
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel -
REZUROCK® - bélumosudil

Rapport n°3 – Période du 26 septembre 2024 au 25 mars 2025

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 troisième rapport périodique couvre :

- la période de référence du 26 septembre 2024 au 25 mars 2025
- la période cumulée du 26 septembre 2023 au 25 mars 2025.

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

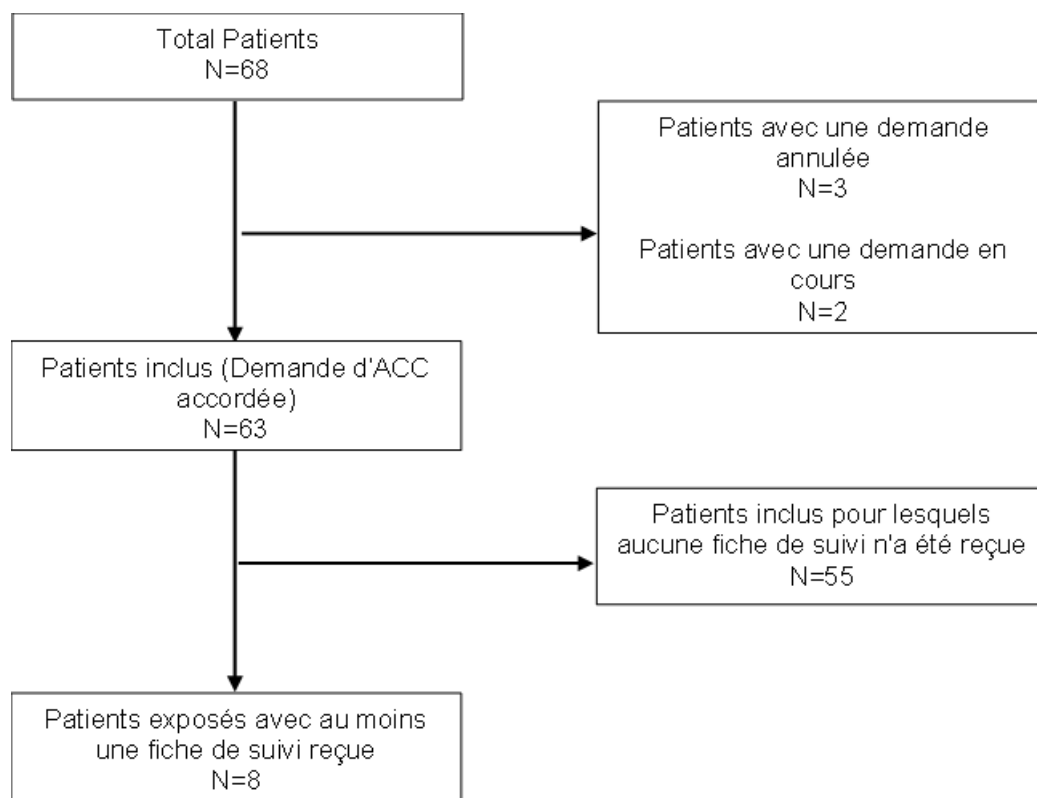
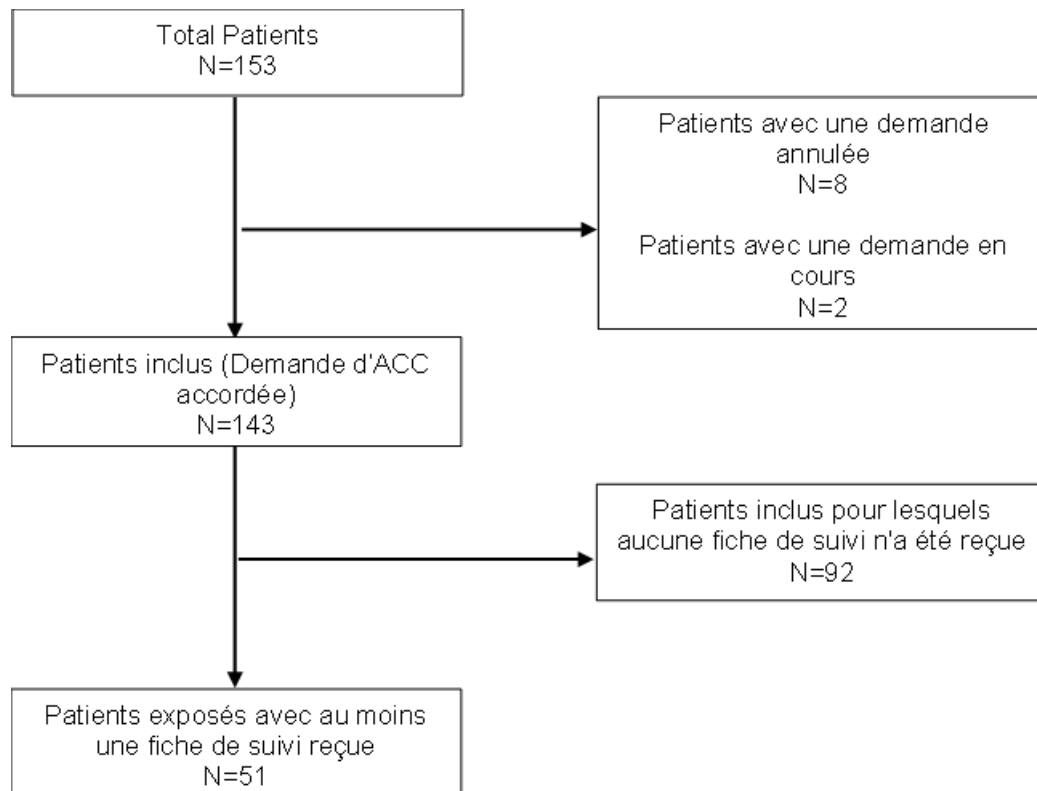


Figure 2 : Disposition des patients inclus sur la période cumulée



La durée médiane de suivi des 51 patients exposés (avec au moins une fiche de suivi reçue) était de 4.20 mois (min : 0.3 ; max : 15.4).

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=143) (Période cumulée)

Fiches	Nb réel de fiches reçues	Nb théorique de fiches attendues	Nb réel par rapport Nb théorique
Fiche d'initiation du traitement	143	143	100%
Fiche de suivi N°1 (M3)	47	110	42.7%
Fiche de suivi N°2 (M6)	19	80	23.8%
Fiche de suivi N°3 (M9)	7	57	12.3%
Fiche de suivi N°4 (M12)	5	34	14.7%
Fiche de suivi N°5 (M15)	1	1	100%

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

La différence entre le nombre de patients exposés (51) et le nombre de fiches de suivi N°1 reçues (47) s'explique par le fait que 4 patients ont seulement une fiche d'arrêt confirmant l'administration du traitement.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 2: Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=63)	Données cumulées (N=143)
Age (ans)	N	63	143
	Moyenne $\pm$ ET	54.8 $\pm$ 15.4	53.3 $\pm$ 16.9
	Médiane	60.0	59.0
	Q1 ; Q3	49.0 ; 65.0	44.0 ; 66.0
	Min. ; Max.	15 ; 77	12 ; 77
	Manquant	0	0
Age (en classes)	Adulte ($\geq$ 18 ans)	60 (95.2%)	136 (95.1%)
	Enfant (12 - 18 ans)	3 (4.8%)	7 (4.9%)
Sexe	Féminin	22 (34.9%)	49 (34.3%)
	Masculin	41 (65.1%)	94 (65.7%)
Poids (kg)	N	63	143
	Moyenne $\pm$ ET	71.00 $\pm$ 16.62	70.62 $\pm$ 15.99
	Médiane	69.00	69.00
	Q1 ; Q3	58.00 ; 82.00	60.00 ; 81.00
	Min. ; Max.	42 ; 118	36 ; 118
	Manquant	0	0
Taille (cm)	N	63	143
	Moyenne $\pm$ ET	172.5 $\pm$ 10.1	171.6 $\pm$ 10.1
	Médiane	172.0	172.0
	Q1 ; Q3	165.0 ; 180.0	165.0 ; 180.0
	Min. ; Max.	152 ; 200	141 ; 200
	Manquant	0	0
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	N	63	143
	Moyenne $\pm$ ET	23.85 $\pm$ 5.27	23.98 $\pm$ 5.18
	Médiane	23.00	23.50
	Q1 ; Q3	20.10 ; 26.80	20.40 ; 26.60
	Min. ; Max.	14.5 ; 39	14 ; 46.2
	Manquant	0	0
Indice de masse corporelle (en classes)	Insuffisance pondérale ($<18,5$)	9 (14.3%)	18 (12.6%)
	Normal [18,5 ; 25[	29 (46%)	69 (48.3%)
	Surpoids [25 ; 30[	18 (28.6%)	43 (30.1%)

Variable(s)	Période de référence :		Données cumulées (N=143)
	26/09/2024 - 25/03/2025 (N=63)		
Obésité (≥ 30)	7 (11.1%)		13 (9.1%)

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 : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=63)	Données cumulées (N=143)
Grade selon classification Consensus NIH	Modéré	21 (33.3%)	34 (23.8%)
	Sévère	42 (66.7%)	109 (76.2%)

Traitements antérieurs

Tableau 4 : Traitements antérieurs des patients inclus

Variable(s)		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=63)	Données cumulées (N=143)
Nombre de traitements antérieurs	N	63	143
	Moyenne ± ET	2.8 ± 0.9	3.0 ± 1.0
	Médiane	3.0	3.0
	Q1 ; Q3	2.0 ; 3.0	2.0 ; 4.0
	Min. ; Max.	2 ; 5	2 ; 5
	Manquant	0	0
Lignes antérieures Comprenant Corticoïdes / Ruxolitinib	Non	6 (9.5%)	9 (6.3%)
	Oui	57 (90.5%)	134 (93.7%)
1 ^{ère} ligne de traitement	ACIDE MYCOFENOLIQUE	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	ACIDE MYCOFENOLIQUE, CORTICOIDES	0 (0%)	1 (0.7%)
	CICLOSPORINE	2 (3.2%)	8 (5.6%)
	CICLOSPORINE, CORTICOIDES	0 (0%)	2 (1.4%)
	COLCHICINE	0 (0%)	1 (0.7%)
	CORTICOIDES	57 (90/5%)	123 (86/0%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	0 (0%)	1 (0.7%)
	IVIG	0 (0%)	1 (0.7%)

Variable(s)		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=63)	Données cumulées (N=143)
	METHOTREXATE	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	PEC	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	RUXOLITINIB	1 (1.6%)	2 (1.4%)
	TACROLIMUS	0 (0%)	1 (0.7%)
2 ^{ème} ligne de traitement	ACIDE MYCOFENOLIQUE	1 (1.6%)	4 (2.8%)
	ANTICALCINEURINES	0 (0%)	1 (0.7%)
	CICLOSPORINE	2 (3.2%)	3 (2.1%)
	CORTICOIDES	3 (4.8%)	10 (7%)
	CORTICOIDES, PEC	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	3 (4.8%)	6 (4.2%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB, PEC	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	IBRUTINIB	3 (4.8%)	6 (4.2%)
	IMMUNOGLOBULINES	0 (0%)	1 (0.7%)
	METHOTREXATE	1 (1.6%)	2 (1.4%)
	PEC	4 (6.3%)	17 (11.9%)
	PEC, RUXOLITINIB	0 (0%)	2 (1.4%)
	RITUXIMAB	1 (1.6%)	3 (2.1%)
	RUXOLITINIB	39 (61.9%)	80 (55.9%)
	TACROLIMUS	4 (6.3%)	6 (4.2%)
3 ^{ème} ligne de traitement	Absent	29 (46%)	53 (37.1%)
	ACIDE MYCOFENOLIQUE	3 (4.8%)	4 (2.8%)
	CICLOSPORINE	0 (0%)	2 (1.4%)
	CORTICOIDES	1 (1.6%)	3 (2.1%)
	CORTICOIDES, IBRUTINIB	2 (3.2%)	2 (1.4%)
	ETANERCEPT	0 (0%)	3 (2.1%)
	ETANERCEPT, AAT	0 (0%)	1 (0.7%)
	IBRUTINIB	0 (0%)	3 (2.1%)
	IMATINIB	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	IMUREL	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	METHOTREXATE	2 (3.2%)	6 (4.2%)
	METHOTREXATE, ACIDE MYCOFENOLIQUE	0 (0%)	1 (0.7%)
	PEC	6 (9.5%)	15 (10.5%)
	POMALIDOMIDE	0 (0%)	1 (0.7%)
	RITUXIMAB	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	RITUXIMAB, PEC	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	RUXOLITINIB	12 (19%)	38 (26.6%)
	SAL	0 (0%)	1 (0.7%)
	SIROLIMUS	1 (1.6%)	1 (0.7%)

Variable(s)		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=63)	Données cumulées (N=143)
4 ^{ème} ligne de traitement	TACROLIMUS	0 (0%)	1 (0.7%)
	TMF	2 (3.2%)	2 (1.4%)
	VEDOLIZUMAB	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	Absent	50 (79.4%)	102 (71.3%)
	ACIDE MYCOFENOLIQUE	0 (0%)	4 (2.8%)
	ANTI-IL2	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	CORTICOIDES	0 (0%)	3 (2.1%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	0 (0%)	1 (0.7%)
	EVEROLIMUS	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	IBRUTINIB	0 (0%)	3 (2.1%)
	METHOTREXATE	1 (1.6%)	4 (2.8%)
	PEC	6 (9.5%)	12 (8.4%)
	RITUXIMAB	0 (0%)	2 (1.4%)
	RUXOLITINIB	3 (4.8%)	6 (4.2%)
	TACROLIMUS	1 (1.6%)	3 (2.1%)
	VEDOLIZUMAB	0 (0%)	1 (0.7%)
5 ^{ème} ligne de traitement	Absent	60 (95.2%)	131 (91.6%)
	BARICITINIB	1 (1.6%)	2 (1.4%)
	CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES	0 (0%)	1 (0.7%)
	IBRUTINIB	2 (3.2%)	2 (1.4%)
	INFLIXIMAB	0 (0%)	1 (0.7%)
	METHOTREXATE	0 (0%)	1 (0.7%)
	PEC	0 (0%)	1 (0.7%)
	SIROLIMUS	0 (0%)	1 (0.7%)
	TACROLIMUS	0 (0%)	2 (1.4%)

Parmi les patients inclus sur la période cumulée, 8 d'entre eux (5.6%) n'ont pas reçu de corticoïdes et/ou de ruxolitinib parmi ses lignes de traitements antérieures. 6 d'entre eux ont été inclus pendant la période de référence de ce rapport.

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	Population exposée
001-002	P1-P2 : 26/09/2023 - 25/09/2024	CORTICOIDES	IBRUTINIB	ANTI-IL2	METHOTREXATE	Oui
002-004	Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025	RUXOLITINIB	IBRUTINIB			Non
002-007	Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025	CORTICOIDES	CICLOSPORINE	PEC		Non
009-004	Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025	ACIDE MYCOFENOLIQUE	TACROLIMUS	CORTICOIDES	EVEROLIMUS	Non
022-002	P1-P2 : 26/09/2023 - 25/09/2024	RUXOLITINIB	METHOTREXATE			Non
027-010	Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025	CORTICOIDES	RITUXIMAB	PEC		Non
029-002	P1-P2 : 26/09/2023 - 25/09/2024	CORTICOIDES	PEC	CICLOSPORINE	ACIDE MYCOFENOLIQUE	Oui

N° Patient	Période	1ère ligne de traitement systémique	2ème ligne de traitement	3ème ligne de traitement	4ème ligne de traitement	Population exposée
034-001	Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025	METHOTREXATE	PEC			Non

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

Variable(s)		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=63)	Données cumulées (N=143)
Inducteur puissant du CYP3A	Non	56 (88.9%)	127 (88.8%)
	Oui	7 (11.1%)	16 (11.2%)
Inhibiteur de la pompe à protons	Non	24 (38.1%)	60 (42%)
	Oui	39 (61.9%)	83 (58%)

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période de référence du présent rapport, les 63 patients ont été inclus par 37 médecins dans 24 centres issus de 11 régions différentes. Parmi eux, 17 (45,9%) sont de nouveaux prescripteurs par rapport aux périodes antérieures. 36 (97,3%) d'entre eux étaient des hématologues

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

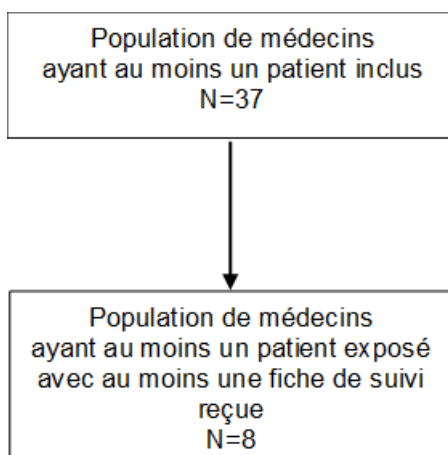
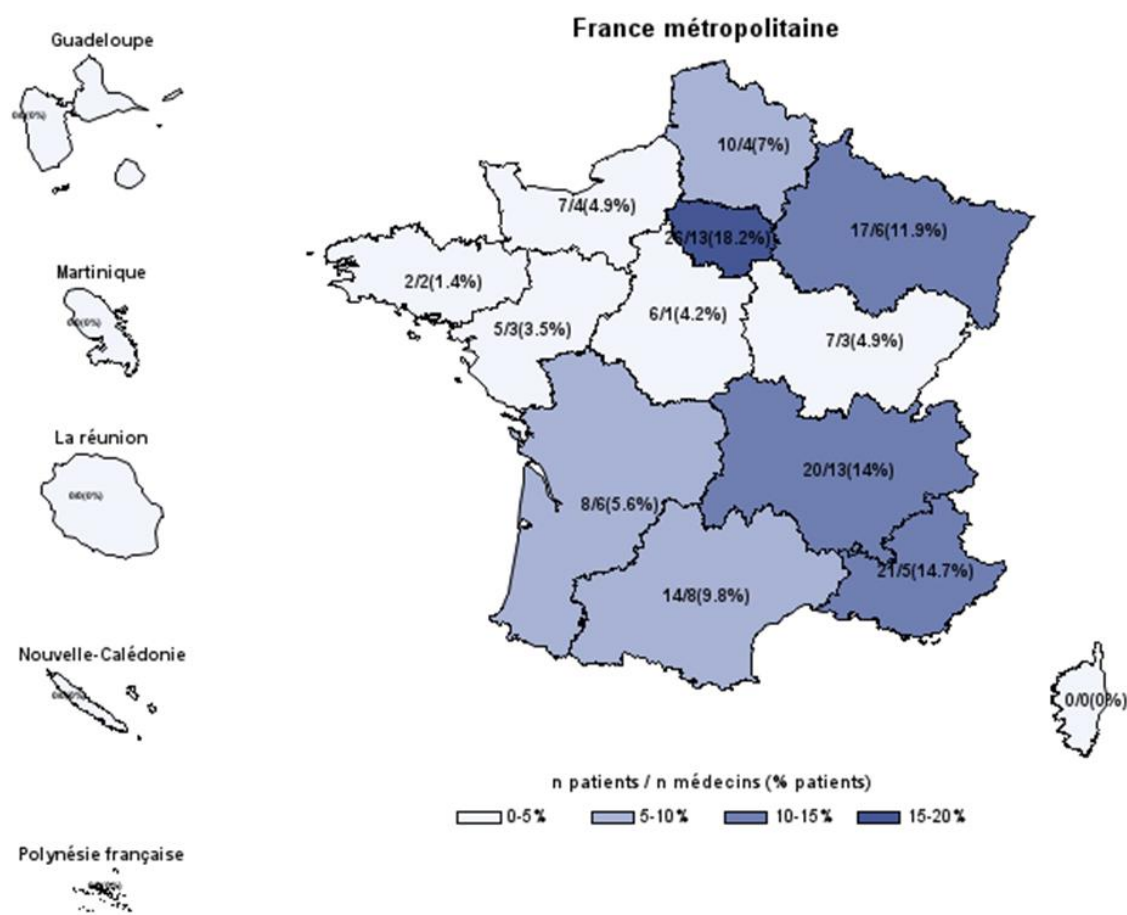


Figure 4: Répartition géographique des médecins actifs et des patients inclus (Période cumulée)



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=32)
Type d'établissement	CHG	7 (21.9%)
	CHU	21 (65.6%)
	CLCC	2 (6.3%)
	Centre Privé	2 (6.3%)

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=68)
Région	
Île-de-France	13 (19.1%)
Centre-Val de Loire	1 (1.5%)
Bourgogne-Franche-Comté	3 (4.4%)
Normandie	4 (5.9%)
Hauts-de-France	4 (5.9%)
Grand-Est	6 (8.8%)
Pays de la Loire	3 (4.4%)
Bretagne	2 (2.9%)
Nouvelle-Aquitaine	6 (8.8%)
Occitanie	8 (11.8%)
Auvergne-Rhône-Alpes	13 (19.1%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5 (7.4%)
Nombre de patients inclus par médecin	N 68
Moyenne ± ET	1.5 ± 0.8
Médiane	1.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 2.0
Min. ; Max.	1 ; 4
Manquant	0
Spécialité	
AUTRE*	1 (1.5%)
HÉMATOLOGUE	67 (98.5%)

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 posologie ou interruption temporaire du traitement par REZUROCK® n'a été rapportée.
- Une modification de traitements concomitants et/ou soins de support a été rapportée à M3 pour les patients inclus et exposés au cours de la période de référence (nature du traitement modifié non reportée).
- Deux arrêts définitifs de traitement par REZUROCK® ont été rapportés sur les 8 patients exposés sur la période de référence.

Sur la période cumulée :

- Un arrêt définitif du traitement (n=1) a été reporté et une interruption temporaire de traitement de 1,5 mois a été rapportée pour aspergillose et diarrhées pour un patient. Par ailleurs, 2 modifications de posologie sont rapportées dans les fiches de suivi à M6 et 1 dans les fiches de suivi à M9. A chaque fois il s'agit d'une reprise de traitement à la posologie prévue.
- Des modifications de traitements concomitants et/ou soins de support ont été constatées à M3 (n=5, 12,8% des fiches de suivi renseignées), à M6 (n=3, 16,7% des fiches de suivi renseignées), à M9 (n=1, 16,7% des fiches de suivi renseignées) et à M12 (n=1, 100% des fiches de suivi renseignées).
- 18 arrêts définitifs de traitement ont été rapportés pour les patients exposés (N=51), dans la majorité des cas pour décès (N=6, 33,3% des cas d'arrêt définitif), pour progression de la maladie (N=5, 27,8% des cas d'arrêt définitif) soit la combinaison des deux (N=3, 16,7% des cas d'arrêt).

c. Données d'efficacité

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

Variables		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=8)	Données cumulées (N=51)
Atteinte clinique : Buccale - M3	Manquant	3	13
	NA	3 (60%)	23 (60.5%)
	Disparition	0 (0%)	2 (5.3%)
	Amélioration	1 (20%)	7 (18.4%)
	Stabilisation	1 (20%)	6 (15.8%)
Atteinte clinique : Cutanée - M3	Manquant	3	13
	NA	2 (40%)	9 (23.7%)
	Disparition	0 (0%)	3 (7.9%)
	Amélioration	3 (60%)	15 (39.5%)
	Stabilisation	0 (0%)	9 (23.7%)
	Aggravation	0 (0%)	2 (5.3%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale - M3	Manquant	3	13
	NA	3 (60%)	30 (78.9%)
	Disparition	1 (20%)	3 (7.9%)
	Amélioration	0 (0%)	3 (7.9%)
	Stabilisation	1 (20%)	1 (2.6%)
	Aggravation	0 (0%)	1 (2.6%)
Atteinte clinique : Génitale - M3	Manquant	3	13
	NA	5 (100%)	36 (94.7%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (2.6%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (2.6%)
Atteinte clinique : Hépatique - M3	Manquant	3	13

Variables		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=8)	Données cumulées (N=51)
	NA	3 (60%)	28 (73.7%)
	Disparition	0 (0%)	2 (5.3%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (2.6%)
	Stabilisation	2 (40%)	6 (15.8%)
	Aggravation	0 (0%)	1 (2.6%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique - M3	Manquant	3	13
	NA	5 (100%)	32 (84.2%)
	Amélioration	0 (0%)	3 (7.9%)
	Stabilisation	0 (0%)	3 (7.9%)
Atteinte clinique : Oculaire - M3	Manquant	3	13
	NA	3 (60%)	25 (65.8%)
	Disparition	0 (0%)	1 (2.6%)
	Amélioration	0 (0%)	4 (10.5%)
	Stabilisation	2 (40%)	6 (15.8%)
	Aggravation	0 (0%)	2 (5.3%)
Atteinte clinique : Phanères - M3	Manquant	3	13
	NA	5 (100%)	36 (94.7%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (2.6%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (2.6%)
Atteinte clinique : Pulmonaire - M3	Manquant	3	13
	NA	3 (60%)	25 (65.8%)
	Disparition	0 (0%)	2 (5.3%)
	Amélioration	1 (20%)	3 (7.9%)
	Stabilisation	1 (20%)	6 (15.8%)
	Aggravation	0 (0%)	2 (5.3%)
Atteinte clinique : Autre - M3	Manquant	8	49
	ARTICULAIRE	0 (0%)	1 (50%)
	AUCUNE	0 (0%)	1 (50%)
Atteinte clinique : Buccale – M6	Manquant	8	34
	NA	0 (0%)	9 (52.9%)
	Disparition	0 (0%)	2 (11.8%)
	Amélioration	0 (0%)	4 (23.5%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (11.8%)
Atteinte clinique : Cutanée - M6	Manquant	8	34
	NA	0 (0%)	4 (23.5%)
	Disparition	0 (0%)	3 (17.6%)
	Amélioration	0 (0%)	4 (23.5%)
	Stabilisation	0 (0%)	5 (29.4%)
	Aggravation	0 (0%)	1 (5.9%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale - M6	Manquant	8	34
	NA	0 (0%)	14 (82.4%)
	Disparition	0 (0%)	2 (11.8%)

Variables		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=8)	Données cumulées (N=51)
Atteinte clinique : Génitale - M6	Stabilisation	0 (0%)	1 (5.9%)
	Manquant	8	34
	NA	0 (0%)	16 (94.1%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (5.9%)
Atteinte clinique : Hépatique - M6	Manquant	8	33
	NA	0 (0%)	17 (94.4%)
	Disparition	0 (0%)	1 (5.6%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique - M6	Manquant	8	34
	NA	0 (0%)	14 (82.4%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (11.8%)
	Aggravation	0 (0%)	1 (5.9%)
Atteinte clinique : Oculaire - M6	Manquant	8	34
	NA	0 (0%)	9 (52.9%)
	Disparition	0 (0%)	1 (5.9%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (5.9%)
	Stabilisation	0 (0%)	5 (29.4%)
	Aggravation	0 (0%)	1 (5.9%)
Atteinte clinique : Phanères - M6	Manquant	8	34
	NA	0 (0%)	17 (100%)
Atteinte clinique : Pulmonaire - M6	Manquant	8	34
	NA	0 (0%)	11 (64.7%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (11.8%)
	Stabilisation	0 (0%)	3 (17.6%)
	Aggravation	0 (0%)	1 (5.9%)
Atteinte clinique : Autre - M6	Manquant	8	51
	ARTICULAIRE	0 (0%)	0 (0%)
	AUCUNE	0 (0%)	0 (0%)
Atteinte clinique : Buccale – M9	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	2 (33.3%)
	Disparition	0 (0%)	1 (16.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	3 (50%)
Atteinte clinique : Cutanée– M9	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	1 (16.7%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (33.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (33.3%)
	Aggravation	0 (0%)	1 (16.7%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale– M9	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	2 (33.3%)
	Disparition	0 (0%)	2 (33.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (33.3%)
Atteinte clinique : Génitale– M9	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	4 (66.7%)

Variables		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=8)	Données cumulées (N=51)
Atteinte clinique : Hépatique – M9	Stabilisation	0 (0%)	2 (33.3%)
	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	4 (66.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (33.3%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique – M9	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	4 (66.7%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (16.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (16.7%)
Atteinte clinique : Oculaire – M9	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	3 (50%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (16.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (33.3%)
Atteinte clinique : Phanères – M9	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	5 (83.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (16.7%)
Atteinte clinique : Pulmonaire – M9	Manquant	8	45
	NA	0 (0%)	1 (16.7%)
	Disparition	0 (0%)	1 (16.7%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (16.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	3 (50%)
Atteinte clinique : Autre – M9	Manquant	8	51
	ARTICULAIRE	0 (0%)	0 (0%)
	AUCUNE	0 (0%)	0 (0%)
Atteinte clinique : Buccale – M12	Manquant	8	48
	NA	0 (0%)	3 (100%)
Atteinte clinique : Cutanée – M12	Manquant	8	48
	NA	0 (0%)	1 (33.3%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (33.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (33.3%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale – M12	Manquant	8	48
	NA	0 (0%)	2 (66.7%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (33.3%)
Atteinte clinique : Génitale – M12	Manquant	8	48
	NA	0 (0%)	3 (100%)
Atteinte clinique : Hépatique – M12	Manquant	8	48
	NA	0 (0%)	2 (66.7%)
	Aggravation	0 (0%)	1 (33.3%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique – M12	Manquant	8	48
	NA	0 (0%)	3 (100%)
Atteinte clinique : Oculaire – M12	Manquant	8	48

Variables		Période de référence : 26/09/2024 - 25/03/2025 (N=8)	Données cumulées (N=51)
	NA	0 (0%)	3 (100%)
Atteinte clinique : Phanères – M12	Manquant	8	48
	NA	0 (0%)	3 (100%)
Atteinte clinique : Pulmonaire – M12	Manquant	8	48
	NA	0 (0%)	2 (66.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (33.3%)
Atteinte clinique : Autre – M12	Manquant	8	51
	ARTICULAIRE	0 (0%)	0 (0%)
	AUCUNE	0 (0%)	0 (0%)
Atteinte clinique : Buccale – M15	Manquant	8	50
	NA	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Cutanée – M15	Manquant	8	50
	NA	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale – M15	Manquant	8	50
	NA	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Génitale – M15	Manquant	8	50
	NA	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Hépatique – M15	Manquant	8	50
	NA	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique – M15	Manquant	8	50
	NA	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Oculaire – M15	Manquant	8	50
	NA	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Phanères – M15	Manquant	8	50
	NA	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Pulmonaire – M15	Manquant	8	50
	Stabilisation	0 (0%)	1 (100%)
Atteinte clinique : Autre – M15	Manquant	8	51
	ARTICULAIRE	0 (0%)	0 (0%)
	AUCUNE	0 (0%)	0 (0%)

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie est renseignée via un auto-questionnaire, le mLSS (Multifaceted Lifestyle Satisfaction Scale) qui reprend les items suivants peau, yeux et bouche, respiration, alimentation et digestion, muscles et articulation, énergie et enfin état mental et état émotionnel.

Très peu de données sont disponibles à 6 mois (7 questionnaires répondus au total, soit 13.7% de la population exposée), et aucune donnée n'est pour le moment disponible à 9, 12 et 15 mois de suivi.

Les données à 3 mois indiquent une plus large proportion de symptômes reportés comme absent sur la plupart des questions (minimum 40% des réponses reçues), sauf pour les symptômes relatifs à l'essoufflement en activité, la perte d'énergie, le besoin de sommeil, qui sont encore reportés comme étant de niveau modéré, intense voire très intense dans minimum 50% des réponses. L'évolution de ces symptômes d'intensité importante et plus fréquemment reportée sera suivie sur les prochains relevés de l'accès dérogatoire.

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 téléphoniques ou par email entre les professionnels de santé et Euraxi, dans le cadre de l'Accès Compassionnel, et enregistrés sur la période de référence comprise du 26 Septembre 2024 à la date du cut-off de ce rapport, le 25 Mars 2025, ainsi que sur la période cumulée du 26 Septembre 2023 au 25 Mars 2025.

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 :

- 1 follow-up non significatif a été reçu (non décrit),
- 14 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 total de cas PV	14	14
Nombre de cas PV reliés ¹	5	5
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation causale)	11	11
Dont nombre de cas PV graves reliés ¹	5	5
Nombre de décès (quelle que soit la relation causale)	9	9
Dont nombre de décès reliés	3	3
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ²	3	3

* Les cas de follow-up non significatifs ne sont pas comptabilisés.

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 = 2)	Inattendus (N = 9)	Attendus (N = 0)	Inattendus (N = 1)	Attendus (N = 2)	Inattendus (N = 10)
Affections cardiaques	0	2	0	0	0	2
Choc cardiogénique	0	1	0	0	0	1
Fibrillation auriculaire	0	1	0	0	0	1
Affections gastro-intestinales	0	3	0	0	0	3
Hémorragie gastro-intestinale	0	2	0	0	0	2
Ulcère gastrique	0	1	0	0	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	2	0	1	0	3
Progression de la maladie	0	2	0	0	0	2
Détérioration générale de l'état de santé	0	0	0	1	0	1
Affections hépatobiliaires	1	1	0	0	1	1
Hépatotoxicité	1	0	0	0	1	0
Cytolyse hépatique	0	1	0	0	0	1
Infections et infestations	1	0	0	0	1	0
Infection	1	0	0	0	1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	1	0	0	0	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	1	0	0	0	1
Total	2	9	0	1	2	10

Effets indésirables ayant conduit à une modification, une interruption ou un arrêt de traitement

Sur la période couverte par ce rapport, aucun EI rapporté n'a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement ou d'une réduction de dose.

Sur la période couverte par ce rapport, 8 EIs rapportés ont été à l'origine d'un arrêt de traitement dans 3 cas, dont 4 EIs (hémorragie digestive, fibrillation auriculaire, choc cardiogénique, détresse respiratoire aiguë) dans un cas d'évolution fatale décrit dans la section ci-dessous.

Concernant les 4 autres EIs rapportés dans les 2 cas suivants :

- Cas d'un homme de 68 ans rapportant la survenue d'une progression de la maladie et une détérioration de l'état général. Le traitement par REZUROCK® a été instauré après 4 lignes de traitements pour une GVHD sévère et arrêté 1 mois et 25 jours après son initiation du fait de la progression de la maladie. Selon les informations reçues, l'évolution de la détérioration de l'état général était inconnue et résolue pour la progression de la maladie.
- Cas d'un homme de 35 ans rapportant la survenue d'une cytolysé hépatique (symptôme d'hépatotoxicité) et une hépatotoxicité 1 mois et 25 jours après l'initiation du traitement par REZUROCK® pour une GVHD buccale, cutanée et hépatique. Le traitement a été arrêté. Le patient prenait en traitement concomitant prophylactique du valaciclovir et du Bactrim®. L'hépatotoxicité et la cytolysé hépatique ont été considérés comme reliés au REZUROCK® par le notificateur. L'hépatotoxicité était résolue à une date inconnue et la cytolysé hépatique était en cours de résolution à la date de dernière information rapportée.

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

Sur la période de référence couverte par ce rapport, 9 cas ont été rapportés avec évolution fatale dont 3 cas ont été évalués comme reliés au traitement par REZUROCK® :

- Cas d'un homme de 72 ans rapportant la survenue d'une détresse respiratoire aiguë, un choc cardiogénique, une fibrillation auriculaire et d'une hémorragie digestive au cours d'un traitement par REZUROCK®. Le patient présentait comme comorbidités au moment de l'initiation du traitement une dyslipidémie, un diabète sucré, une hypertension. Les événements (hémorragie digestive puis fibrillation auriculaire puis choc cardiogénique puis détresse respiratoire aiguë) ont conduit au décès du patient. La causalité par le notificateur n'a pas été rapportée pour les 4 événements.
- Cas d'un homme de 59 ans rapportant la survenue d'une progression de la maladie au cours d'un traitement par REZUROCK® initié pour une GVHD sévère après 4 lignes antérieures de traitement. Le patient est décédé dans un contexte de progression de la maladie. La causalité par le notificateur a été considérée comme non évaluable pour cet événement.
- Cas d'une femme de 56 ans rapportant la survenue d'une progression de la maladie, d'une complication d'une infection dans le cadre d'une BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) et d'un ulcère gastrique au cours du traitement par REZUROCK® La patiente est décédée dans un contexte de progression de la maladie

et suite à une complication d'une infection dans le cadre de la BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive). Il a été rapporté qu'il n'y avait pas de lien causalité entre le décès et le traitement par REZUROCK®. Aussi, en raison de l'arrêt d'IPP, la patiente a eu un saignement gastro-intestinal suite à un ulcère gastrique. Les causes du décès rapportées sont la progression de la maladie et l'infection. Le notificateur a évalué la progression de la maladie comme non reliée au traitement par REZUROCK®, la causalité des autres événements n'a cependant pas été rapportée.

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, 4 situations particulières ont été rapportées dans 4 cas différents avec 3 cas d'« Utilisation non conforme au document de référence » et 1 cas d'« Inefficacité médicamenteuse ». Parmi ces 4 cas, 1 cas décrivait un événement indésirable non relié et 3 cas décrivaient des situations particulières sans événements ou effets indésirables associés.

Sur la période de référence :

- 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
- 1 cas décrivait un arrêt de traitement par REZUROCK® en raison d'une inefficacité médicamenteuse.

Données sur la période cumulée (du 26 septembre 2023 au 25 mars 2025)

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	32	32
Nombre de cas PV reliés ¹	12	12
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation causale)	17	17
Dont nombre de cas PV graves reliés ¹	9	9
Nombre de décès (quelle que soit la relation causale)	10	10
Dont nombre de décès reliés	3	3
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ²	5	5

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

² arrêt définitif du traitement

Sur la période cumulée :

- 1 EI rapporté a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement dans un cas,
- 11 Els ont été à l'origine d'une réduction de dose dans 2 cas,
- 10 Els ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement dans 5 cas,
- 10 cas ont été rapportés avec évolution fatale : 3 cas comportaient des effets indésirables considérés comme reliés au traitement et 7 cas comportaient des événements indésirables non reliés au traitement,
- Aucun cas ne comportait d'effets indésirables (donc considérés comme reliés au traitement) ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital,
- Aucun cas d'exposition avec et sans effet indésirable pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été rapporté.

Les Els 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 = 9)	Inattendus (N = 14)	Attendus (N = 5)	Inattendus (N = 4)	Attendus (N = 14)	Inattendus (N = 18)
Affections cardiaques	0	3	0	0	0	3
Choc cardiogénique	0	1	0	0	0	1
Fibrillation auriculaire	0	1	0	0	0	1
Affections gastro-intestinales	2	3	1	0	3	3
Hémorragie gastro-intestinale	0	2	0	0	0	2
Ulcère gastrique	0	1	0	0	0	1
Diarrhée	1	0	1	0	2	0
Vomissement	1	0	0	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	2	1	2	2	4
Asthénie	1	0	1	0	2	0
Intolérance médicamenteuse	0	0	0	1	0	1
Progression de la maladie	0	2	0	0	0	2
Détérioration générale de l'état de santé	0	0	0	1	0	1
Affections hépatobiliaires	1	1	0	0	1	1
Hépatotoxicité	1	0	0	0	1	0
Cytolyse hépatique	0	1	0	0	0	1
Infections et infestations	2	0	0	0	2	0
COVID-19	1	0	0	0	1	0
Infection	1	0	0	0	1	0
Investigations	1	1	0	0	1	1
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1	0	0	0	1	0
Poids diminué	0	1	0	0	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	0	0	0	1	0

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT MedDRA	Attendus (N = 9)	Inattendus (N = 14)	Attendus (N = 5)	Inattendus (N = 4)	Attendus (N = 14)	Inattendus (N = 18)
Diminution de l'appétit	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
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	0	1	0	0	0	1
Cancer épidermoïde	0	1	0	0	0	1
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	2	1	1	1	3
Dyspnée	0	0	1	0	1	0
Hémoptysie	0	0	0	1	0	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	1	0	0	0	1
Trouble pulmonaire	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	9	14	5	4	14	18

Situations particulières avec ou sans EI

Sur la période cumulée, 17 situations particulières ont été rapportées :

- 6 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,
- 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,
- 2 cas décrivaient des prescriptions de REZUROCK® alors que les patients avaient un poids < 40 kg,
- 2 cas décrivaient une inefficacité médicamenteuse dans la prise en charge par REZUROCK® d'une GVHD chronique,
- 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.

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 troisième rapport de synthèse.

Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité au cours de la période couverte par ce troisième 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 troisième 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 septembre 2024 au 25 mars 2025 ainsi que sur la période cumulée du 26 septembre 2023 au 25 mars 2025.

Au cours de la période de référence, 68 demandes d'AC ont été reçues et 63 patients ont été inclus dans l'AC conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP. Trois demandes ont été annulées car elles concernaient des doublons de patients, 2 étaient en cours à la date du cut-off (25 mars 2025).

Sur la période cumulée depuis le début de l'AC protocolisé, 153 demandes d'AC ont été reçues et 143 patients ont été inclus dans l'AC conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP.

- 6 demandes ont été annulées car elles concernaient des doublons de patients (n=4) ou parce que le patient était décédé avant la finalisation de la demande (n=2)
- 2 demandes ont été exclues du rapport du fait d'une autorisation ANSM accordée avant le 26 septembre 2023 (date de protocolisation de l'AC)
- 2 demandes d'initiation étaient en cours à la date du cut-off (25 mars 2025)

Au cours de la période de référence, l'âge moyen des 63 patients inclus était de 54,8 ans $\pm$ 15,4. Les patients étaient en majorité âgés de 18 ans et plus (95,2%) et étaient de sexe masculin (65,1 %). Ils présentaient un poids moyen de 71,00 kg $\pm$ 16,62.

Sur la période cumulée, l'âge moyen des 143 patients inclus était de 53,3 ans $\pm$ 16,9. Les patients étaient en majorité âgés de 18 ans et plus (95,1%) et étaient de sexe masculin (65,7 %). Ils présentaient un poids moyen de 70,62 kg $\pm$ 15,99.

Au cours de la période de référence, pour les 63 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 que sur 8 d'entre eux. La durée moyenne de suivi de ces patients est 2,56 mois $\pm$ 0,86.

Sur la période cumulée depuis le début de l'AC protocolisé, parmi les 143 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 51 d'entre eux (35,7%). Ces 51 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 4,97 mois $\pm$ 3,04.

Sur la période cumulée, les données de suivi commencent à s'enrichir à 3 mois, mais compte-tenu du faible nombre de fiches collectées au temps suivants et du faible nombre de fiches d'arrêt collectées, l'interprétation des résultats d'efficacité et de qualité de vie ne peuvent pas encore être interprétées et mises en perspective de l'étude pivot ROCKstar, de laquelle la population de la période cumulée présente des caractéristiques proches et comparables.

Concernant les données de sécurité, sur la période de référence couverte par le rapport, 14 cas PV ont été rapportés dont 4 cas avec des situations particulières et 5 cas avec des effets indésirables (12 EIs au total).

Parmi les 5 cas décrivant des EIs, tous étaient graves dont 3 d'évolution fatale. Aucun cas de mise en jeu du pronostic vital n'a été décrit.

Parmi les 12 EIs rapportés, 8 EIs dans 3 cas PV ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement. En revanche, aucun n'a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement ou à l'origine d'une réduction de dose de REZUROCK®.

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, 32 cas PV ont été rapportés dont 17 cas avec des situations particulières et 12 cas avec des effets indésirables (32 EIs au total).

Parmi les 12 cas décrivant des EIs, 10 d'entre eux étaient graves dont 3 d'évolution fatale. Aucun cas ne comportait d'effets indésirables (donc considérés comme reliés au traitement) ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital.

Parmi les 32 EIs 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 10 (dans 5 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.