.

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

Sur la période de référence couverte par ce rapport, un cas a été rapporté avec deux événements d'évolution fatale considérés comme non reliés au traitement :

- Cas d'une femme de 64 ans ayant présenté une détérioration générale de son état de santé et une progression de la maladie au cours d'un traitement par REZUROCK® pour une GVHD chronique très sévère avec une atteinte digestive importante.

Sur la période de référence couverte par ce rapport, aucun cas de 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 de référence 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 de référence couverte par ce rapport, 12 situations particulières ont été rapportées (dans 12 cas différents) avec 9 cas d'« Utilisation non conforme au document de référence» et 3 cas de « Schéma d'administration du produit inapproprié ». Parmi ces 12 cas, 8 cas décrivaient des situations particulières sans effets/événements indésirables associés.

Sur la période de référence :

- 5 cas décrivaient des administrations de REZUROCK® à 200mg/j alors que les patients étaient traités en parallèle par un inhibiteur de la pompe à protons ou un inducteur du CYP3A
- 3 cas décrivaient des prescriptions de REZUROCK® alors que les patients n'avaient pas reçu de ruxolitinib ou de corticoïdes dans leurs lignes de traitements antérieures
- 2 cas décrivaient des prescriptions de REZUROCK® alors que les patients avaient un poids < 40 kg
- 1 cas décrivait une prescription de REZUROCK® chez un patient avec des ALAT > 3 fois la normale
- 1 cas décrivait une administration de REZUROCK® à 400mg/j en une prise unique.

Données sur la période cumulée

Informations générales

Tableau 12 : Nombre de cas PV rapportés dans l'AC sur la période cumulée

	Nombre total de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV total	18	18
Nombre de cas PV reliés ¹	7	7
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation causale)	6	6
Dont nombre de cas PV graves reliés ¹	4	4
Nombre de décès (quelle que soit la relation causale)	1	1
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ²	2	2

¹ les cas de situations particulières sans effet indésirable (relié) ne sont pas comptabilisés

² arrêt définitif du traitement

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

Tableau 13 : Nombre total d'EI rapportés sur la période cumulée 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 = 7)	Inattendus (N = 5)	Attendus (N = 5)	Inattendus (N = 3)	Attendus (N = 12)	Inattendus (N = 8)
Infections et infestations	1	0	0	0	1	0
COVID-19	1	0	0	0	1	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0	1	0	0	0	1
Cancer épidermoïde	0	1	0	0	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	0	0	0	1	0
Diminution de l'appétit	1	0	0	0	1	0
Affections du système nerveux	0	0	1	1	1	1
Sensation vertigineuse	0	0	0	1	0	1
Céphalée	0	0	1	0	1	0
Affections vasculaires	0	1	1	0	1	1
Embolie	0	1	0	0	0	1
Hypertension	0	0	1	0	1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	1	1	1	1	2
Dyspnée	0	0	1	0	1	0
Hémoptysie	0	0	0	1	0	1
Trouble pulmonaire	0	1	0	0	0	1
Affections gastro-intestinales	2	0	1	0	3	0
Diarrhée	1	0	1	0	2	0

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT MedDRA	Attendus (N = 7)	Inattendus (N = 5)	Attendus (N = 5)	Inattendus (N = 3)	Attendus (N = 12)	Inattendus (N = 8)
Vomissement	1	0	0	0	1	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1	0	0	0	1	0
Arthralgie	1	0	0	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	0	1	1	2	1
Asthénie	1	0	1	0	2	0
Intolérance médicamenteuse	0	0	0	1	0	1
Investigations	1	1	0	0	1	1
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1	0	0	0	1	0
Poids diminué	0	1	0	0	0	1
Actes médicaux et chirurgicaux	0	1	0	0	0	1
Traitement analgésique	0	1	0	0	0	1
Total	7	5	5	3	12	8

Sur la période cumulée :

- 1 EI rapporté a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement dans un cas
- 11 EIs ont été à l'origine d'une réduction de dose dans 2 cas
- 2 EIs ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement dans 2 cas
- Aucun cas ne comportait d'effets indésirables (donc considérés comme reliés au traitement) ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou un décès
- 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 cumulée, une situation particulière est décrite en plus de celles rapportées pour la période de référence ; soit un total de 13 situations particulières.

Ce cas supplémentaire est un cas décrivant une inefficacité médicamenteuse dans la prise en charge par REZUROCK® d'une GVHD chronique.

Signaux de Pharmacovigilance et mesures de sécurité

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié ou n'était en cours pour la spécialité REZUROCK® au cours de la période couverte par ce second rapport de synthèse.

Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité au cours de la période couverte par ce second 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 dans la prise en charge des GVHD chroniques modérées ou sévères chez les patients ≥ 12 ans ayant reçu au moins 2 lignes de traitement systémique et au maximum 5 lignes de traitement comprenant des corticoïdes systémiques et le ruxolitinib. Auparavant REZUROCK® était utilisé dans un contexte d'AC non protocolisé depuis le 13 mars 2022.

Ce deuxième rapport de synthèse de l'AC REZUROCK® couvre les données collectées selon le PUT-SP pour les patients inclus dans l'AC sur la période de référence du 26 mars 2024 au 25 septembre 2024 ainsi que sur la période cumulée du 26 septembre 2023 au 25 septembre 2024.

Au cours de la période de référence, 49 demandes d'AC ont été reçues et 46 patients ont été inclus dans l'AC conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP. Deux demandes ont été annulées car elles concernaient des doublons de patients et une demande d'initiation était encore en cours à la date du cut-off.

Sur la période cumulée depuis le début de l'AC protocolisé, 85 demandes d'AC ont été reçues et 79 patients ont été inclus dans l'AC conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP. Deux demandes ont été annulées car elles concernaient des doublons de patients, deux demandes ont été exclues du rapport du fait d'une autorisation ANSM accordée avant le 26 septembre 2023 (date de protocolisation de l'AC) et une demande d'initiation était en cours à la date du cut-off.

Au cours de la période de référence, l'âge moyen des 46 patients inclus était de 50 ans ± 18 . Les patients étaient en majorité âgés de 18 ans et plus (97,8%) et étaient de sexe masculin (67,4 %). Ils présentaient un poids moyen de 70,8 kg $\pm 15,7$.

Sur la période cumulée, l'âge moyen des 46 patients inclus était de 52 ans ± 18 . Les patients étaient en majorité âgés de 18 ans et plus (94,9%) et étaient de sexe masculin (65,8 %). Ils présentaient un poids moyen de 70,4 kg $\pm 15,7$.

Au cours de la période de référence, pour les 46 patients inclus dans l'AC, l'exposition n'a pu être confirmée par la réception d'au moins une fiche de suivi ou d'arrêt de traitement avec administration du traitement confirmée. Il n'a donc pas été possible de déterminer la population de patients exposés à REZUROCK® sur la période de référence en raison de l'absence de fiches de suivi reçues pour ces patients. 5 fiches de suivi (4 de M3 et 1 de M6) ont été reçues sur la période de référence pour des patients inclus dans l'AC sur la période du 1^{er} rapport et sont comptabilisées sur la période cumulée.

Sur la période cumulée depuis le début de l'AC protocolisé, parmi les 79 patients inclus dans l'AC, 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, pour 11 d'entre eux (13,9%). Ces 11 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 3,6 mois $\pm 0,7$.

Sur la période cumulée, compte tenu de la faible durée moyenne de suivi des patients exposés et du faible nombre de fiches de suivi et d'arrêt 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, sur la période de référence couverte par le rapport, 14 cas PV ont été rapportés dont 12 cas avec des situations particulières et 4 cas avec des effets indésirables dont 2 d'entre eux étaient graves.

Parmi les 15 Els rapportés, aucun n'a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement, 11 (dans 2 cas PV) ont été à l'origine d'une réduction de dose de REZUROCK® et 1 a été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement.

Un cas a été rapporté avec deux événements d'évolution fatale considérés comme non reliés au traitement. Aucun cas de mise en jeu du pronostic vital n'a été décrit.

Sur la période de référence couverte par le rapport, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour REZUROCK®.

Concernant les données de PV de la période cumulée, 18 cas PV ont été rapportés dont 13 cas avec des situations particulières et 7 cas avec des effets indésirables. Parmi les 7 cas décrivant des Els, 4 d'entre eux étaient graves. Aucun cas ne comportait d'effets indésirables (donc considérés comme reliés au traitement) ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou un décès. Parmi les 20 Els rapportés, 1 a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement, 11 (dans 2 cas PV) ont été à l'origine d'une réduction de dose de REZUROCK® et 2 (dans 2 cas PV) ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement.

L'analyse de l'ensemble des données collectées pendant la période de ce rapport concernant l'utilisation de REZUROCK® (belumosudil) 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.