

# Résumé du rapport de synthèse n°5

## Accès compassionnel SOHONOS® (palovarotène)

Période du 12/10/2022 au 05/06/2025

### 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.

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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorization-sohonos-palovarotene_fr.pdf)).

Le médicament dispose d'une AMM au Canada, aux Etats-Unis, aux Emirats Arabes Unis, en Russie et en Australie.

L'AMM de référence est l'AMM canadienne.

# 1 Données recueillies

## 1.1 Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

### 1.1.1 Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période du rapport n°5, un patient qui était inclus en France dans l'étude internationale de phase III en ouvert non comparative Pivoine a reçu un accord de l'ANSM pour être inclus dans l'AAC SOHONOS® suite à la fin de cette étude Pivoine.

En cumulé sur les périodes des rapports n°1 à 5, 4 prescripteurs (2 rhumatologues, 1 généticien pédiatre et 1 ORL) ont inclus et suivi 8 patients, dans 3 centres hospitaliers différents localisés à Paris (75).

### 1.1.2 Caractéristiques générales et suivi des patients

Sur la période du rapport n°5, 1 patient a fait l'objet d'une demande d'AAC. Ce patient issu de l'étude Pivoine a, comme les 4 précédents avant lui, initié le traitement par SOHONOS® plusieurs années avant le début de l'AAC. Ses données de baseline n'étant pas comparables avec celles des autres patients précédemment inclus dans l'AAC, elles seront présentées séparément avec celles des 4 autres patients issus de la même étude inclus lors de la période précédente. Ces 5 patients seront identifiés comme « **Patients Pivoine** » pour les différencier des trois « **Patients AAC** ».

Pour un des 2 **patients AAC** toujours traité par SOHONOS®, une fiche de suivi à 24 mois et une fiche d'arrêt définitif de traitement ont été reçues. Pour l'autre patient, une fiche de suivi à 24 mois et une fiche de suivi à 30 mois étaient attendues sur la période mais n'ont pas été reçues malgré les relances faites auprès du médecin.

Parmi les fiches reçues pour ces **patients AAC**, il n'y avait aucune donnée manquante.

Ainsi, en cumulé, pour ces 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, deux fiches de suivi à 12 mois, deux fiches de suivi à 18 mois, une fiche de suivi à 24 mois et deux fiches d'arrêt définitif de traitement ont été collectées.

Sur l'ensemble de ces fiches, le taux de données manquantes est faible (3%).

**Patients AAC** : la durée médiane de suivi de ces patients est de 25 mois (minimum : 10,6 mois et maximum 30 mois). Deux patients ont fait l'objet d'un arrêt définitif pour effet indésirable

après environ 11 mois de traitement pour l'un (lésions cutanées de type lésions bulleuses lors d'une phase d'augmentation de dose de SOHONOS® pour le traitement d'une poussée) et après 25 mois de traitement pour l'autre (mauvaise tolérance cutanée et effet thérapeutique non satisfaisant).

Les caractéristiques démographiques à l'entrée dans l'AAC de ces 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

**Patients Pivoine** : la durée médiane de suivi de ces patients depuis leur initiation du traitement par SOHONOS® dans le cadre d'études antérieures à l'étude Pivoine est de 36,2 mois (minimum : 34,7 mois et maximum 102,7 mois).

Les caractéristiques démographiques à l'entrée de l'AAC de ces 5 patients exposés sont les suivantes :

ID Patient	Age	Sexe	Poids (kg)
03-02	30	Féminin	34
03-03	18	Féminin	40
03-04	21	Féminin	28
03-05	26	Féminin	73
03-06	22	Féminin	40

### 1.1.3 Caractéristiques de la maladie

**Patients AAC** : 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.

**Patients Pivoine** : au moment de leur entrée dans l'AAC, les 5 patientes exposées au traitement ont toutes atteint leur maturité squelettique. Elles présentent toutes une malformation symétrique des gros orteils. Toutes présentent également une ossification hétérotopique progressive. Des génotypages ont été réalisés pour les 5 patientes, elles présentent toutes 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
03-02	DEC2018	Non	Oui	NC*	NC*	NC*
03-03	JUL2018	Non	Oui	NC*	NC*	Non
03-04	OCT2009	NC*	Oui	NC*	NC*	Non
03-05	FEB2015	Non	Oui	Oui	NC*	Non
03-06	JUL2009	Non	Oui	Oui	Oui	Non

\* NC = non connu.

Un test CAJIS mesurant l'amplitude de mouvement a été réalisé pour les 5 patients quelques mois avant leur entrée dans l'AC, c'est-à-dire plusieurs années après l'initiation du traitement

et ne sont donc pas représentatifs de l'état des patients avant traitement. Les scores totaux traduisent une atteinte sévère pour un patient (score à 20), une atteinte plus modérée pour trois autres patients (scores de 11 à 14) et une atteinte plus légère pour un patient (score ) 5.

## 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 :

## Patients AAC :

Patient	Initiation				Visite M3			Visite M6			Visite M12			Visite M18			Visite M24		
	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	C	5 mg/j	5 mg/j	P*	20 mg/j	5 mg/j	C	5 mg/j	5 mg/j									
02-01	50	C	4 mg/j	5 mg/j	C	4 mg/j	5 mg/j	C	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	C	4 mg/j	4 mg/j	P	15 mg/j pendant 4 semaines puis 7,5 mg/j pendant 8 semaines	15 mg/jour pendant 4 semaines puis 4 mg/jour	C	4 mg/j	4 mg/j
03-01	39	C	3 mg/j	3 mg/j	P*	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	C	4 mg/j	4 mg/j	C	4 mg/j	4 mg/j	C	4 mg/j	4 mg/j	NC	4 mg/j	3 mg/j****

C = Chronique

P = Poussée

NC = Non connu

\* 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.

\*\*\* à noter que le patient 01-01 a fait l'objet d'une 2ème poussée environ 9 mois après l'initiation du traitement. Cette poussée n'a pas été reportée sur une fiche de suivi. La posologie du traitement au cours de cette poussée, à savoir 20 mg/jour pendant 15 jours puis 10 mg/jour pendant 1 mois et demi n'était pas conforme au schéma thérapeutique recommandé

\*\*\*\* bien que les fiches M24 et M30 de ce patient n'ont pas été reçues, on sait grâce aux bons de commandes que ce patient est à une posologie de 3 mg/jour

#### **Patients AAC :**

Au cours de cette période, le patient 02-01 a arrêté définitivement le traitement par SOHONOS® en raison d'un effet thérapeutique non satisfaisant lié à une mauvaise tolérance cutanée du traitement. Aucun patient n'a fait l'objet de poussée sur cette période.

Les écarts par rapport aux posologies recommandées concernant les patients AAC ont déjà été décrits dans les rapports précédents.

#### **Patients Pivoine :**

Au cours de la période de ce rapport, une patiente (03-03) a eu un arrêt temporaire de traitement en raison de son déménagement dans une autre région. Selon le prescripteur, cette patiente a toujours été « un peu déprimée » et ne sait pas bien gérer son traitement, elle a donc souhaité l'arrêter. Si besoin, le prescripteur traitera les poussées par SOHONOS®.

**Patients Pivoine :**

Patient	Initiation				Visite M3			Visite M6		
	Poids (kg)	Situation	Posologie recommandée	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée	Posologie reçue	Situation	Posologie recommandée	Posologie reçue
03-02	34	chronique	3 mg/j	2,5 mg/j	chronique	3 mg/jour	2,5 mg/jour	chronique	3 mg/jour	3 mg/jour
03-03	40	chronique	4 mg/j	5 mg/j	chronique	4 mg/jour	5 mg/jour			
03-04	28	chronique	3 mg/j	3 mg/j	chronique	3 mg/jour	3 mg/jour	chronique	3 mg/jour	3 mg/jour
03-05	73	chronique	5 mg/j	5 mg/j	chronique	5 mg/jour	5 mg/jour			
03-06	40	poussée*	15 mg/jour. pendant 4 semaines puis 7,5 mg/jour pendant 8 semaines	15 mg/jour. pendant 8 jours puis 10 mg/jour pendant 17 jours	chronique	4 mg/jour	5 mg/jour			

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

Pour les patientes 03-04 et 03-05, les conditions d'utilisation de SOHONOS® sont conformes au schéma thérapeutique recommandé. En revanche, pour les patientes 03-02, 03-03 et 03-06, dont le traitement a été initié plusieurs années auparavant dans le cadre d'études antérieures à l'étude Pivoine, on peut considérer que le traitement reçu dans le cadre de l'AC correspond à une poursuite de traitement et que les posologies non conformes ont été enregistrées dans le cadre de l'étude.

## 1.2.2 Suivi des poussées et modification du traitement par SOHONOS®

Depuis le début de l'accès compassionnel, 3 patients (02-01, 03-01 et 03-06) ont fait l'objet d'une poussée et un patient (01-01) de deux poussées. La poussée du patient 03-06 est décrite ci-dessous et les autres poussées ont été décrites dans les précédents rapports et sont résumées dans le tableau ci-après.

### Poussées

Au cours de cette période, la patiente 03-06 est entrée dans l'AC en situation de poussée mandibulaire survenue le 04/01/2025 et résolue le 16/03/2025.

Il faut noter que cette patiente avait eu une interruption de traitement de plus de 6 mois entre la fin de l'étude Pivoine et son inclusion dans l'AC.

Pour le traitement de cette poussée, la posologie de SOHONOS® a été augmentée à 15 mg/jour pendant 8 jours. Au 8<sup>ème</sup> jour, la patiente a d'elle-même réduit la posologie à 10 mg/jour ne respectant pas le 1<sup>er</sup> palier du schéma thérapeutique. Elle a poursuivi le SOHONOS® à la dose de 10 mg/jour pendant 17 jours, puis en raison d'une mauvaise tolérance cutanée, elle a, de nouveau de sa propre initiative et sans en informer le médecin prescripteur, diminué la posologie pour revenir à une dose de 5 mg/jour. A noter que la patiente a également pris des anti-inflammatoires pendant cette poussée.

Données collectées sur le suivi des poussées [patients exposés] – Patients AAC et Patients Pivoine

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 de la résolution
					Date	Résultat					Date	Résultat	
01-01	1	20/02/2023	23/03/2023	Aucune	03/04/2023*	Résolution	03/04/2023	10 jours	NA	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	NA
02-01	4	10/03/2023	11/08/2024	24/08/2024 au 24/09/2024 : 15 mg/j	29/10/2024	Résolution	24/09/2024	44 jours	NA	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	NA
03-06	1	NC/11/2016	04/01/2025	20/02/2025 au 28/02/2025 : 15mg/jour	04/04/2025	Résolution	16/03/2025	42 jours	NA	NA	NA	NA	NA

				28/02/2025 au 16/03/2025 : 10 mg/jour									
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

\* 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

En caractère **gras** : nouvelles données sur la période

## 1.3 Données d'efficacité

### Patients AAC :

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.

Au cours de cette période, cette évaluation a été réalisée lors de la visite M24 du patient 02-01. Pour ce patient, on constate une augmentation de 9 points de ce score entre l'initiation et M24 ce qui traduit une aggravation de son état.

Au cumulé, les 2 autres patients présentent une diminution du score de 3 points entre l'initiation et M6 (patient 01-01) et de 5 points entre l'initiation et M18 (patient 03-01), traduisant une amélioration de leur état.

### Patients Pivoine :

Trois tests CAJIS ont été renseignés sur la période pour les patients 03-03 (M3), 03-04 (M6) et 03-06 (initiation).

Toutefois, pour rappel, les patients issus de l'étude Pivoine (03-02, 03-03, 03-04, 03-05 et 03-06) ne disposent d'aucun test CAJIS avant l'initiation du traitement puisque ces patients étaient déjà précédemment traités par SOHONOS®. Le critère d'efficacité n°1 n'est donc pas évaluables pour ces patients.

## 2 Données nationales de pharmacovigilance

### Patients AAC :

Durant la période de référence, des informations supplémentaires ont été rapportées pour le cas non grave n°2023-08316. En effet, le patient 02-01 a définitivement arrêté le traitement par SOHONOS®, le 09/04/2025, en raison d'une sécheresse cutanée généralisée (décrit dans les précédents rapports) et d'un manque d'efficacité. Le patient présentait des sécheresses cutanées doses dépendantes, soulagées par l'application de Dexeryl. Suite à de nombreuses poussées depuis 2021, dont la dernière en date d'août 2024 (poussée décrite dans le précédent rapport), et qui a entraîné une importante perte de mobilité, le médecin prescripteur a décidé d'arrêter le traitement par SOHONOS® pour cause d'effet thérapeutique non satisfaisant.

### Patients Pivoine :

Durant la période de référence, un cas PV non grave (2025-02252) a été rapporté pour une patiente précédemment incluse, puis exclu en juin 2024 de l'étude PIVOINE. Ce cas PV a été rapporté entre la sortie de l'étude Pivoine et l'inclusion dans l'accès compassionnel. Il fait mention d'une poussée de rebond chez une patiente ayant arrêté le SOHONOS®.

Le cas non grave (2025-06875) a été rapporté dans le cadre de l'accès compassionnel. Il fait mention d'un usage hors protocole d'utilisation thérapeutique en lien avec la dose. Lors du suivi du 24/03/2025, le médecin a indiqué que la dose prescrite de 5 mg était celle tolérée par le patient, ce qui aidait à limiter la progression de l'ossification hétérotopique chronique. Aucune inefficacité du traitement n'a été observée. Le médecin a précisé qu'il fournirait plus de détails concernant ce dosage lors du rendez-vous de suivi.

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®.

### **3 Conclusion**

Les caractéristiques des 8 patients exposés à SOHONOS®, que ce soit les patients qui ont initié le traitement directement dans le cadre de l'AC ou ceux initialement traités dans le cadre de l'étude clinique Pivoine, sont conformes aux critères d'octroi de l'accès compassionnel indiqués dans le PUT-SP.

#### Patients AAC :

Sur les 3 patients exposés, un seul est encore traité par SOHONOS® et deux, dont un au cours de cette période à cause d'un effet thérapeutique non satisfaisant ont arrêté définitivement le traitement après 10,6 et 25 mois de traitement.

Aucun patient n'a présenté de poussée lors de la période couverte par ce rapport.

Sur la période couverte par ce rapport, des données d'efficacité ont été collectées à M24 via le test CAJIS pour le patient 02-01 dont le score a augmenté de 9 points entre l'initiation et M24 traduisant une aggravation de l'état du patient. Pour rappel, sur la période cumulée, les 2 autres patients présentent une diminution de ce même score (moins 3 points entre l'initiation et M6 pour l'un, et moins 5 points entre l'initiation et M18 pour l'autre).

En ce qui concerne la sécurité du produit, des données complémentaires ont été reçues pour le patient 02-01 ayant précédemment présenté une sécheresse labiale et une sécheresse cutanée généralisée (décris dans les précédents rapports). En effet, l'importante perte de mobilité subie par le patient à la suite de plusieurs poussées, ainsi que la mauvaise tolérance cutanée ont conduit le prescripteur à arrêter définitivement le traitement par SOHONOS® pour cause d'effet thérapeutique non satisfaisant.

Sur l'ensemble des périodes, 2 de ces 3 patients ont présenté des effets indésirables décrits dans les précédents rapports.

#### Patients Pivoine :

Ces 5 patientes incluses dans l'AC à la fin de l'étude clinique Pivoine ont des caractéristiques conformes aux critères d'octroi de l'AC, et sont encore traitées dans le cadre de l'AC.

Un cas PV a été rapporté pour un effet rebond, suite à l'arrêt de traitement par SOHONOS®, chez une patiente précédemment incluse dans l'étude PIVOINE, puis inclus dans l'accès compassionnel. Aucune situation spéciale n'a été rapportée pour ces patients dans le cadre de l'AC.

L'examen des données de sécurité reçues au cours de la période de référence confirme que la balance bénéfice/risque du palovarotène reste positive.