

Résumé du rapport de synthèse n°6
Accès compassionnel SOHONOS® (palovarotène)
Période du 12/10/2022 au 05/12/2025

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-authorisation-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°6, aucun prescripteur n'a inclus de nouveau patient.

En cumulé sur les périodes des rapports n°1 à n°6, 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

Comme lors des précédents rapports, les données seront présentées séparément selon qu'il s'agit des patients initiaux de l'AAC (« [Patients AAC](#) ») ou des patients ayant été traités précédemment dans l'étude Pivoine (« [Patients Pivoine](#) »).

Sur la période du rapport n°6, aucun nouveau patient n'a fait l'objet d'une demande d'AAC. Trois fiches de suivi (à 24, 27 et 30 mois) ont été reçues pour le dernier des patients initiaux (« [Patients AAC](#) ») encore en cours de traitement. Une fiche de suivi à 12 mois a été reçue pour un des 5 [patients Pivoine](#).

[Patients AAC](#) :

Les fiches reçues pour le patient AAC présentent un faible taux de données manquantes de 3%.

Au cumulé, pour ces 3 patients inclus et exposés, trois fiches d'initiation de traitement, 14 fiches de suivi et deux fiches d'arrêt définitif de traitement ont été collectées.

Sur l'ensemble des fiches reçues, le taux de données manquantes est de 7,3%.

La durée médiane de suivi de ces patients est de 25 mois (minimum : 10,6 mois et maximum 36 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 fiche de suivi reçue pour le patient Pivoine sur cette période montre un très faible taux de données manquante de 5,3%.

Sur l'ensemble des fiches reçues, le taux de données manquantes est de 3,6%.

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 42,7 mois (minimum : 40,7 mois et maximum 108,7 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 de 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	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
	Initiation				Visite M3			Visite M6			Visite M12			Visite M18			Visite M24		
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	3 mg/j****	2,5 mg/j****
		Visite M27			Visite M30			Visite M36			Visite M42			Visite M48			Visite M54		
03-01		C	3 mg/j	3 mg/j	C	3 mg/jour	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

**** à noter que cette posologie est différente par rapport au rapport précédent car les informations qui avaient été estimées par les commandes passées par le centre ont été contredites par les fiches effectivement reçues sur la période considérée (cf. également graphique 4.2.2)

Pour le patient 03-01, la posologie du traitement chronique a été diminuée à M24 à 2,5 mg/jour à l'issue d'une opération (événement intercurrent décrit au paragraphe 2. Données nationales de pharmacovigilance) et par crainte d'une intolérance digestive, pour être ensuite augmentée un mois plus tard à une dose de 3 mg/jour, le patient ayant repris du poids.

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

Patients Pivoine :

Patient	Initiation				Visite M3			Visite M6			Visite M12		
	Poids (kg)	Situation	Posologie recommandée	Posologie reçue	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/j	2,5 mg/j	chronique	3 mg/j	3 mg/j	chronique	3 mg/j	3 mg/j
03-03	40	chronique	4 mg/j	5 mg/j	chronique	4 mg/j	5 mg/j						
03-04	28	chronique	3 mg/j	3 mg/j	chronique	3 mg/j	3 mg/j	chronique	3 mg/j	3 mg/j			
03-05	73	chronique	5 mg/j	5 mg/j	chronique	5 mg/j	5 mg/j						
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/j	5 mg/j						

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

Au cours de cette période, aucun patient n'a interrompu ou arrêté son traitement par SOHONOS® et aucun n'a eu de modification de la dose de son traitement chronique.

Depuis le début de l'AC, une patiente (03-03) a eu un arrêt temporaire de traitement pour une raison non reliée au SOHONOS®. Cet arrêt temporaire toujours en cours ne concerne que le traitement chronique, le traitement sera repris uniquement en cas de poussée. Ce cas est décrit dans le résumé du précédent rapport.

Les autres écarts par rapport aux posologies recommandées concernant les patients Pivoine ont déjà été décrits dans les résumés des rapports précédents.

1.2.2 Suivi des poussées et modification du traitement par SOHONOS®

Depuis le début de l'accès compassionnel, 4 patients (02-01, 03-02, 03-04 et 03-06) ont fait l'objet d'une poussée et 2 patients (01-01 et 03-01) de deux poussées. Les poussées dont les données ont été recueillies sur la période sont décrites ci-dessous. Les précédentes poussées ont été décrites dans les résumés des précédents rapports et sont résumées dans le tableau ci-après.

Poussées

Le patient 03-01 a présenté une poussée sous-mandibulaire décrite au suivi à 24 mois. Cette poussée est survenue environ 20 mois après le début du traitement par SOHONOS® et la date de résolution n'est pas connue au moment du data lock point (DLP) de ce rapport. Pendant cette poussée, la posologie de SOHONOS® a été augmentée à 10 mg/jour des semaines 1 à 4 puis passée à 7,5 mg/jour des semaines 5 à 12.

La patiente 03-02 a présenté une poussée environ 8 mois après son entrée dans l'AC, elle a duré 7 semaines. A l'occasion de cette poussée, la posologie a été augmentée à 12,5 mg/jour au cours des semaines 1 à 4 puis passée à 7,5 mg/jour au cours des semaines 5 à 12 avant de revenir à la dose chronique antérieure.

La patiente 03-04 a présenté une poussée aux environs du mois 7 après son entrée dans l'AC. La durée de la poussée n'est pas connue au moment du DLP du rapport. Pendant cette poussée, la posologie a été augmentée à 10 mg/jour pendant une durée non connue puis passée à 7,5 mg/jour jusqu'à 11 semaines après le début du palier 1.

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					
	HC		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					
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					
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					
	5		21/08/2024*	21/08/2024 au 17/09/2024 : 10 mg/j	NC	NC	NC	NC					

				18/09/2024 au 12/11/2024 : 7,5 mg/j										
03-02	3	NC/04/2018	13/06/2025	14/06/2025 au 11/07/2025 : 12,5 mg/j 12/07/2025 au 04/09/2025 : 7,5 mg/j	NC	Résolution	01/08/2025	50 jours						
03-04	HC	NC/06/2022	NC	26/06/2025 à une date non connue : 10 mg/j Date non connue au 16/09/2025 : 7,5 mg/j	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
03-06	1	NC/11/2016	04/01/2025	20/02/2025 au 28/02/2025 : 15mg/j 28/02/2025 au 16/03/2025 : 10 mg/j	04/04/2025	Résolution	16/03/2025	42 jours						

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

** Poussée rapportée pendant la période en cours mais étant survenue sur la période du rapport n°4

NC = non connu (données non disponibles)

HC = Hors Cadre (données transmises en dehors des suivis prévus au PUT) 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

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.

Patients AAC :

Au cours de cette période, cette évaluation a été réalisée lors des suivis à 24, 27 et 30 mois du patient 03-01. Pour ce patient, même si l'on note une aggravation transitoire à M27 concernant les articulations des coudes, on constate une diminution globale de 7 points de ce score entre l'initiation et M30 ce qui traduit une amélioration de son état.

Au cours de la période cumulée, les 2 autres patients présentent une diminution du score de 3 points entre l'initiation et M6 (patient 01-01) pour l'un, traduisant une amélioration de son état et une augmentation de 9 points entre l'initiation et M24 (patient 02-01), traduisant une détérioration de son état.

Patients Pivoine :

Un test CAJIS a été renseigné sur la période pour le patient 03-02 (M12) indiquant une aggravation modérée (+4 points) par rapport au test réalisé environ 18 mois plus tôt.

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 évaluable pour ces patients.

2 Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 06/06/2025 et le 05/12/2025, 2 cas reliés de pharmacovigilance (1 relié non grave [03-06], et 1 relié grave [03-04] ont été rapportés.

- La patiente 03-04 (cas relié grave 2025-26812) a présenté une sécheresse cutanée et muqueuse associée à un prurit, ainsi qu'une érythrodermie faisant suite à une augmentation de dose à 10 mg dans le cadre d'une poussée en lien avec la FOP. La patiente s'est rétablie complètement, sans séquelles et il n'y a pas eu de réapparition sous 7.5 mg.
- La patiente 03-06 (cas relié non grave 2025-14400) a présenté une sécheresse cutanée et muqueuse avec conjonctivite sévère, symptômes qu'elle avait déjà présentés pendant l'étude Pivoine. Les événements cutanés et muqueux se sont résolus en 17 jours. A noter un non-respect par la patiente (ceci a été décrit lors du précédent rapport) de la posologie de SOHONOS® dans le cadre d'une poussée en raison de cette mauvaise tolérance cutanée (cf. 1.2.1 – tableau « Patients Pivoine »).

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®.

Au cumulé, entre le 12/10/2022 et le 05/12/2025, un total de 6 cas de pharmacovigilance (PV) (5 reliés dont 2 graves et 1 non relié grave), ont été notifiés à Ipsen et enregistrés dans la base de données internationale de PV d'Ipsen. Ces 6 cas sont survenus chez 5 patients. Les cas survenus précédemment ont été décrits dans les précédents rapports.

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 est encore traité par SOHONOS[®] (03-01) et deux ont arrêté définitivement le traitement après 10,6 et 25 mois de traitement.

Au cours de la période couverte par ce rapport, le patient encore en cours de traitement a présenté une poussée sous-mandibulaire.

Sur la période couverte par ce rapport, des données d'efficacité ont été collectées à M24, M27 et M30 via le test CAJIS pour le patient 03-01 dont le score a diminué de 7 points entre l'initiation et M30 traduisant une amélioration de l'état du patient. Pour rappel, sur la période cumulée, un patient présente une diminution du score (moins 3 points entre l'initiation et M6) et l'autre une augmentation du score (plus 9 points entre l'initiation et M24).

Patients Pivoine :

Les 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.

En ce qui concerne la sécurité du produit, sur la totalité de la période de l'AC, 4 patients ont présenté des effets indésirables d'ordre cutané et muqueux décrits ci-dessus et dans les rapports précédents. Deux de ces cas ont conduit à un arrêt définitif du traitement par SOHONOS[®].

L'examen des données de sécurité reçues au cours de la période de référence confirme que la balance bénéfique/risque du palovarotène reste non modifiée au cours de la période considérée.