

**Résumé du rapport de synthèse n°3  
Accès compassionnel SOHONOS® (palovarotène)**

Période du 12/10/2022 au 05/06/2024

## Introduction

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

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

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

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

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-authorisation-sohonos-palovarotene\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-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°3, aucun prescripteur n'a inclus de nouveau patient.

En cumulé sur les périodes des rapports n°1, 2 et 3, 3 prescripteurs (2 rhumatologues et 1 généticien pédiatre) ont inclus et suivi 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°3, aucun patient n'a fait l'objet d'une demande d'AAC. Pour l'un des 3 patients précédemment inclus, une fiche de suivi à 12 mois et une fiche de suivi à 18 mois ont été reçues. Pour un autre des 3 patients, une fiche d'arrêt définitif de traitement a été reçue. Une fiche M12 était attendue sur la période pour le patient 02-01 mais n'a pas été reçue malgré les relances faites auprès du médecin.

Parmi les fiches reçues, les données complétées étaient relativement exhaustives avec peu de données manquantes (2,13%).

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

Sur l'ensemble de ces fiches, le taux de données manquantes reste faible (4,58%).

La durée médiane de suivi des patients est de 322 jours (minimum : 207 jours et maximum 528 jours). Un patient a fait l'objet d'un arrêt définitif pour effet indésirable après environ 11 mois de traitement (lésions cutanées de type lésions bulleuses dans une phase d'augmentation de dose de SOHONOS® pour le traitement d'une poussée).

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 (03-01) qui présente une mutation R206H du gène ACVR1.

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

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

\* NC = non connu.

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

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

## 1.2 Conditions d'utilisation du médicament

### 1.2.1 Synthèse sur les conditions d'utilisation du médicament

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

Patient	Initiation				Visite M3			Visite M6			Suivi intermédiaire			Visite M12			Visite M18		
	Poids (kg)	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée**	Posologie reçue
01-01	95	chronique	5 mg/j	5 mg/j	poussée*	20 mg/j	5 mg/j	chronique	5 mg/j	5 mg/j	poussée	20 mg/j. pendant 4 semaines puis 10 mg/j. pendant 8 semaines	20 mg/j/ pendant 15 jours puis 10 mg/j/ pendant 1 mois et demi						
02-01	50	chronique	4 mg/j	5 mg/j	chronique	4 mg/j	5 mg/j	chronique	4 mg/j	5 mg/j/ jusqu'au 31/08/2023 puis 5 mg un jour sur deux à partir du 01/09/2023, puis 4 mg/j à partir de début octobre 2023									
03-01	39	chronique	3 mg/j	3 mg/j	poussée*	12,5 mg/j. pendant 4 semaines puis 6 mg/j. pendant 8 semaines	12,5 mg/j. pendant 4 semaines puis 6 mg/j. pendant 8 semaines	chronique	4 mg/j	4 mg/j				chronique	4 mg/j	4 mg/j	chronique	4 mg/j	4 mg/j

\* situation de poussée ou d'évènement traumatique important à haut risque pouvant entraîner une poussée.

\*\* en fonction de l'état de poussée déclaré à la visite.

Les conditions d'utilisation de SOHONOS® ne sont pas conformes au schéma thérapeutique recommandé pour le patient 01-01. Lors de la 1<sup>ère</sup> poussée, la posologie a été maintenue à 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 sa 2<sup>ème</sup> poussée, le schéma posologique n'a pas pu être respecté en raison de la survenue de l'effet indésirable « lésions cutanées », la dose de 20 mg/jour recommandée ayant été maintenue pendant seulement 15 jours au lieu d'un mois. Le traitement, dont la posologie a été diminuée à 10 mg/jour, a dû être arrêté définitivement après un mois et demi.

Comme décrit dans le précédent rapport, le patient 02-01 a initié le palovarotène à une posologie supérieure à celle recommandée dans l'actuel PUT-SP car basée sur le RCP de palovarotène du Canada. En raison d'une mauvaise tolérance (sécheresse labiale), le patient a diminué la posologie de lui-même à 5 mg un jour sur deux pendant un mois avant que le prescripteur ré-augmente la posologie à 4 mg/jour conformément à la posologie recommandée.

Le schéma thérapeutique suivi par le patient 03-01 que ce soit pendant la phase chronique ou en situation de poussée a été respecté en accord avec les recommandations depuis l'initiation de traitement jusqu'à sa visite de suivi à 18 mois.

### 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'au moins une poussée. Le tableau suivant « Données collectées sur le suivi des poussées [patients exposés] » présente le détail des données collectées.

#### Poussées

**Le patient 01-01** a présenté une 1<sup>ère</sup> poussée environ 1 mois après l'initiation du traitement qui s'est résolue au bout d'1 mois. Comme indiqué précédemment, 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.

Le patient a présenté une 2<sup>ème</sup> poussée 7 mois après la résolution de la première. La posologie de SOHONOS® a été augmentée à 20 mg/jour 9 jours après le début de la poussée. Malgré l'efficacité du traitement sur la poussée, l'apparition de lésions cutanées de type lésions bulleuses, a conduit à diminuer la posologie à 10 mg/jour. L'effet indésirable cutané s'est amélioré puis s'est progressivement réaggravé conduisant à l'arrêt définitif de SOHONOS®. La dernière évaluation du médecin faite après l'arrêt du traitement indique que les lésions cutanées étaient considérées comme guéries à 90 % et la poussée résolue.

**Le patient 03-01** a présenté une poussée un peu plus de 2 mois après l'initiation du traitement conduisant à une adaptation de la posologie de SOHONOS® à 12,5 mg/jour (semaines 1 à 4 : palier 1), puis 6 mg /jour (semaines 5 à 12 : palier 2), conformément au schéma thérapeutique recommandé. Lors de la visite de suivi M3, le médecin a noté que la poussée était résolue. La date précise de la résolution n'a pas été indiquée mais on estime la durée de la poussée à moins de 2 mois.

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.

Il est à noter que les modifications de posologie du patient 02-01 ne sont pas liées à une poussée mais à l'effet indésirable « sécheresse labiale » et sont donc décrite dans le paragraphe précédent (1.2.1).

Données collectées sur le suivi des poussées [patients exposés]

ID Patient	Suivi N°	SOHONOS (initiation)	Poussée initiale					Poussée intercurrente				
			Date (J1)	Modification posologique	Evolution à 12 sem.		Date de la résolution	Durée de la poussée	Date de début	Modification posologique	Evolution à 12 sem.	
					Date	Résultat					<u>Date</u>	<u>Résultat</u>
01-01	1	20/02/2023	23/03/2023	Aucune	03/04/2023*	Résolution	03/04/2023	10 jours	NA	NA	NA	NA
	NA		01/11/2023	10/11/2023 au 21/11/2023 : 20mg/j 22/11/2023 au 08/01/2024 : 10mg/j	25/11/2023	Résolution	25/11/2023	24 jours	NA	NA	NA	NA
03-01	1	06/12/2022	16/02/2023	16/02 - 15/03/2023 : 12,5 mg/j 16/03/2023 - 10/05/2023 : 6 mg/j	13/04/2023	Résolution	NC/04/2023	< 2 mois	NA	NA	NA	NA

\* 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 est disponible pour un des trois patients (03-01).

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

Le test CAJIS à 6 mois du patient 01-01 a permis de noter une diminution du score total de 3 points entre la valeur avant traitement et la visite M6.

Les tests CAJIS à 12 et 18 mois du patient 03-01 ont permis de montrer une diminution du score total de 5 points entre la valeur avant traitement et la visite M18.

Le critère d'efficacité n°2 consiste à évaluer l'effet de SOHONOS® sur la capacité physique selon le questionnaire FOP-PFQ. Aucun questionnaire n'a 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<sup>ème</sup> critère d'efficacité.

A noter que depuis la publication de la dernière version du PUT-SP sur le site de l'ANSM, le 17/05/2024, le questionnaire FOP-PFQ n'est plus demandé.

## **2 Données nationales de pharmacovigilance**

Dans le cadre de cet accès compassionnel, sur la présente période, un nouvel effet indésirable a été rapporté. Le professionnel de santé qui suit le patient 01-01 a complété un formulaire d'effet indésirable pour des lésions cutanées de type lésions bulleuses déjà connues et décrites lors du précédent rapport (information transmise après la fin de la période de référence) et y a apporté des précisions.

Aucun autre effet indésirable n'a été rapporté via le formulaire de déclaration d'Effet indésirable et aucune situation particulière n'a été enregistrée

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

Le premier est un effet indésirable considéré comme non grave par le médecin prescripteur mais comme grave (médicalement significatif) par le laboratoire, cet effet ayant conduit à l'arrêt du traitement. Il concerne le patient 01-01 qui a débuté son traitement le 20/02/2023 et qui a présenté des lésions cutanées de type rougeurs et lésions bulleuses le 19/11/2023 dans une phase de dose augmentée de SOHONOS® pour le traitement d'une poussée, ce patient ayant des antécédents de sécheresse cutanée. Un traitement symptomatique à base de pansements de BETADINE a été mis en place associé à une diminution de la posologie à 10 mg/jour. Après une amélioration puis une réaggravation progressive des lésions cutanées, cet effet indésirable a conduit à l'arrêt définitif du SOHONOS®. Compte tenu du peu d'informations cliniques, sur l'étiologie, le diagnostic et les investigations cliniques, la relation causale entre la dermatite bulleuse et SOHONOS® a été jugée comme peu probable par le laboratoire.

Le deuxième effet indésirable non grave est une sécheresse labiale concernant le patient 02-01 et qui a été décrit dans les précédents rapports. Aucune nouvelle information n'a été reçue sur la période de référence concernant cet EI.

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

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, aucun n'a présenté de poussée ou de poussée intercurrente sur la période couverte par le présent rapport.

Au cumulé, un patient a présenté une poussée 1 mois après l'initiation de son traitement par SOHONOS® résolue au bout de 10 jours et une deuxième poussée 7 mois après la résolution de la première résolue au bout de 24 jours. Un deuxième patient a présenté une poussée un peu plus de 2 mois après l'initiation de SOHONOS® qui a duré moins de 2 mois.

Les données d'efficacité ont été collectées grâce au test CAJIS qui sont exploitables pour 2 des 3 patients. Pour un patient, on note une amélioration avec un score total qui a diminué de 3 points entre l'initiation et M6 passant de 27 à 24. Pour le 2<sup>ème</sup> patient, on note également une amélioration avec une diminution du score total de 5 points entre l'initiation et M18.

Un nouvel effet indésirable a été enregistré au cours de la période. Il s'agit de l'effet indésirable mentionné dans le 2<sup>nd</sup> rapport pour le patient 01-01 qui avait été rapporté après la fin de la période de référence et pour lequel un formulaire d'effet indésirable a été complété au cours de la période de référence de ce 3<sup>ème</sup> rapport. Ce patient avait présenté des lésions cutanées conduisant à un arrêt du traitement le 8 janvier 2024. Aucune situation particulière n'a été enregistrée au cours de cette période.

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