

**Résumé du rapport de synthèse n°2
Accès compassionnel SOHONOS® (palovarotène)**

Période du 12/10/2022 au 05/12/2023

Introduction

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

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

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

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

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

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

1 Données recueillies

1.1 Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

1.1.1 Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période du rapport n°2, aucun prescripteur n'a inclus de patient.

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

1.1.2 Caractéristiques générales et suivi des patients

Sur la période du rapport n°2, aucun patient n'a fait l'objet d'une demande d'AAC. Pour les 3 patients inclus précédemment, une fiche de suivi à 6 mois a été collectée.

Parmi les fiches reçues, les données complétées étaient relativement exhaustives avec peu de données manquantes (2,42%).

Sur la période du présent rapport, des informations complémentaires de suivi de l'effet indésirable (sécheresse labiale) ont été reçues.

Ainsi, en cumulé, pour les 3 patients inclus et exposés, une fiche d'initiation de traitement, une fiche de suivi à trois mois et une fiche de suivi à 6 mois ont été collectées. Sur ces deux périodes, un effet indésirable a été rapporté *via* le formulaire de déclaration d'effet indésirable.

Parmi les fiches reçues, les données complétées étaient relativement exhaustives avec peu de données manquantes (4,31%).

Depuis le début de l'accès compassionnel, aucune interruption temporaire ou définitive de traitement n'a été observée.

La durée médiane de suivi est de 207 jours (minimum : 198 jours et maximum 219 jours).

Les caractéristiques démographiques des 3 patients exposés sont les suivantes :

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

1.1.3 Caractéristiques de la maladie

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

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

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

* NC = non connu.

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

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

1.2 Conditions d'utilisation du médicament

1.2.1 Synthèse sur les conditions d'utilisation du médicament

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

Patient	Initiation				Visite M3			Visite M6		
	Poids (kg)	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue
01-01	95	chronique	5 mg/jour	5 mg/jour	poussée*	20 mg/jour	5 mg/jour	chronique	5 mg/jour	5 mg/jour
02-01	50	chronique	4 mg/jour	5 mg/jour	chronique	4 mg/jour	5 mg/jour	chronique	4 mg/jour	5 mg/j jusqu'au 31/08/2023 puis 2,5 mg/j à partir du 01/09/2023, puis 4 mg/j à partir de début octobre 2023
03-01	39	chronique	3 mg/jour	3 mg/jour	poussée*	12,5 mg/j. pendant 4 semaines puis 6 mg/j. pendant 8 semaines	12,5 mg/j. pendant 4 semaines puis 6 mg/j. pendant 8 semaines	chronique	4 mg/jour	4 mg/jour

* 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.

Sur la période du second rapport, les conditions d'utilisation de SOHONOS® sont conformes au schéma thérapeutique recommandé pour les patients 01-01 et 03-01. Pour le patient 02-01, le schéma thérapeutique recommandé a été respecté uniquement à partir de début octobre 2023.

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

1.2.2 Suivi des poussées et modification du traitement par SOHONOS®

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

Poussées

Le patient 01-01 a présenté une poussée en date du 23/03/2023. Ce patient est resté à la posologie de 5 mg/jour alors qu'en cas de poussée, il est recommandé d'augmenter la posologie à 20 mg/jour pendant 4 semaines puis 10 mg/jour pendant 8 semaines. Lors de l'évaluation du 03/04/2023, le médecin a indiqué que la poussée était en cours d'amélioration. Lors d'un contact le 08/11/2023, le professionnel de santé suivant ce patient a indiqué que le patient présentait une poussée en cours depuis le 06/11/2023. D'après des données obtenues auprès du médecin après le data lock point du rapport n°2, le patient a débuté SOHONOS® à 20 mg/jour dès le 10/11/2023. Malgré l'efficacité du traitement sur la poussée, du fait de l'apparition de lésions cutanées de type rougeurs et « cloques », il a été décidé de diminuer la posologie de SOHONOS® à 10 mg/jour à partir du 22/11/2023. L'effet indésirable cutané s'est amélioré puis s'est progressivement réaggravé conduisant à la suspension de SOHONOS® le 08/01/2024, date en dehors de la période de ce rapport. A fin janvier 2024, les lésions cutanées étaient considérées comme guéries à 90 % et la poussée résolue.

Lors de la visite de suivi M3 (le 13/04/2023), le médecin a indiqué que le patient 03-01 était en cours de traitement de poussée. Le début de la poussée a été observé le 16/02/2023

conduisant à une adaptation de la posologie de SOHONOS® à 12,5 mg/jour entre le 16/02/2023 au 15/03/2023 (semaines 1 à 4 : palier 1), puis 6 mg /jour du 16/03/2023 au 10/05/2023 (semaines 5 à 12 : palier 2), conformément au schéma thérapeutique recommandé. Lors de cette visite de suivi M3 (13/04/2023), le médecin a noté que la poussée était résolue (NC/04/2023).

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

Données collectées sur le suivi des poussées [patients exposés]

ID Patient	Suivi N°	SOHONOS (initiation)	Poussée initiale					Poussée intercurrente				
			Date (J1)	Modification posologique	Evolution à 12 sem		Date de la résolution	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*	Amélioration	NA	06/11/2023	10/11/2023 au 21/11/2023 : 20mg/j 22/11/2023 au 08/01/2024 : 10mg/j	22/01/2024	Résolution	NC/01/2024
03-01	1	06/12/2022	16/02/2023	16/02 - 15/03/2023 : 12,5 mg/j 16/03/2023 - 10/05/2023 : 6 mg/j	13/04/2023	Résolution	NC/04/2023	NA	NA	NA	NA	NA

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

NC = non connu

NA = non applicable

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

1.3 Données d'efficacité

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

Toutefois, un test CAJIS complété pour le suivi à 6 mois du patient 01-01 a été reçu et a permis de noter une diminution du score total de 3 points entre le 01/02/2023 et le 27/09/2023.

Le critère d'efficacité n°2 consiste à évaluer l'effet de SOHONOS® sur la capacité physique selon le questionnaire FOP-PFQ. Contrairement au premier rapport de synthèse où aucun questionnaire n'avait été complété ni à l'initiation, ni au suivi à 3 mois, ce questionnaire a été collecté pour 2 patients au suivi à 6 mois. Aucune donnée antérieure n'ayant été enregistrée avant le suivi à 6 mois pour ces 2 patients, il n'est donc pas possible à la date de DLP de ce présent rapport d'évaluer l'efficacité de SOHONOS® sur ce 2^{ème} critère d'efficacité.

2 Données nationales de pharmacovigilance

Dans le cadre de cet accès compassionnel, sur la présente période, aucun effet indésirable n'a été rapporté (excepté les informations reçues en post-DLP pour le patient 01-01). Au cumulé, un seul effet indésirable a été sur lequel des informations complémentaires ont été reçues sur la présente période.

Il s'agit d'un effet indésirable non grave, rapporté par le médecin prescripteur à IPSEN le 04/04/2023 et relié au palovarotène. Il concerne le patient 02-01 qui a débuté son traitement le 10/03/2023 et qui a présenté une sécheresse labiale le 24/03/2023. Un traitement correctif par crème hydratante pour les lèvres a été mis en place (date inconnue). La posologie du traitement à 5 mg/jour a initialement été maintenue. Il s'agit d'un effet attendu du produit qui a été indiqué comme étant en cours de résolution à la date du rapport CIOMS du 22/05/2023. Selon les nouvelles informations reçues, cet effet indésirable a impacté la compliance du patient au traitement. Il a en effet intentionnellement pris son traitement uniquement un jour sur deux (soit 5 mg tous les 2 jours) depuis le 01/09/2023. Ce mésusage intentionnel étant une conséquence de la sécheresse labiale, il n'est pas considéré comme relié au palovarotène. L'EI sécheresse labiale est indiqué comme non résolu à la date rapport CIOMS du 15/12/2023. La posologie du traitement chronique de ce patient a été réduite à 4 mg/jour depuis le début octobre et le patient tolère mieux ce nouveau dosage.

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

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

3 Conclusion

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

Sur les 3 patients exposés, 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).

Sur les trois patients exposés, un patient a présenté une poussée intercurrente sur la période couverte par le présent rapport et cette information a été confirmée après le DLP. Ce patient a donc présenté 2 poussées depuis l'initiation de son traitement.

Sur la période du rapport, aucune donnée d'efficacité n'était attendue mais le test CAJIS à 6 mois a été fait pour un des patients, montrant une stabilité sur la question limitation /mobilité, et une amélioration (+1 point) au niveau des scores des articulations cou, coudes et poignets, et une dégradation (-1 point) au niveau des scores des articulations des deux épaules.

Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé (excepté les informations reçues en post-DLP pour le patient 01-01 concernant un EI cutané). Un suivi de l'effet indésirable reporté dans le premier rapport de synthèse (sécheresse labiale pour le patient 02-01) a été enregistré. Il s'agit d'une conséquence de l'effet indésirable sécheresse labiale qui a entraîné un mésusage du traitement pas SOHONOS® par le patient qui a pris intentionnellement le traitement 1 jour sur 2.

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

Le 17 novembre 2023, l'information produit enregistrée au Canada a été mise à jour avec notamment : la suppression du terme « myosite » dans l'indication thérapeutique ; de nouvelles mises en garde en cas d'insuffisance rénale, en cas d'insuffisance hépatique et concernant le risque d'hyperostose ; de nouvelles informations relatives aux interactions médicamenteuses (inhibiteurs de la protéase).