
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel -
REZUROCK® - bélumosudil

Rapport n°5 – Période du 26 Septembre 2025 au 25 Mars 2026

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 comprenant des corticoïdes systémiques et ruxolitinib, sauf en cas de non-éligibilité à ces traitements.

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.

REZUROCK® a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle le 24 mars 2026 pour le traitement des patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) lorsque les autres options de traitement n'apportent qu'un bénéfice clinique limité, ne sont pas appropriées, ou ont été épuisées.

Ce cinquième rapport périodique couvre :

- la période de référence du 26 septembre 2025 au 25 mars 2026
- la période cumulée du 26 septembre 2023 au 25 mars 2026.

2- Données recueillies dans le cadre de l'AAC

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Figure 1 : Disposition des patients inclus sur la période de référence

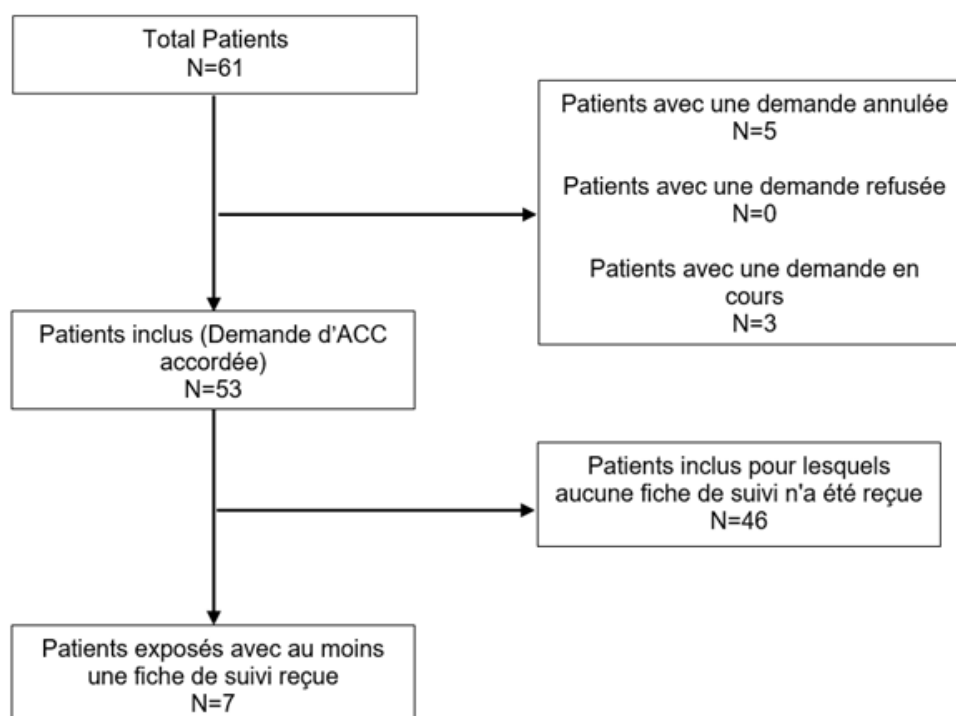
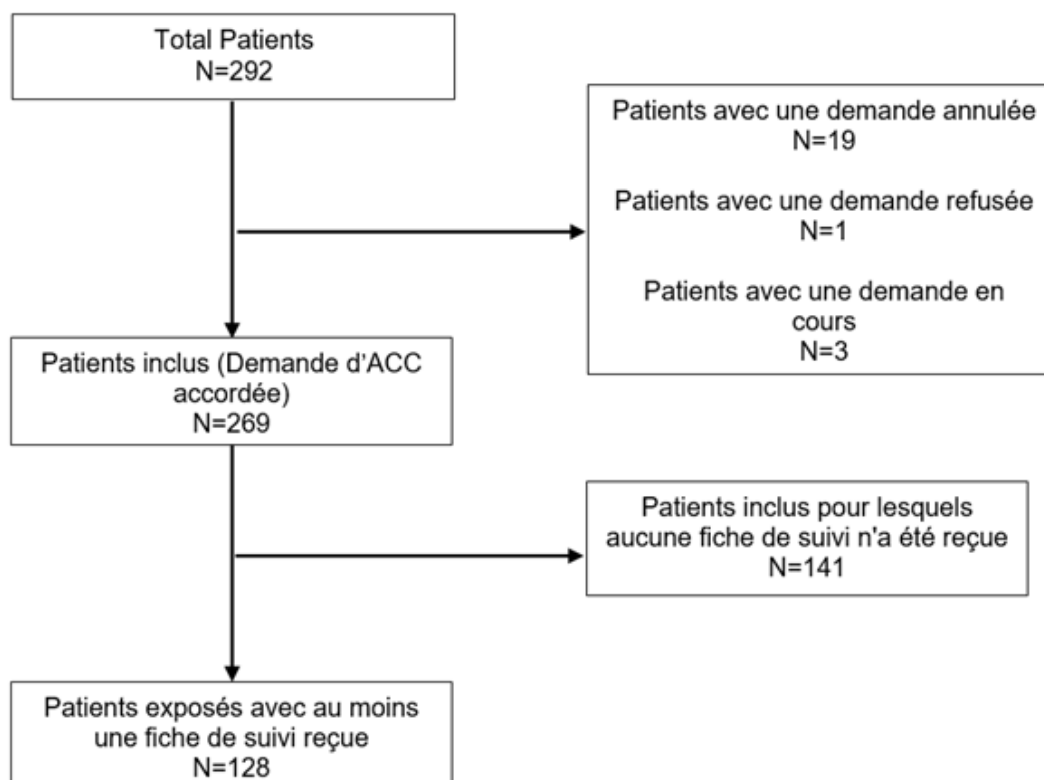


Figure 2 : Disposition des patients inclus sur la période cumulée



La durée médiane de suivi des 128 patients exposés (avec au moins une fiche de suivi reçue) était de 5.60 mois (min : 0.0 ; max : 19.5).

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=269) (Période cumulée)

Fiches	Nb réel de fiches reçues	Nb théorique de fiches attendues	Nb réel par rapport Nb théorique
Fiche d'initiation du traitement	269	269	100.0%
Fiche de suivi N°1 (M3)	121	244	49.6%
Fiche de suivi N°2 (M6)	60	216	27.8%
Fiche de suivi N°3 (M9)	37	183	20.2%
Fiche de suivi N°4 (M12)	26	145	17.9%
Fiche de suivi N°5 (M15)	18	111	16.2%
Fiche de suivi N°6 (M18)	10	80	12.5%

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

Caractéristiques générales des patients

Tableau 2: Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=53)	Données cumulées (N=269)
Age (ans)	N	53	269
	Moyenne $\pm$ ET	52.2 $\pm$ 16.4	52.5 $\pm$ 16.6
	Médiane	53.0	57.0
	Q1 ; Q3	44.0 ; 67.0	43.0 ; 66.0
	Min. ; Max.	17 ; 79	12 ; 79
	Manquant	0	0
Age (en classes)	Adulte ($\geq$ 18 ans)	52 (98.1%)	257 (95.5%)
	Enfant (12 - 18 ans)	1 (1.9%)	12 (4.5%)
Sexe	Féminin	27 (50.9%)	104 (38.7%)
	Masculin	26 (49.1%)	165 (61.3%)
Poids (kg)	N	53	269
	Moyenne $\pm$ ET	71.61 $\pm$ 22.62	70.39 $\pm$ 17.44
	Médiane	67.00	68.00
	Q1 ; Q3	57.00 ; 77.00	58.00 ; 80.00
	Min. ; Max.	46 ; 178	36 ; 178
	Manquant	0	0
Taille (cm)	N	53	269
	Moyenne $\pm$ ET	168.0 $\pm$ 17.8	170.5 $\pm$ 11.5
	Médiane	170.0	170.0
	Q1 ; Q3	164.0 ; 176.0	165.0 ; 178.0
	Min. ; Max.	60 ; 195	60 ; 200
	Manquant	0	0
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	N	53	269
	Moyenne $\pm$ ET	32.83 $\pm$ 64.81	25.69 $\pm$ 29.15
	Médiane	23.50	23.40
	Q1 ; Q3	20.30 ; 26.90	20.30 ; 26.90
	Min. ; Max.	14.9 ; 494.4	14 ; 494.4
	Manquant	0	0
Indice de masse corporelle (en classes)	Insuffisance pondérale ($<18,5$)	4 (7.5%)	32 (11.9%)
	Normal [18,5 ; 25[	26 (49.1%)	132 (49.1%)
	Surpoids [25 ; 30[	15 (28.3%)	76 (28.3%)
	Obésité (≥ 30)	8 (15.1%)	29 (10.8%)

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 : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=53)	Données cumulées (N=269)
Grade selon classification Consensus NIH	Modéré	14 (26.4%)	73 (27.1%)
	Sévère	39 (73.6%)	196 (72.9%)

Traitements antérieurs

Tableau 4 : Traitements antérieurs des patients inclus

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=53)	Données cumulées (N=269)
Nombre de traitements antérieurs	N	53	269
	Moyenne ± ET	2.9 ± 0.9	3.0 ± 0.9
	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	9 (17%)	20 (7.4%)
	Oui	44 (83%)	249 (92.6%)
1ère ligne de traitement	CORTICOIDES	43 (81.1%)	231 (85.9%)
	CICLOSPORINE	2 (3.8%)	12 (4.5%)
	ABSENT	6 (11.3%)	6 (2.2%)
	CICLOSPORINE, CORTICOIDES	0 (0%)	3 (1.1%)
	RUXOLITINIB	1 (1.9%)	3 (1.1%)
	TACROLIMUS	1 (1.9%)	3 (1.1%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	0 (0%)	2 (0.7%)
	METHYLPREDNISOLONE	0 (0%)	2 (0.7%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=53)	Données cumulées (N=269)
	ACIDE MYCOFENOLIQUE	0 (0%)	1 (0.4%)
	ACIDE MYCOFENOLIQUE, CORTICOIDES	0 (0%)	1 (0.4%)
	COLCHICINE	0 (0%)	1 (0.4%)
	CORTICOIDES, PEC	0 (0%)	1 (0.4%)
	IVIG	0 (0%)	1 (0.4%)
	METHOTREXATE	0 (0%)	1 (0.4%)
	PEC	0 (0%)	1 (0.4%)
2ème ligne de traitement	RUXOLITINIB	34 (64.2%)	172 (63.9%)
	PEC	2 (3.8%)	22 (8.2%)
	CORTICOIDES	2 (3.8%)	13 (4.8%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	5 (9.4%)	12 (4.5%)
	ACIDE MYCOFENOLIQUE	1 (1.9%)	8 (3%)
	TACROLIMUS	1 (1.9%)	8 (3%)
	IBRUTINIB	0 (0%)	7 (2.6%)
	ABSENT	6 (11.3%)	6 (2.2%)
	CICLOSPORINE	1 (1.9%)	6 (2.2%)
	METHOTREXATE	1 (1.9%)	3 (1.1%)
	RITUXIMAB	0 (0%)	3 (1.1%)
	RUXOLITINIB, PEC	0 (0%)	3 (1.1%)
	ANTICALCINEURINES	0 (0%)	1 (0.4%)
	CORTICOIDES, PEC	0 (0%)	1 (0.4%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB, PEC	0 (0%)	1 (0.4%)
	IMMUNOGLOBULINES	0 (0%)	1 (0.4%)
	ITK	0 (0%)	1 (0.4%)
	SIROLIMUS	0 (0%)	1 (0.4%)
3ème ligne de traitement	ABSENT	29 (54.7%)	109 (40.5%)
	RUXOLITINIB	6 (11.3%)	50 (18.6%)
	PEC	8 (15.1%)	34 (12.6%)
	METHOTREXATE	2 (3.8%)	11 (4.1%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=53)	Données cumulées (N=269)
	ACIDE MYCOFENOLIQUE	0 (0%)	8 (3%)
	CORTICOIDES	2 (3.8%)	8 (3%)
	ETANERCEPT	0 (0%)	6 (2.2%)
	CORTICOIDES, IBRUTINIB	3 (5.7%)	5 (1.9%)
	CICLOSPORINE	0 (0%)	4 (1.5%)
	RITUXIMAB	1 (1.9%)	4 (1.5%)
	TMF	0 (0%)	4 (1.5%)
	IBRUTINIB	0 (0%)	3 (1.1%)
	TACROLIMUS	0 (0%)	3 (1.1%)
	IMATINIB	0 (0%)	2 (0.7%)
	POMALIDOMIDE	0 (0%)	2 (0.7%)
	ANTI-IL2	0 (0%)	1 (0.4%)
	AZATHIOPRINE	0 (0%)	1 (0.4%)
	BASILIXIMAB	0 (0%)	1 (0.4%)
	BEZAFIBRATE/CHOLURSO /CTC 1MG/KG/J	0 (0%)	1 (0.4%)
	CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES STROMALES	1 (1.9%)	4 (1.5%)
	ETANERCEPT, AAT	0 (0%)	1 (0.4%)
	EVEROLIMUS	1 (1.9%)	1 (0.4%)
	INFLIXIMAB, PEC	0 (0%)	1 (0.4%)
	METHOTREXATE, ACIDE MYCOFENOLIQUE	0 (0%)	1 (0.4%)
	RITUXIMAB, PEC	0 (0%)	1 (0.4%)
	SAL	0 (0%)	1 (0.4%)
	SIROLIMUS	0 (0%)	1 (0.4%)
	VEDOLIZUMAB	0 (0%)	1 (0.4%)
4ème ligne de traitement	ABSENT	46 (86.8%)	203 (75.5%)
	PEC	0 (0%)	16 (5.9%)
	RUXOLITINIB	3 (5.7%)	13 (4.8%)
	ACIDE MYCOFENOLIQUE	0 (0%)	6 (2.2%)
	METHOTREXATE	1 (1.9%)	6 (2.2%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=53)	Données cumulées (N=269)
	IBRUTINIB	0 (0%)	4 (1.5%)
	CORTICOIDES	0 (0%)	3 (1.1%)
	TACROLIMUS	0 (0%)	3 (1.1%)
	RITUXIMAB	0 (0%)	2 (0.7%)
	TMF	2 (3.8%)	2 (0.7%)
	ANTI CSF1-R	0 (0%)	1 (0.4%)
	ANTI-IL2	0 (0%)	1 (0.4%)
	CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES STROMALES	0 (0%)	1 (0.4%)
	CORTICOIDES, RUXOLITINIB	0 (0%)	1 (0.4%)
	CSM	0 (0%)	1 (0.4%)
	EVEROLIMUS	0 (0%)	1 (0.4%)
	INFLIXIMAB	1 (1.9%)	1 (0.4%)
	INFLIXIMAB, METHOTREXATE	0 (0%)	1 (0.4%)
	RUXOLITINIB, PEC	0 (0%)	1 (0.4%)
	SIROLIMUS	0 (0%)	1 (0.4%)
	VEDOLIZUMAB	0 (0%)	1 (0.4%)
5ème ligne de traitement	ABSENT	51 (96.2%)	250 (92.9%)
	IBRUTINIB	0 (0%)	3 (1.1%)
	TACROLIMUS	1 (1.9%)	3 (1.1%)
	TMF	0 (0%)	3 (1.1%)
	BARICITINIB	0 (0%)	2 (0.7%)
	INFLIXIMAB	0 (0%)	2 (0.7%)
	PEC	1 (1.9%)	2 (0.7%)
	CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES STROMALES	0 (0%)	1 (0.4%)
	METHOTREXATE	0 (0%)	1 (0.4%)
	SIROLIMUS	0 (0%)	1 (0.4%)
	TOCILIZUMAB	0 (0%)	1 (0.4%)

Parmi les patients inclus sur la période cumulée, 20 d'entre eux (7,4%) n'ont pas reçu à la fois du ruxolitinib et des corticoïdes parmi leurs lignes de traitements antérieures. Neuf d'entre eux (9) 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-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	CORTICOIDES	IBRUTINIB	ANTI-IL2	METHOTREXATE	Oui
002-004	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	RUXOLITINIB	IBRUTINIB			Oui
002-007	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	CORTICOIDES	CICLOSPORINE	PEC		Non
002-013	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026		RUXOLITINIB	RITUXIMAB		Non
002-014	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026	CORTICOIDES			TMF	Non
008-002	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	CORTICOIDES	RITUXIMAB	PEC		Oui
008-005	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026	CORTICOIDES	PEC			Non
009-004	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	ACIDE MYCOFENOLIQUE	TACROLIMUS	CORTICOIDES	EVEROLIMUS	Non
009-007	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	CORTICOIDES	PEC	CORTICOIDES		Non
009-012	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	CORTICOIDES	CICLOSPORINE			Non

N° Patient	Période	1ère ligne de traitement systémique	2ème ligne de traitement	3ème ligne de traitement	4ème ligne de traitement	Population exposée
013-007	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026	CORTICOIDES				Non
014-005	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026	CICLOSPORINE		RUXOLITINIB		Non
019-007	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	CICLOSPORINE	PEC			Oui
019-010	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026		RUXOLITINIB			Non
019-011	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026					Non
022-002	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	RUXOLITINIB	METHOTREXATE			Non
028-007	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026		RUXOLITINIB			Non
029-002	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	CORTICOIDES	PEC	CICLOSPORINE	ACIDE MYCOFENOLIQUE	Oui
032-007	Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026	CORTICOIDES				Non

N° Patient	Période	1ère ligne de traitement systémique	2ème ligne de traitement	3ème ligne de traitement	4ème ligne de traitement	Population exposée
034-001	P1-P4 : 26/09/2023 - 25/09/2025	METHOTREXATE	PEC			Oui

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

Variable(s)		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=53)	Données cumulées (N=269)
Inducteur puissant du CYP3A	Non	45 (84.9%)	240 (89.2%)
	Oui	8 (15.1%)	29 (10.8%)
Inhibiteur de la pompe à protons	Non	16 (30.2%)	120 (44.6%)
	Oui	37 (69.8%)	149 (55.4%)

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période de référence du présent rapport, les 53 patients ont été inclus par 39 médecins dans 20 centres issus de 10 régions différentes. Parmi eux, 12 (30,8%) sont de nouveaux prescripteurs par rapport aux périodes antérieures. Tous étaient des hématologues (1 donnée manquante).

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

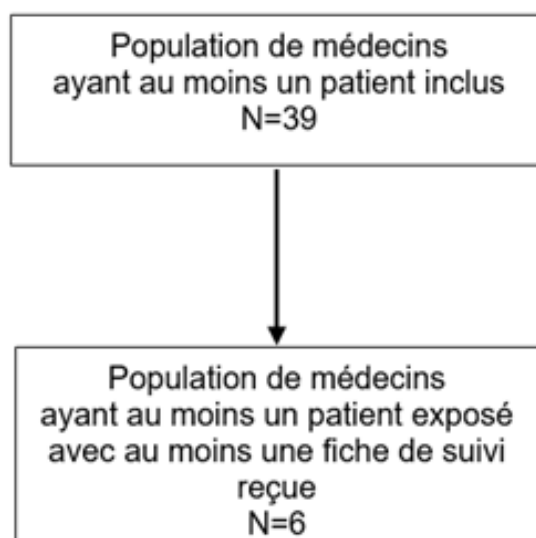
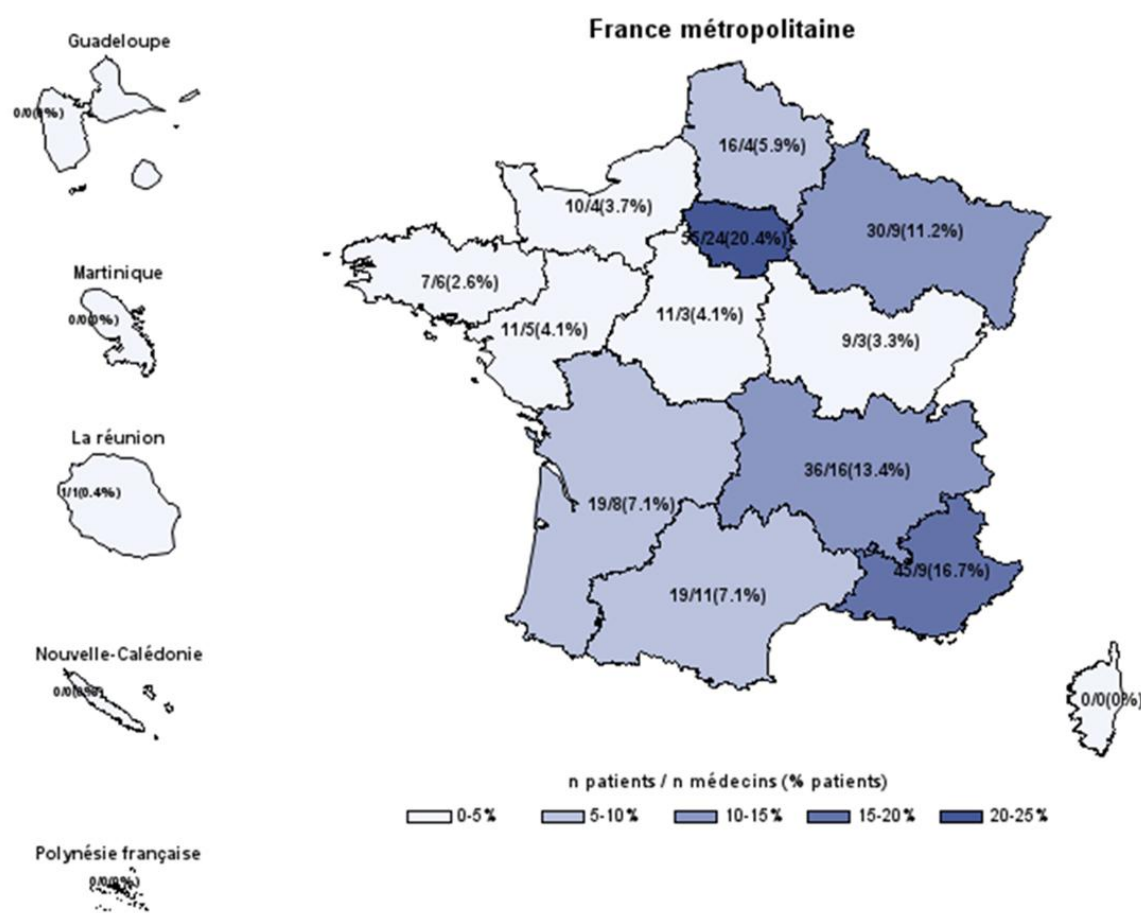


Figure 4 : Répartition géographique des médecins actifs et des patients inclus (Période cumulée)



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=36)
Type d'établissement	CHG	7 (19.4%)
	CHU	24 (66.7%)
	CLCC	2 (5.6%)
	Centre Privé	2 (5.6%)
	Divers	1 (2.8%)

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=103)
Région	La Réunion	1 (1%)
	Île-de-France	24 (23.3%)
	Centre-Val de Loire	3 (2.9%)
	Bourgogne-Franche-Comté	3 (2.9%)
	Normandie	4 (3.9%)
	Hauts-de-France	4 (3.9%)
	Grand-Est	9 (8.7%)
	Pays de la Loire	5 (4.9%)
	Bretagne	6 (5.8%)
	Nouvelle-Aquitaine	8 (7.8%)
	Occitanie	11 (10.7%)
	Auvergne-Rhône-Alpes	16 (15.5%)
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	9 (8.7%)
Nombre de patients inclus par médecin	N	103
	Moyenne $\pm$ ET	2.2 $\pm$ 2.2
	Médiane	1.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 2.0
	Min. ; Max.	1 ; 11
	Manquant	0
Spécialité	Manquant	1
	AUTRE	3 (2.9%)
	HÉMATOLOGUE	99 (97.1%)

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 :

- Une modification de la posologie du traitement par REZUROCK® a été rapportée à M3 pour un des 7 patients exposés au traitement au cours de la période de référence. Il s'agit d'une modification de dose à 200 mg 1 fois par jour lié à l'arrêt d'un traitement de support. Cette modification de posologie a été réalisée 95 jours après la demande d'initiation de traitement.
- Aucune interruption temporaire de traitement n'a été rapportée sur la période de référence et aucune modification des traitements concomitants ou des soins de support n'a été rapportée en parallèle sur les patients exposés pendant la période de référence.
- Un arrêt définitif de traitement par REZUROCK® a été rapporté pour les 7 patients exposés sur la période de référence. Cet arrêt correspondait à la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement .

Sur la période cumulée :

- Trois interruptions ou arrêts temporaires de traitement ont été rapportés à M3 (3,0 % des fiches de suivi renseignées à ce stade), dont une interruption temporaire de 1,5 mois pour aspergillose, ainsi qu'un cas pour sepsis et un autre pour inefficacité du traitement. À M6, une interruption ou arrêt temporaire a été rapporté (1,8 % des fiches de suivi renseignées à ce stade), sans précision disponible concernant le motif ou la durée. Par la suite, à M9, une interruption ou arrêt temporaire a été rapporté (2,8 % des fiches de suivi renseignées à ce stade), en lien avec une réponse partielle au traitement. À M12, une interruption ou arrêt temporaire a été rapporté (4,0 % des fiches de suivi renseignées à ce stade) pour efficacité insuffisante. Concernant M15, une interruption ou arrêt temporaire a été rapporté (5,9 % des fiches de suivi renseignées à ce stade) dans un contexte d'aggravation de la GVH cutanée et pulmonaire (Cas PV 2025SA142541). Enfin, à M18, une interruption ou arrêt temporaire a été rapporté (10,0 % des fiches de suivi renseignées à ce stade) pour absence de traitement (possiblement liée à un défaut d'anticipation et/ou de coordination inter-centre).
- Neuf (8,7% des fiches de suivi renseignées) modifications de posologie sont rapportées à M3 dont 3 (33,3%) pour apparition d'effets indésirables, 3 (33,3%) pour effet thérapeutique non satisfaisant, 1 (11,1%) pour décision du patient et 2 (22,2%) pour instauration ou arrêt d'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A ou d'un inhibiteur de la pompe à protons. Ces modifications interviennent dans plus de la moitié des cas 78 jours après l'initiation du traitement. À M6, 7 (12,5% des fiches de suivi renseignées) modifications de posologie sont rapportées dont 1 pour apparition d'un effet indésirable avec un effet thérapeutique non satisfaisant, 1 pour effet thérapeutique non satisfaisant et 4 pour instauration ou arrêt d'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A ou d'un inhibiteur de la pompe à protons, le dernier pour un motif autre non précisé. Ces modifications interviennent dans plus de la moitié des cas 127,5 jours après l'initiation du traitement. À M9, 3 (8,3% des fiches de suivi renseignées) modifications de posologie sont rapportées pour apparition d'un effet indésirable avec effet thérapeutique non satisfaisant (n=1) ou pour instauration ou arrêt d'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A ou d'un inhibiteur de la pompe à protons (n=2), intervenant dans plus de la moitié des cas 229 jours après l'initiation du traitement. Trois modifications de posologie sont rapportées à M12 (12,0% des fiches de suivi renseignées), pour effet thérapeutique non satisfaisant (n=1), pour instauration ou arrêt d'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A ou d'un inhibiteur de la pompe à protons (n=1) ou une autre raison non précisée. De la même façon, 3 modifications de posologie sont rapportées à M15 (17,6% des fiches de suivi renseignées), dans tous les cas pour instauration ou arrêt d'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A ou d'un inhibiteur de la pompe à protons. Sur ces 3 patients, la modification de traitement a eu lieu en valeur médiane 426 jours après l'initiation du traitement (Min. 377 jours ; Max. 486 jours). Enfin, une modification de posologie a été rapportée à M18 (10,0% des fiches de suivi renseignées à ce temps), pour réponse complète et début de décroissance de la cGVHD. Cette modification a eu lieu 551 jours après l'initiation du traitement.
- Cinquante-deux arrêts définitifs de traitement ont été rapportés pour les 128 patients exposés (40,6 %), dans la majorité des cas pour décès (N=14, 26,9% des cas d'arrêt définitif), pour progression de la maladie (N=12, 23,1% des cas d'arrêt définitif), pour

effet thérapeutique non satisfaisant (N=5, 9,6% des cas d'arrêt définitif), et à égale proportion pour survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (N=4, 7,7% des cas d'arrêt définitif) ou rechute de la maladie initiale (N=4, 7,7% des cas d'arrêt définitif).

c. Données d'efficacité

Tableau 9 : Évaluation des atteintes cliniques à M3 - Patients exposés avec au moins une fiche de suivi

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
Atteinte clinique : Buccale	Manquant	2	28
	NA	2 (40%)	53 (53%)
	Disparition	0 (0%)	5 (5%)
	Amélioration	2 (40%)	24 (24%)
	Stabilisation	1 (20%)	17 (17%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (1%)
Atteinte clinique : Cutanée	Manquant	2	28
	NA	1 (20%)	27 (27%)
	Disparition	2 (40%)	12 (12%)
	Amélioration	1 (20%)	38 (38%)
	Stabilisation	1 (20%)	17 (17%)
	Aggravation*	0 (0%)	6 (6%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale	Manquant	2	28
	NA	3 (60%)	75 (75%)
	Disparition	0 (0%)	4 (4%)
	Amélioration	1 (20%)	11 (11%)
	Stabilisation	1 (20%)	7 (7%)
	Aggravation*	0 (0%)	3 (3%)
Atteinte clinique : Génitale	Manquant	2	28
	NA	4 (80%)	81 (81%)
	Amélioration	0 (0%)	12 (12%)
	Stabilisation	1 (20%)	7 (7%)
Atteinte clinique : Hépatique	Manquant	2	28
	NA	2 (40%)	68 (68%)
	Disparition	0 (0%)	4 (4%)
	Amélioration	2 (40%)	12 (12%)
	Stabilisation	1 (20%)	13 (13%)
	Aggravation*	0 (0%)	3 (3%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique	Manquant	2	28
	NA	4 (80%)	76 (76%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
	Disparition	0 (0%)	1 (1%)
	Amélioration	0 (0%)	10 (10%)
	Stabilisation	1 (20%)	11 (11%)
	Aggravation*	0 (0%)	2 (2%)
Atteinte clinique : Oculaire	Manquant	2	28
	NA	2 (40%)	61 (61%)
	Disparition	0 (0%)	2 (2%)
	Amélioration	2 (40%)	18 (18%)
	Stabilisation	1 (20%)	15 (15%)
	Aggravation*	0 (0%)	4 (4%)
Atteinte clinique : Phanères	Manquant	2	28
	NA	4 (80%)	87 (87%)
	Disparition	0 (0%)	2 (2%)
	Amélioration	0 (0%)	6 (6%)
	Stabilisation	1 (20%)	4 (4%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (1%)
Atteinte clinique : Pulmonaire	Manquant	2	28
	NA	3 (60%)	58 (58%)
	Disparition	0 (0%)	3 (3%)
	Amélioration	1 (20%)	13 (13%)
	Stabilisation	1 (20%)	21 (21%)
	Aggravation*	0 (0%)	5 (5%)
Atteinte clinique : Autre	Manquant	7	113
	0	0 (0%)	2 (13.3%)
	ARTICULAIRE	0 (0%)	1 (6.7%)
	AUCUNE	0 (0%)	4 (26.7%)
	OEDEME DES EXTREMITES	0 (0%)	1 (6.7%)
	PAS	0 (0%)	2 (13.3%)
	RAS	0 (0%)	4 (26.7%)
	SERITE	0 (0%)	1 (6.7%)
Atteinte clinique : Autre (OEDEME DES EXTREMITES)	Manquant		
	Amélioration		1 (100%)
Atteinte clinique : Autre (ARTICULAIRE)	Manquant		
	Stabilisation		1 (100%)
Atteinte clinique : Autre (SERITE)	Manquant		
	Aggravation*		1 (100%)

Tableau 10 : Évaluation des atteintes cliniques à M6 - Patients exposés avec au moins une fiche de suivi

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
Atteinte clinique : Buccale	Manquant	7	73
	NA	0 (0%)	29 (52.7%)
	Disparition	0 (0%)	3 (5.5%)
	Amélioration	0 (0%)	15 (27.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	8 (14.5%)
Atteinte clinique : Cutanée	Manquant	7	72
	NA	0 (0%)	15 (26.8%)
	Disparition	0 (0%)	9 (16.1%)
	Amélioration	0 (0%)	17 (30.4%)
	Stabilisation	0 (0%)	15 (26.8%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale	Manquant	7	72
	NA	0 (0%)	41 (73.2%)
	Disparition	0 (0%)	5 (8.9%)
	Amélioration	0 (0%)	8 (14.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (3.6%)
Atteinte clinique : Génitale	Manquant	7	72
	NA	0 (0%)	44 (78.6%)
	Disparition	0 (0%)	2 (3.6%)
	Amélioration	0 (0%)	5 (8.9%)
	Stabilisation	0 (0%)	5 (8.9%)
Atteinte clinique : Hépatique	Manquant	7	72
	NA	0 (0%)	46 (82.1%)
	Disparition	0 (0%)	3 (5.4%)
	Amélioration	0 (0%)	6 (10.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (1.8%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique	Manquant	7	72
	NA	0 (0%)	43 (76.8%)
	Amélioration	0 (0%)	6 (10.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	7 (12.5%)
Atteinte clinique : Oculaire	Manquant	7	72
	NA	0 (0%)	31 (55.4%)
	Disparition	0 (0%)	3 (5.4%)
	Amélioration	0 (0%)	7 (12.5%)
	Stabilisation	0 (0%)	13 (23.2%)
	Aggravation*	0 (0%)	2 (3.6%)
Atteinte clinique : Phanères	Manquant	7	72
	NA	0 (0%)	48 (85.7%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
Atteinte clinique : Pulmonaire	Disparition	0 (0%)	1 (1.8%)
	Amélioration	0 (0%)	5 (8.9%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (3.6%)
	Manquant	7	72
	NA	0 (0%)	32 (57.1%)
	Aggravation*	0 (0%)	4 (7.1%)
Atteinte clinique : Autre	Manquant	7	121
	-	0 (0%)	1 (14.3%)
	0	0 (0%)	1 (14.3%)
	1	0 (0%)	1 (14.3%)
	AUCUNE	0 (0%)	1 (14.3%)
	CACHEXIE	0 (0%)	1 (14.3%)
	OEDEME DES EXTREMITES	0 (0%)	1 (14.3%)
	RAS	0 (0%)	1 (14.3%)
	Manquant		
Atteinte clinique : Autre (OEDEME DES EXTREMITES)	Disparition		1 (100%)
Atteinte clinique : Autre (CACHEXIE)	Aggravation*		1 (100%)

Tableau 11 : Évaluation des atteintes cliniques – M9 - Patients exposés avec au moins une fiche de suivi

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
Atteinte clinique : Buccale	Manquant	7	95
	NA	0 (0%)	11 (33.3%)
	Disparition	0 (0%)	7 (21.2%)
	Amélioration	0 (0%)	7 (21.2%)
	Stabilisation	0 (0%)	8 (24.2%)
	Manquant		
Atteinte clinique : Cutanée	Manquant	7	95
	NA	0 (0%)	7 (21.2%)
	Disparition	0 (0%)	4 (12.1%)
	Amélioration	0 (0%)	10 (30.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	11 (33.3%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (3%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale	Manquant	7	95
	NA	0 (0%)	25 (75.8%)
	Disparition	0 (0%)	3 (9.1%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (6.1%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (6.1%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (3%)
Atteinte clinique : Génitale	Manquant	7	96
	NA	0 (0%)	28 (87.5%)
	Disparition	0 (0%)	1 (3.1%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (6.3%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (3.1%)
Atteinte clinique : Hépatique	Manquant	7	96
	NA	0 (0%)	27 (84.4%)
	Disparition	0 (0%)	1 (3.1%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (6.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (6.3%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique	Manquant	7	95
	NA	0 (0%)	24 (72.7%)
	Amélioration	0 (0%)	3 (9.1%)
	Stabilisation	0 (0%)	5 (15.2%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (3%)
Atteinte clinique : Oculaire	Manquant	7	95
	NA	0 (0%)	21 (63.6%)
	Disparition	0 (0%)	1 (3%)
	Amélioration	0 (0%)	4 (12.1%)
	Stabilisation	0 (0%)	5 (15.2%)
	Aggravation*	0 (0%)	2 (6.1%)
Atteinte clinique : Phanères	Manquant	7	95
	NA	0 (0%)	30 (90.9%)
	Disparition	0 (0%)	1 (3%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (3%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (3%)
Atteinte clinique : Pulmonaire	Manquant	7	95
	NA	0 (0%)	15 (45.5%)
	Disparition	0 (0%)	2 (6.1%)
	Amélioration	0 (0%)	5 (15.2%)
	Stabilisation	0 (0%)	8 (24.2%)
	Aggravation*	0 (0%)	3 (9.1%)
Atteinte clinique : Autre	Manquant	7	123
	AUCUNE	0 (0%)	3 (60%)
	RAS	0 (0%)	2 (40%)

Tableau 12 : Évaluation des atteintes cliniques – M12 - Patients exposés avec au moins une fiche de suivi

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
Atteinte clinique : Buccale	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	10 (43.5%)
	Disparition	0 (0%)	4 (17.4%)
	Amélioration	0 (0%)	5 (21.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	4 (17.4%)
Atteinte clinique : Cutanée	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	7 (30.4%)
	Disparition	0 (0%)	4 (17.4%)
	Amélioration	0 (0%)	7 (30.4%)
	Stabilisation	0 (0%)	4 (17.4%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (4.3%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	20 (87%)
	Disparition	0 (0%)	1 (4.3%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (4.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (4.3%)
Atteinte clinique : Génitale	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	20 (87%)
	Disparition	0 (0%)	1 (4.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (4.3%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (4.3%)
Atteinte clinique : Hépatique	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	19 (82.6%)
	Disparition	0 (0%)	1 (4.3%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (4.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (4.3%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (4.3%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	17 (73.9%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (8.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	4 (17.4%)
Atteinte clinique : Oculaire	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	16 (69.6%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (8.7%)
	Stabilisation	0 (0%)	5 (21.7%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
Atteinte clinique : Phanères	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	22 (95.7%)
	Disparition	0 (0%)	1 (4.3%)
Atteinte clinique : Pulmonaire	Manquant	7	105
	NA	0 (0%)	17 (73.9%)
	Stabilisation	0 (0%)	4 (17.4%)
	Aggravation*	0 (0%)	2 (8.7%)
Atteinte clinique : Autre	Manquant	7	127
	AUCUNE	0 (0%)	1 (100%)

Tableau 13 : Évaluation des atteintes cliniques – M15 - Patients exposés avec au moins une fiche de suivi

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
Atteinte clinique : Buccale	Manquant	7	113
	NA	0 (0%)	9 (60%)
	Disparition	0 (0%)	2 (13.3%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (13.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (13.3%)
Atteinte clinique : Cutanée	Manquant	7	112
	NA	0 (0%)	5 (31.3%)
	Disparition	0 (0%)	2 (12.5%)
	Amélioration	0 (0%)	5 (31.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	3 (18.8%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (6.3%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale	Manquant	7	112
	NA	0 (0%)	14 (87.5%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (6.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (6.3%)
Atteinte clinique : Génitale	Manquant	7	112
	NA	0 (0%)	14 (87.5%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (12.5%)
Atteinte clinique : Hépatique	Manquant	7	112
	NA	0 (0%)	15 (93.8%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (6.3%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique	Manquant	7	112
	NA	0 (0%)	11 (68.8%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
	Disparition	0 (0%)	1 (6.3%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (12.5%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (6.3%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (6.3%)
Atteinte clinique : Oculaire	Manquant	7	112
	NA	0 (0%)	11 (68.8%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (12.5%)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (6.3%)
	Aggravation*	0 (0%)	2 (12.5%)
Atteinte clinique : Phanères	Manquant	7	112
	NA	0 (0%)	16 (100%)
Atteinte clinique : Pulmonaire	Manquant	7	112
	NA	0 (0%)	10 (62.5%)
	Disparition	0 (0%)	1 (6.3%)
	Stabilisation	0 (0%)	4 (25%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (6.3%)
Atteinte clinique : Autre	Manquant	7	126
	AUCUNE	0 (0%)	1 (50%)
	RAS	0 (0%)	1 (50%)

Tableau 14 : Évaluation des atteintes cliniques – M18 - Patients exposés avec au moins une fiche de suivi

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
Atteinte clinique : Buccale	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	5 (50%)
	Disparition	0 (0%)	3 (30%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (20%)
Atteinte clinique : Cutanée	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	3 (30%)
	Disparition	0 (0%)	1 (10%)
	Amélioration	0 (0%)	4 (40%)
	Stabilisation	0 (0%)	2 (20%)
Atteinte clinique : Gastro-intestinale	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	10 (100%)
Atteinte clinique : Génitale	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	9 (90%)

Variables		Période de référence : 26/09/2025 - 25/03/2026 (N=7)	Données cumulées (N=128)
	Stabilisation	0 (0%)	1 (10%)
Atteinte clinique : Hépatique	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	10 (100%)
Atteinte clinique : Musculosquelettique	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	8 (80%)
	Amélioration	0 (0%)	2 (20%)
Atteinte clinique : Oculaire	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	6 (60%)
	Amélioration	0 (0%)	3 (30%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (10%)
Atteinte clinique : Phanères	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	10 (100%)
Atteinte clinique : Pulmonaire	Manquant	7	118
	NA	0 (0%)	7 (70%)
	Disparition	0 (0%)	1 (10%)
	Amélioration	0 (0%)	1 (10%)
	Aggravation*	0 (0%)	1 (10%)
Atteinte clinique : Autre	Manquant	7	127
	XX	0 (0%)	1 (100%)

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 l'état mental ainsi que l'état émotionnel.

Peu de données de qualité de vie sont disponibles à 9, 12, 15 et 18 mois avec respectivement 17 questionnaires (13,3 % de la population exposée), 6 questionnaires, 7 questionnaires et 6 questionnaires.

Les données à 3 mois (jusqu'à 54 questionnaires remplis soit 42,2 % de la population exposée) indiquent une plus large proportion de symptômes reportés comme absents sur la plupart des questions (entre 50,9% et 94,1% des réponses reçues) sauf pour les symptômes relatifs à l'essoufflement en activité, la perte d'énergie ou le besoin de sommeil ou encore la sécheresse oculaire, qui sont encore reportés comme étant de niveau modéré, intense, voire très intense dans au moins 35% des réponses. Outre ces symptômes, on note aussi que la sécheresse oculaire et la nécessité d'utiliser fréquemment des gouttes oculaires sont des symptômes rapportés régulièrement comme très intense (8% et 13,5% des questionnaires remplis respectivement).

Les données à 6 mois (32 questionnaires soit 25,0% de la population exposée) indiquent une proportion majoritairement élevée de symptômes rapportés comme absents dans la plupart des dimensions évaluées (entre 56,3 % et 96,8 % des réponses reçues) sauf pour les symptômes relatifs à l'épaississement et au durcissement de la peau, à l'essoufflement à l'effort, à la perte d'énergie et au besoin accru de sommeil, qui restent encore reportés comme étant de niveau modéré à très intense dans environ 20 % à 34,5 % des réponses. La gêne oculaire est aussi plus largement rapportée comme étant présente sur ces questionnaires à 6 mois.

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 2025 à la date du cut-off de ce rapport, le 25 Mars 2026, ainsi que sur la période cumulée du 26 Septembre 2023 au 25 Mars 2026.

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 :

- 11 follow-up de cas ont été reçus (dont 4 cas initialement non valides, devenus valides sur la période de ce rapport)
 - o 4 concernant des cas de situations particulières (SP) sans effet indésirable (dont 3 non significatifs non décrits dans le rapport)
 - o 4 concernant des cas non reliés
 - o 3 concernant des cas reliés
- 11 cas initiaux ont été reçus.

Tableau 15 : 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	19	19
Nombre de cas PV reliés ¹	7	7
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation causale)	13	13
Dont nombre de cas PV graves reliés ¹	5	5
Nombre de décès (quelle que soit la relation causale)	6	6
Dont nombre de décès reliés	1	1

Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ²	4	4
--	---	---

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

¹ Un cas PV relié correspond à un cas PV comportant au moins un EI considéré comme relié au traitement par le notificateur ainsi que par mesure conservatoire, les EI pour lesquels la causalité n'a pas été renseignée ou bien était non évaluable ou non applicable. Les cas de situations particulières sans effet indésirable (relié) ne sont pas comptabilisés. 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 16**.

Tableau 16 : 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 = 7)	Inattendus (N = 8)	Attendus (N = 1)	Inattendus (N = 1)	Attendus (N = 8)	Inattendus (N = 9)
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	1	0	0	1	1
Aplasie de la moelle osseuse fébrile	0	1	0	0	0	1
Neutropénie	1	0	0	0	1	0
Affections congénitales, familiales et génétiques	0	1	0	0	0	1
Aplasie congénitale	0	1	0	0	0	1
Affections gastro-intestinales	0	1	1	0	1	1
Colite neutropénique	0	1	0	0	0	1
Vomissement	0	0	1	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	0	0	1	0	1
Progression de la maladie	0	0	0	1	0	1
Infections et infestations	5	0	0	0	5	0
Infection à Escherichia	1	0	0	0	1	0
Infection	1	0	0	0	1	0
Infection à Klebsiella	1	0	0	0	1	0
Salmonellose	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 = 7)	Inattendus (N = 8)	Attendus (N = 1)	Inattendus (N = 1)	Attendus (N = 8)	Inattendus (N = 9)
Sepsis	1	0	0	0	1	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	0	4	0	0	0	4
Carcinome basocellulaire	0	1	0	0	0	1
Mélanome malin	0	1	0	0	0	1
Cancer de la peau	0	1	0	0	0	1
Cancer épidermoïde	0	1	0	0	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	1	0	0	0	1	0
Insuffisance rénale	1	0	0	0	1	0
Actes médicaux et chirurgicaux	0	1	0	0	0	1
Hospitalisation	0	1	0	0	0	1
Total général	7	8	1	1	8	9

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.

Sur la période couverte par ce rapport, 6 EIs rapportés ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement dans 4 cas :

- Le 1^{er} cas concerne un homme d'environ 60 ans ayant présenté une insuffisance rénale sévère, puis une neutropénie et un sepsis à une date inconnue ayant entraîné l'arrêt du traitement. Le patient a également présenté une aplasie médullaire fébrile 3 jours après l'arrêt du traitement. Le patient a été pris en charge en soins intensifs pour l'ensemble des événements rapportés et reçu des traitements correcteurs. Selon les dernières informations disponibles, l'aplasie fébrile, la neutropénie et l'insuffisance rénale se sont résolues. Le patient recevait en traitement concomitant au moment de la survenue des effets indésirables du valaciclovir et du Bactrim® qui a également été arrêté le 18 février 2025 pour suspicion de toxicité médullaire. A noter, à une date inconnue avant l'arrêt du traitement, la posologie a été réduite à 200mg/j malgré la présence d'un inducteur du CYP3A et d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) parmi ses traitements concomitants (schéma d'administration du produit non approprié).
- Le 2^{ème} cas concerne un adolescent de 15 ans ayant présenté une aplasie 17 jours après le début du traitement résultant en un arrêt définitif du traitement 11 jours après la survenue de l'effet indésirable. L'événement s'est résolu à une date inconnue. Le patient avait reçu précédemment 5 lignes de traitement pour sa GVHD chronique (corticoïdes en 1^{ère} ligne, ruxolitinib en 2^{ème} ligne, photophérèse en 3^{ème} ligne, bolus de corticoïdes en 4^{ème} ligne et méthotrexate en 5^{ème} ligne). La causalité est non rapportée selon le notificateur.
- Le 3^{ème} cas concerne un homme de 22 ans ayant présenté des vomissements très fréquents environ 1 mois après le début du traitement et ayant arrêté définitivement le traitement pour cette raison. Selon les dernières informations disponibles, l'événement s'est résolu le jour de l'arrêt du traitement.
- Le 4^{ème} cas concerne un homme de 23 ans ayant présenté une progression de la maladie et une inefficacité du médicament ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement environ 4 mois après le début du traitement. Le patient était traité pour une GVHD chronique modérée et il avait précédemment reçu des corticoïdes et du ruxolitinib.

Sur la période couverte par ce rapport, 4 EIs rapportés ont été à l'origine d'une réduction de dose dans 1 cas :

- Ce cas est un follow-up de cas et concerne un homme de 63 ans ayant présenté de multiples carcinomes cutanés, un cancer épidermoïde du vertex, un carcinome basocellulaire ulcéré de l'occiput et un mélanome extensif au niveau du dos ayant nécessité une réduction de la posologie à 200mg un jour sur deux (utilisation non

conforme au document de référence). Les carcinomes cutanés étaient en cours de résolution selon les dernières informations disponibles. Parmi ses comorbidités, le patient présentait un carcinome du cuir chevelu à l'initiation du traitement et avait des antécédents de carcinome basocellulaire, de kératoses actiniques et de leucémie myéloïde aiguë. Le patient avait précédemment reçu pour sa GVHD des corticoïdes en 1ère ligne, du ruxolitinib en 2ème ligne et du méthotrexate en 3ème ligne.

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

Sur la période de référence couverte par ce rapport, 6 cas ont été rapportés avec évolution fatale :

- Un cas a été considéré comme relié au traitement par REZUROCK®
 - Ce cas concerne un homme de 19 ans ayant présenté une infection et une colite neutropénique à *Escherichia*, à *Salmonella* non-Typhi et à *Klebsiella pneumoniae* au cours d'un traitement par REZUROCK® initié à une posologie de 200mg 2 fois par jour puis réduit à 200mg/j devant l'arrêt d'un IPP ou d'un inducteur puissant du CYP3A4. La date de survenue des événements n'était pas connue, la colite neutropénique a été traitée par méropénème et teicoplanine en juillet 2025. Un traitement immunosuppresseur par Cortancyl® a été initié en octobre 2024. Le patient est décédé d'une infection en septembre 2025 sans information supplémentaire et sans lien rapporté avec les autres événements infectieux dont l'évolution était inconnue. Le patient présentait parmi ses comorbidités avant l'initiation du traitement, des infections à répétition sur voie centrale.
- 5 cas ont été évalués comme non reliés au traitement par REZUROCK®
 - Le 1^{er} cas concerne une femme de 44 ans ayant présenté une pneumonie à pneumocoque, une infection à rhinovirus, une insuffisance respiratoire aiguë et un arrêt cardiorespiratoire 5 mois 18 jours après l'initiation d'un traitement par REZUROCK® pour une GVHD chronique pulmonaire. L'ensemble des événements a entraîné le décès du patient et a été évalué comme non relié au traitement par REZUROCK® mais comme relié à l'aggravation de la GVHD avec une surinfection.
 - Le 2^{ème} cas concerne une femme de 67 ans ayant présenté une progression de sa GVHD chronique ayant conduit à son décès. Le traitement a été arrêté 16 jours après son initiation et la patiente est décédée 5 jours après l'arrêt. Le notificateur a considéré la progression de la maladie comme non reliée au traitement par REZUROCK®.
 - Le 3^{ème} cas concerne un homme de 61 ans ayant développé une infection ayant conduit à son décès 2 mois et 23 jours après le début du traitement. Le

notificateur a considéré l'infection comme non reliée au traitement par REZUROCK®.

- Le 4^{ème} cas concerne un homme d'environ 68 ans ayant présenté une progression de sa GVHD chronique ayant conduit à son décès au cours d'un traitement par REZUROCK® pour une GVHD chronique sévère. Un traitement par ruxolitinib avait été introduit en septembre 2025 et une aggravation pulmonaire de la GVHD avait été constatée en novembre 2025. Le patient est décédé le 8 décembre 2025 du fait de cette progression qui a été considérée comme non reliée au traitement par REZUROCK® par le notificateur.
- Le dernier cas concerne un homme de 60 ans ayant présenté un ostéosarcome ostéoblastique et une aggravation de son état de santé au cours d'un traitement par REZUROCK®. A une date inconnue en 2025 le patient a présenté une aggravation de son état de santé. Le 14 novembre 2025, un diagnostic de d'ostéosarcome ostéoblastique a été posé pour ce patient et a conduit à son décès le 2 février 2026. L'ostéosarcome a été considéré comme non relié au traitement par REZUROCK® par le notificateur.

Sur la période de référence couverte par ce rapport, aucun cas avec 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, 10 situations particulières ont été rapportées (dans 9 cas différents) avec :

- 4 situations d'« Utilisation non conforme au document de référence »
- 2 situations d'« Inefficacité médicamenteuse »
- 3 situations de « Schéma d'administration du produit non approprié »
- 1 situation de « Répondeur partiel à la thérapie »

Parmi ces 9 cas :

- 4 cas non graves décrivaient des situations particulières sans événements ou effets indésirables associés dont 1 FU reçu sur la période
- 4 cas graves décrivaient des situations particulières avec événements ou effets indésirables associés dont 3 FU reçus sur la période

- 1 cas non grave décrivait des situations particulières avec évènements ou effets indésirables associés

Données sur la période cumulée (du 26 septembre 2023 au 25 mars 2026)

Informations générales

Tableau 17 : Nombre de cas PV rapportés dans l'AC sur la période cumulée

	Nombre total de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV total	73	73
Nombre de cas PV reliés ¹	29	29
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation causale)	39	39
Dont nombre de cas PV graves reliés ¹	23	23
Nombre de décès (quelle que soit la relation causale)	19	19
Dont nombre de décès reliés	8	8
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ²	13	13

¹ Un cas PV relié correspond à un cas PV comportant au moins un EI considéré comme relié au traitement par le notificateur ainsi que par mesure conservatoire, les EI pour lesquels la causalité n'a pas été renseignée ou bien était non évaluable ou non applicable. Les cas de situations particulières sans effet indésirable (relié) ne sont pas comptabilisés. 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 18**.

Tableau 18 : 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	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Actes médicaux et chirurgicaux		3			0	3
Hospitalisation		2			0	2
Traitement analgésique		1			0	1
Affections cardiaques		2			0	2
Choc cardiogénique		1			0	1
Fibrillation auriculaire		1			0	1
Affections congénitales, familiales et génétiques		1			0	1
Aplasie congénitale		1			0	1
Affections du rein et des voies urinaires	2				2	0
Insuffisance rénale	2				2	0
Affections du système immunitaire		1			0	1
Maladie du greffon contre l'hôte chronique		1			0	1
Affections du système nerveux			1	3	1	3
Céphalée			1		1	0
Sensation vertigineuse				2	0	2
Somnolence				1	0	1
Affections gastro-intestinales	2	4	3		5	4
Colite neutropénique		1			0	1
Diarrhée	1		1		2	0
Hémorragie gastro-intestinale		2			0	2
Trouble gastro-intestinal			1		1	0
Ulcère gastrique		1			0	1
Vomissement	1		1		2	0

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT MedDRA	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	1			1	1
Aplasie de la moelle osseuse fébrile		1			0	1
Neutropénie	1				1	0
Affections hépatobiliaires	1	1			1	1
Cytolyse hépatique		1			0	1
Hépatotoxicité	1				1	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2				2	0
Arthralgie	2				2	0
Affections psychiatriques		1			0	1
Insomnie		1			0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		5	2	1	2	6
Bronchiolite oblitérante		1			0	1
Dyspnée			2		2	0
Hémoptysie				1	0	1
Insuffisance respiratoire		1			0	1
Pneumomédiastin		1			0	1
Syndrome de détresse respiratoire aiguë		1			0	1
Trouble pulmonaire		1			0	1
Affections vasculaires		1	2		2	1
Embolie		1			0	1
Hypertension			2		2	0
Caractéristiques socio-environnementales				1	0	1

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT MedDRA	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Perte de l'indépendance dans les activités quotidiennes				1	0	1
Infections et infestations	8		1		9	0
COVID-19	1				1	0
Infection	3		1		4	0
Infection à Escherichia	1				1	0
Infection à Klebsiella	1				1	0
Salmonellose	1				1	0
Sepsis	1				1	0
Investigations	1	1			1	1
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1				1	0
Poids diminué		1			0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	1			1	1
Diminution de l'appétit	1				1	0
Hypertriglycémie		1			0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	5	2	5	4	10
Affection aggravée		1			0	1
Asthénie	2		2		4	0
Détérioration générale de l'état de santé				1	0	1
Douleur				1	0	1
Intolérance médicamenteuse				1	0	1
Progression de la maladie		4		2	0	6
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		8			0	8

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT MedDRA	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Cancer de la peau		1			0	1
Cancer épidermoïde		2			0	2
Carcinome basocellulaire		2			0	2
Carcinome épidermoïde cutané		1			0	1
Mélanome malin		2			0	2
Total général	20	35	11	10	31	45

Sur la période cumulée :

- 1 EI rapporté a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement dans un cas,
- 31 EIs ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement dans 13 cas,
- 15 EIs ont été à l'origine d'une réduction de dose dans 3 cas,
- 19 cas ont été rapportés avec évolution fatale : 8 cas ont été considérés comme reliés au traitement et 11 cas comportaient des événements indésirables rapportés comme non reliés au traitement,
- 1 cas comportait des effets indésirables 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.

Situations particulières avec ou sans EI

Sur la période cumulée, 44 situations particulières ont été rapportées dans 40 cas :

- 10 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,
- 12 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,
- 9 cas décrivaient une inefficacité médicamenteuse dans la prise en charge par REZUROCK® d'une GVHD chronique,
- 4 cas décrivaient des administrations de REZUROCK® à 200mg 2 fois par jour alors que les patients n'étaient pas traités en parallèle par un inhibiteur de la pompe à protons ou un inducteur du CYP3A,
- 4 cas décrivaient une administration de REZUROCK® à 200mg un jour sur 2,
- 2 cas décrivaient des prescriptions de REZUROCK® alors que les patients avaient un poids < 40 kg,
- 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,
- 1 cas décrivait une transmission présumée d'agent infectieux chez une patiente ayant présenté de multiples complications infectieuses au cours d'un traitement par REZUROCK®. Ce critère de gravité avait été coché par le médecin sur un formulaire de déclaration d'effet indésirable.

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 cinquième rapport de synthèse.

3- Conclusion

Une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) protocolisée a été mise 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 comprenant des corticoïdes systémiques et ruxolitinib, sauf en cas de non-éligibilité à ces traitements. Auparavant REZUROCK® était utilisé dans un contexte d'AC non protocolisé depuis le 13 mars 2022.

REZUROCK® a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle le 24 mars 2026 pour le traitement des patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) lorsque les autres options de traitement n'apportent qu'un bénéfice clinique limité, ne sont pas appropriées, ou ont été épuisées.

Ce cinquième rapport de synthèse de l'AAC REZUROCK® couvre les données collectées selon le PUT-SP pour les patients inclus dans l'AAC sur la période de référence du 26 septembre 2025 au 25 mars 2026 ainsi que sur la période cumulée du 26 septembre 2023 au 25 mars 2026.

Au cours de la période de référence, 61 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 53 patients ont été inclus dans l'AAC conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP. 5 demandes ont été annulées car elles concernaient des doublons de patients (n = 4) ou parce que le patient avait été créé par erreur par le centre (n = 1). 3 demandes étaient en cours au moment du cut-off des données pour la préparation de ce rapport périodique.

Sur la période cumulée depuis le début de l'ACC protocolisé, 292 demandes d'AC ont été reçues et 269 patients ont été inclus dans l'ACC conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP.

Parmi ces 292 demandes :

- 19 demandes ont été annulées car :
 - o elles concernaient des doublons de patients (n=10),
 - o le patient avait été créé par erreur par le centre (n=2),
 - o le patient était décédé avant la finalisation de la demande (n=4) ,
 - o les autorisations ANSM avaient été accordées avant le 26 septembre 2023 (date de protocolisation de l'AAC) (n=3).
- 3 étaient en cours d'instruction (n=3) à la date du cut-off réalisé pour la rédaction de ce rapport,
- 1 demande a été refusée en raison du non-respect des critères d'éligibilité (n=1).

Au cours de la période de référence, l'âge moyen des 53 patients inclus était de 52,2 ans ± 16,4. Les patients étaient en majorité âgés de 18 ans et plus (98,1%). La répartition des sexes masculin et féminin était équilibrée (49,1% et 50,9% respectivement). Les patients présentaient en moyenne un poids de 71,61 kg ± 22,62.

Sur la période cumulée, l'âge moyen des 269 patients inclus était de 52,5 ans ± 16,6. Les patients étaient en majorité âgés de 18 ans et plus (95,5%) et étaient de sexe masculin (61,3 %). Ils présentaient en moyenne un poids de 70,39 kg ± 17,44.

Les données sur la période de référence sont cohérentes avec les données cumulées, à l'exception de la répartition sexe masculin/féminin, équilibrée sur la période mais restant majoritairement masculine sur les données cumulées.

Au cours de la période de référence, pour les 53 patients inclus dans l'AAC, 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 7 d'entre eux (13,2%). La durée moyenne de suivi de ces patients est 2,36 mois $\pm$ 1,07.

Sur la période cumulée depuis le début de l'AAC protocolisée, parmi les 269 patients inclus, 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 128 d'entre eux (47,6%). Ces 128 patients ont été considérés comme exposés au traitement. La durée moyenne de suivi de ces patients exposés depuis la date de la demande d'AAC était de 6,84 mois $\pm$ 5,16.

Sur la période cumulée, les données de suivi commencent à s'enrichir à 3 et 6 mois, mais compte-tenu du faible nombre de fiches d'arrêt collectées, les résultats d'efficacité et de qualité de vie ne peuvent pas encore être interprétés 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, 19 cas PV ont été rapportés dont 4 cas avec uniquement des situations particulières et 7 cas avec des effets indésirables (17 Els au total) et des situations particulières (dans 4 cas).

Parmi les 7 cas décrivant des Els, 5 étaient graves. 6 cas ont été rapportés avec évolution fatale et 1 seul a été évalué comme relié au traitement par REZUROCK®. Aucun cas de mise en jeu du pronostic vital n'a été décrit.

Parmi les 17 Els rapportés, 6 Els dans 4 cas PV ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement. 4 Els ont été à l'origine d'une réduction de dose de REZUROCK® mais aucun EI n'a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement.

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, 73 cas PV ont été rapportés dont 40 cas avec des situations particulières et 29 cas avec des effets indésirables (76 Els au total). Parmi les 29 cas décrivant des Els, 23 d'entre eux étaient graves. 19 cas ont été rapportés avec évolution fatale : 8 cas ont été évalués comme reliés au traitement et 11 cas ont été évalués comme non reliés au traitement. Un cas comportait des effets indésirables ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Parmi les 76 Els rapportés, 1 a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement, 15 (dans 3 cas PV) ont été à l'origine d'une réduction de dose de REZUROCK® et 31 (dans 13 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.