

Décision n°2022.0297/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZOKINVY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 septembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ZOKINVY ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire INTSEL CHIMOS pour la spécialité ZOKINVY reçue le 6 mai 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressée les 20 et 27 juin et 28 juillet 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 27 juin et 1^{er} août 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 août 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 août 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ZOKINVY, dans l'indication « traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathies progéroïdes présentant une mutation LMNA inactivatrice hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine ou une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire INTSEL CHIMOS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique dans le mois suivant l'octroi de son autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le syndrome de Hutchinson-Gilford est une maladie rare, multisystémique et fatale caractérisée par un vieillissement prématuré débutant au cours de l'enfance. L'incidence du syndrome de Hutchinson-Gilford est d'environ 1 sur 4 millions de naissances avec une prévalence de 1 sur 20 millions d'individus vivants. Le syndrome de Hutchinson-Gilford se manifeste par un retard de croissance staturo-pondérale, une dysmorphie faciale, des signes dermatologiques distincts, des contractures articulaires, une dysplasie squelettique, des anomalies dentaires, une surdité de transmission à basse fréquence et une athérosclérose progressive prématurée. La progérine est particulièrement toxique pour les cellules musculaires lisses vasculaires et entraîne une athérosclérose accélérée caractéristique et dont les complications cardiovasculaires conduisent au décès précoce des patients, en moyenne à l'âge de 14,5 ans.

- Il n'existe pas de traitement approprié puisqu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ZOKINVY.
- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car son efficacité est suggérée sur la survie globale dans une comparaison indirecte post-hoc versus une cohorte historique. L'ensemble des données disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance. Il peut s'agir d'une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Ce médicament peut combler un besoin médical non couvert. Le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

ZOKINVY 50 mg, gélule

Flacon de 30 gélules

ZOKINVY 75 mg, gélule

Flacon de 30 gélules

du laboratoire INTSEL CHIMOS

dans l'indication « traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 septembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Ionafarnib
ZOKINVY 50 mg et 75 mg,
gélule**

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022

1

- Maladie rare
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- Le traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indications	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	6
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	6
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6
5. Conclusions de la Commission	13
6. Recommandation de la Commission	13
7. Informations administratives et réglementaires	14

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de ZOKINVY, gélule (lonafarnib) dans le « *traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le lonafarnib est un inhibiteur puissant et spécifique de la farnésyl-transférase ; il bloque la farnésylation de la progérine à l'origine de la physiopathologie de la maladie.

ZOKINVY (lonafarnib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) sous circonstances exceptionnelles dans ces indications le 18 juillet 2022.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

ZOKINVY (lonafarnib) a été désigné comme médicament orphelin le 12 septembre 2018 dans le traitement du syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria).

Une ATU de cohorte a été octroyée le 29 juin 2021. Deux patients parmi les 3 patients connus en France bénéficient à ce jour d'un traitement par ZOKINVY (lonafarnib) dans ce cadre (cf paragraphe 4.5.2.3).

2. Indications

→ Indications concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

ZOKINVY (lonafarnib) est indiqué pour le traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints d'un syndrome progéroïde confirmé ou de syndromes métaboliques génétiques rares.

Posologie

Dose initiale

Pour toutes les indications, la dose initiale recommandée est de 115 mg/m² deux fois par jour. Pour l'administration du médicament, la formule de Dubois a été utilisée dans les essais cliniques et doit être utilisée pour calculer la surface corporelle. Les doses quotidiennes totales doivent toutes être arrondies au palier de 25 mg le plus proche et divisées en deux doses égales ou presque égales (voir Tableau 1 du RCP). Les doses doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle (matin et soir).

[...]

Dose d'entretien

Après 4 mois de traitement avec une dose initiale de 115 mg/m² deux fois par jour, la dose doit être augmentée à la dose d'entretien de 150 mg/m² deux fois par jour (matin et soir). Les doses

quotidiennes totales doivent toutes être arrondies au palier de 25 mg le plus proche et divisées en deux doses égales ou presque égales (voir Tableau 2 du RCP). »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ZOKINVY (lonafarnib) dans les indications concernées.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le syndrome de Hutchinson-Gilford (SPHG ou progéria) est une maladie rare, multisystémique et fatale caractérisée par un vieillissement prématuré débutant au cours de l'enfance.

Le syndrome de Hutchinson-Gilford classique est généralement causé par une mutation autosomique dominante sporadique. La mutation bi-allélique entraîne une accumulation de progérine responsable des manifestations cliniques de la maladie¹. La progérine ne peut pas subir toutes les étapes physiologiques de traitement post-traductionnel conduisant à la lamine A mature et s'accumule dans les noyaux cellulaires dans un état de farnésylation permanent.

Le syndrome de Hutchinson-Gilford non classique suit un schéma d'hérédité autosomique récessif.

Le syndrome de Hutchinson-Gilford se manifeste par un retard de croissance staturo-pondérale, une dysmorphie faciale, des signes dermatologiques distincts (alopécie généralisée, peau d'aspect âgé, peau sclérosée et creusée au niveau de l'abdomen et des extrémités, système vasculaire cutané proéminent, dépigmentation, hypoplasie unguéale et perte de graisse sous-cutanée), des contractures articulaires, une dysplasie squelettique, des anomalies dentaires, une surdité de transmission à basse fréquence et une athérosclérose progressive prématurée^{2,3}. La progérine est particulièrement toxique pour les cellules musculaires lisses vasculaires et entraîne une athérosclérose accélérée caractéristique et dont les complications cardiovasculaires conduisent au décès précoce des patients, en moyenne à l'âge de 14,5 ans^{4,5}.

Les laminopathies progéroïdes, sont causées par des mutations du *LMNA* ou des protéines affectant la voie post-traductionnelle du *LMNA*, comme le site de clivage de *ZMPSTE24*, aboutissant à des protéines de type progérine⁶. Ces maladies ont des caractéristiques cliniques communes avec le syndrome de Hutchinson-Gilford, notamment une maladie cardiovasculaire grave ; mais sont plus rares.

¹ Kieran MW, Packer RJ, Onar A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the oral farnesyltransferase inhibitor lonafarnib administered twice daily to pediatric patients with advanced central nervous system tumors using a modified continuous reassessment method: A Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3137–3143.

² Merideth, M. A., Gordon, L. B., Clauss, S., Sachdev, V., Smith, A. C., Perry, M. B., Introne, W. J. (2008). Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N Engl J Med*, 358(6), 592-604. doi: 10.1056/NEJMoa0706898.

³ Gordon CM, Cleveland RH, Baltrusaitis K, et al. Extraskelétal Calcifications in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Bone.* 2019; 125: 103-111.

⁴ Gordon LB, Shappell H, Massaro J, et al. Association of lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA.* 2018 ; 219(16):1687-1695.

⁵ Hennekam, R. C. (2006). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A*, 140(23), 2603-2624. doi: 10.1002/ajmg.a.31346.

⁶ Gordon CM, Cleveland RH, Baltrusaitis K, et al. Extraskelétal Calcifications in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Bone.* 2019; 125: 103-111.

L'incidence du syndrome de Hutchinson-Gilford est d'environ 1 sur 4 millions de naissances **Erreur ! Signet non défini.** avec une prévalence de 1 sur 20 millions d'individus vivants **Erreur ! Signet non défini.** Il s'agit de maladies ultra rares avec au 1^{er} janvier 2022, dans le monde, 132 enfants et jeunes adultes atteints de SPHG et 64 enfants atteints de laminopathies progéroïdes identifiés⁷. En Europe, 25 cas sont connus, dont 3 cas en France⁸.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Il n'a pas été identifié de recommandation de prise en charge décrivant une stratégie thérapeutique reconnue.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

4.2.2.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathies progéroïdes présentant une mutation *LMNA* inactivatrice hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine ou une mutation *ZMPSTE24* homozygote ou hétérozygote.

Les mesures thérapeutiques pour le traitement des enfants atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathies progéroïdes sont principalement dirigées contre les manifestations de la maladie, notamment pour limiter les complications cardiovasculaires⁹. Plusieurs molécules sont utilisées de façon empirique pour limiter les conséquences de l'athérosclérose : aspirine à faible dose, statines, antihypertenseurs, anticoagulants.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les enfants sont soumis à un régime alimentaire faible en matières grasses.

Des soins de support, tels que kinésithérapie, ergothérapie, prothèses auditives, lubrification oculaire, extraction dentaire, sont mis en place.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ZOKINVY (lonafarnib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

⁷ Progeria Research Foundation. <https://www.progeriaresearch.org/meet-the-kids/>

⁸ INSERM. Progéria (syndrome de Hutchinson-Gilford) Comprendre la maladie rarissime des "enfants-vieillards". <https://www.inserm.fr/dossier/progeria-syndrome-hutchinson-gilford/>

⁹ Fondation pour la recherche médicale. Quels traitements de la progéria ? <https://www.frn.org/recherches-maladies-rares/progeria/focus-progeria#traitements>

4.2.3 Traitements appropriés

Dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ZOKINVY (lonafarnib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, il n'existe pas de traitement approprié.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

ZOKINVY (lonafarnib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

ZOKINVY (lonafarnib) est un agent modificateur de la maladie qui inhibe la farnésyl-transférase. En empêchant la farnésylation, il réduit l'accumulation de progérine défectueuse ou de protéines de type progérine dans la membrane nucléaire interne de la cellule, afin de permettre le maintien de l'intégrité des cellules et un fonctionnement cellulaire normal. ZOKINVY (lonafarnib) s'administre par voie orale. Ainsi, ZOKINVY (lonafarnib) représente une nouvelle modalité de prise en charge de maladies pour lesquelles le besoin médical est non couvert.

4.5.2 Données disponibles

La demande d'accès précoce post-AMM du laboratoire repose principalement sur les résultats issus de :

- Deux études cliniques de phase 2, ouvertes, monobras réalisées chez des enfants atteints de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde :
- L'étude 07-01-007¹⁰ réalisée chez 28 enfants âgés de 3 ans et plus (cohorte ProLon1) dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet sur la prise de poids **du lonafarnib en monothérapie** à 24 mois, avec une durée maximale de traitement de 30 mois.
- L'étude 09-02-0298¹¹ :

¹⁰ Gordon LB, et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 9;109(41):16666-71

¹¹ Gordon LB, et al. Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Circulation. 2016 Jul 12;134(2):114-25.

- Dans une première phase, l'objectif principal était d'évaluer l'effet **du lonafarnib en association en trithérapie** avec la pravastatine et l'acide zolédronique, sur la prise de poids et la densité de l'adventice de l'artère carotidienne jusqu'à 60 mois. Cette étude a inclus 47 enfants âgés de 1 an et plus (dont 26 patients issus de l'étude ProLon1 et 21 patients naïfs de traitement). Au vu des résultats à la visite de suivi de la période 40 à 52 mois, aucun bénéfice supplémentaire de la trithérapie n'a été observé par rapport aux résultats observés avec la monothérapie par lonafarnib dans l'étude 07-01-007. En conséquence, le traitement par la pravastatine et l'acide zolédronique a été interrompu et les patients avaient la possibilité d'entrer dans une phase d'extension de traitement en monothérapie par lonafarnib. L'utilisation du lonafarnib en trithérapie ne correspondant pas aux recommandations de l'AMM, les données issues de cette première partie de l'étude en trithérapie ne sont pas décrites dans le présent avis.
- L'objectif principal de la seconde phase était d'évaluer l'effet sur la prise de poids **du lonafarnib en monothérapie** jusqu'à 36 mois chez 71 patients dont 36 patients issus de la première phase de traitement en trithérapie et 35 patients nouvellement inclus (cohorte ProLon2).
- Une comparaison indirecte post-hoc avec une cohorte historique¹² (étude considérée comme pivot par l'EMA) dont l'objectif principal était de comparer la mortalité toutes causes confondues chez 62 patients traités par **lonafarnib en monothérapie** issus des cohortes ProLon1 et ProLon2 par rapport à une cohorte historique de 81 patients contemporains (date de naissance ≥ 1991) naïfs de traitement par lonafarnib, atteints de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde.

Le schéma du flux des patients inclus dans les différentes études cliniques est présenté dans la figure 1 ci-dessous.

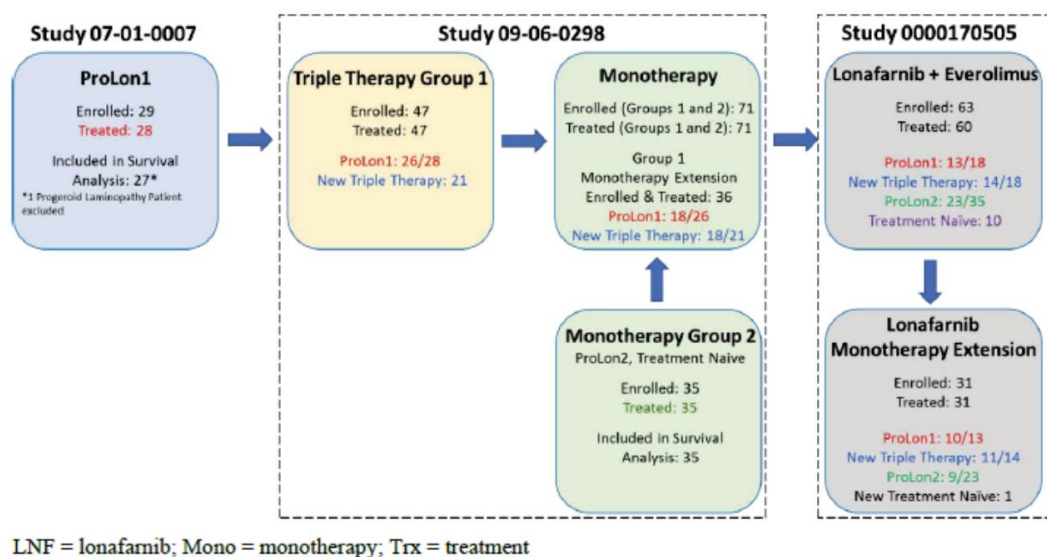


Figure 1 : Schéma du flux des patients inclus dans les différentes études cliniques du lonafarnib

4.5.2.1 Efficacité

Dans l'étude 07-01-007 (cohorte ProLon1), 28 enfants (âge ≥ 3 ans) ont été traités par lonafarnib en monothérapie à la posologie de l'AMM sur une durée maximale de 30 mois (Population ITT). Ils avaient 7,5 ans d'âge médian [min 3 – max 16 ans] au début du traitement et étaient en majorité de sexe

¹² Gordon LB, et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. JAMA. 2018 Apr 24;319(16):1687-1695

féminin (60,7%). 26 patients avaient un diagnostic de progeria dite classique et 2 patients avaient un variant de LMNA.

Le critère de jugement principal était la proportion de patient ayant eu une augmentation d'au moins 50 % du taux annuel de prise de poids par rapport au taux documenté au début de l'étude évalué par les investigateurs, dans la population ITT¹³. Au bout de 24 mois de traitement, 11 patients (39,3%) avaient une augmentation significative du poids, 16 patients avaient des taux stables et 1 patient avait une diminution du taux annuel du poids \geq 50%. Le taux annuel de prise de poids (DS) n'a pas augmenté passant de 0,401 (0,440) kg/an en moyenne à l'inclusion à 0,403 (0,416) kg/an à 24 mois¹⁴.

La qualité de vie a été évaluée entre le début et après 24 mois de traitement sur les critères du COPM (*Canadian Occupational Performance Measure*) mesurant la satisfaction du patient sur ses performances et dans sa vie quotidienne. Les résultats n'ont pas montré de changement significatif, excepté sur l'item « tolérance à la chaleur ». Les résultats étant difficiles à interpréter compte tenu de leur disparité pour chaque item, des faibles effectifs de patients dans chaque catégorie, des variabilités de prise en charge entre les différents pays, du caractère ouvert et non comparatif de l'étude, ils ne sont pas décrits dans cet avis.

Etude 09-02-0298

Dans la seconde phase de cette étude, 36 patients initialement traités en trithérapie avec la pravastatine et l'acide zolédronique sont rentrés dans une phase d'extension pour être traités par lonafarnib en monothérapie. De plus, 35 patients naïfs de tout traitement ont été inclus afin d'être traités par lonafarnib en monothérapie (cohorte ProLon2).

L'âge moyen à l'entrée dans cette partie de l'étude en monothérapie était de 10,9 ans pour les patients traités précédemment par trithérapie et de 6,1 ans pour les patients naïfs de tout traitement. La grande majorité des patients avaient un syndrome d'Hutchinson-Gilford avec une mutation classique, à l'exception de 4 patients ayant un syndrome Hutchinson-Gilford avec une mutation non classique et 2 patients ayant une laminopathie progeroïde.

Le taux annuel de prise de poids n'a pas augmenté entre le début et la fin de l'étude dans le groupe précédemment traité par trithérapie et dans le groupe ProLon2. Le taux annuel de prise de poids est passé 0,922 kg/an en moyenne à l'inclusion à 0,280 kg/an à la fin du traitement pour le groupe précédemment traité par trithérapie et de 0,676 kg/an à 0,372 kg/an pour le groupe antérieurement naïf de traitement (ProLon2).

Dans les 2 études non comparatives, les critères de jugement secondaires radiologiques et biologiques ont suggéré une efficacité entre le début et la fin de l'étude sur :

- des paramètres cardiovasculaires indirects non utilisés en pratique clinique, avec une diminution de :
 - l'échodensité de l'artère carotide au niveau de l'intima-média, de la paroi luminale et de la paroi profonde proches de l'adventice.
 - la vitesse corrigée de l'onde de pouls carotide-fémorale dans les groupes ProLon1 et ProLon2.
- le squelette, avec une augmentation de la :

¹³ L'EPAR précise que la prise de poids n'est pas un critère de jugement optimal dans la mesure où les décès précoces sont en lien avec l'atteinte cardiovasculaire. Au mieux, la prise de poids contribue au bénéfice thérapeutique de ZOKINVY (lonafarnib).

¹⁴ Le protocole précise que sur la base des données relatives au gain de poids d'un grand nombre de patients atteints de progeria, le gain de poids moyen était de 0,53 kg/an. Une augmentation de 50% correspondait à un poids moyen de 0,80 kg/an.

- densité minérale osseuse (aBMD).
- rigidité squelettique (pQCT).

Dans les 2 études non comparatives, le lonafarnib n'a pas eu d'effet sur l'évolution de l'indice brachial de la cheville et la vasodilatation médiée par le flux dépendant de l'endothélium.

La comparaison indirecte a comparé les deux groupes suivants :

- Population traitée par lonafarnib : 62 patients traités par lonafarnib en monothérapie dont 27 patients issus de la cohorte ProLon1 et 35 patients issus de la cohorte ProLon2.
- Cohorte d'histoire naturelle : 81 patients non traités par lonafarnib, pouvant recevoir des soins de support, dont 62 ont pu être appariés avec un patient traité sans remise aléatoirement de même âge, le sexe et (sauf pour 15 patients) le continent de résidence, identifiés à partir du registre international de la *Progeria Research Foundation*.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le délai depuis l'âge utilisé lors de l'appariement, jusqu'au décès toutes causes confondues survenu dans les 3 ans (analyse principale) sur la population en intention de traiter. Les décès survenus après initiation d'une triple thérapie n'ont pas été pris en compte.

L'âge médian au dernier suivi était de 11,1 ans chez les patients traités par lonafarnib et de 10,6 ans chez les patients de la cohorte historique. Un peu plus de la moitié des patients était de sexe masculin (53,2% dans la cohorte traitée et 51,9 % dans la cohorte historique). Dans le groupe des patients traités par lonafarnib, le génotype était connu dans 100 % des cas et il s'agissait d'une mutation classique pour 96,8 % d'entre eux. Dans la cohorte historique, 42 % des patients avaient un génotype inconnu, le statut de la mutation était classique pour 46,9 % des patients, non classique pour 11,1% des patients.

Après appariement, et après censure au début d'un autre traitement ou à 3 ans, 5 patients sur 62 étaient décédés dans le groupe traité par lonafarnib versus 21 patients sur 81 dans la cohorte historique. La durée de vie moyenne tronquée à 3 ans des patients atteints de progéria traités par le lonafarnib a augmenté de 0,49 ans (2,83 versus 2,34 ans ; HR =0,17 ; IC95% = [0,060 ;0,478]) lors de l'analyse principale du suivi à 3 ans. Selon le RCP et l'EPAR, en raison de l'incertitude des données disponibles, cette augmentation pourrait être moindre, à savoir 2,4 mois.

La courbe de Kaplan-Meier de l'analyse principale (1^{er} juin 2019) est présentée dans la figure 2 ci-dessous.

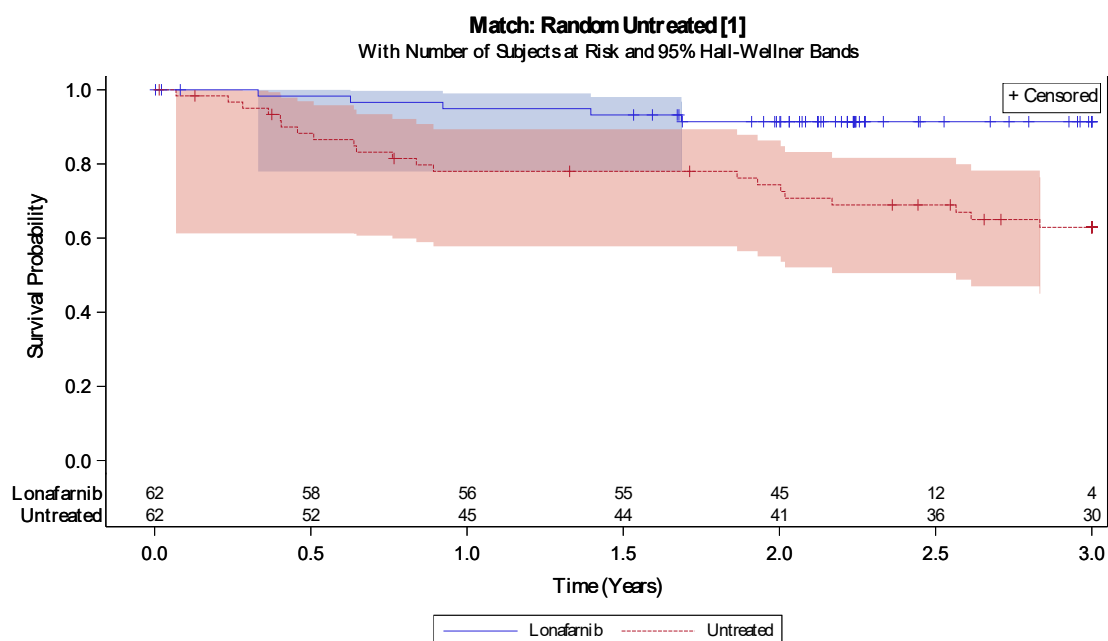


Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des paires appariées de façon aléatoire (sujet traité par rapport au sujet apparié non traité) (censurée à 3 ans) - Population de l'analyse principale (N=143).

Les résultats des différentes analyses de sensibilité (population incluse, méthode d'appariement, méthodes d'ajustement...) ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Lors de l'analyse la plus récente du 1^{er} août 2021, la durée de vie moyenne des patients atteints de progéria traités par le lonafarnib a augmenté de 4,3 ans IC_{95%} [2,6 – 6,1] (HR = 0,28 ; IC_{95%} = [0,154, 0,521]) par rapport à la cohorte historique. Selon le RCP et l'EPAR, compte tenu des informations limitées contenues dans les ensembles de données et du biais d'estimation de moyennes de survie non tronquées, cette augmentation pourrait être moindre, à savoir 2,6 années. Les résultats du dernier suivi doivent être interprétés avec prudence, car les patients ont reçu des traitements supplémentaires (potentiellement bénéfiques).

Le résumé de l'analyse de survie figure dans le Tableau 1.

Tableau 1. Résumé de l'analyse de survie des patients atteints de HGPS (traités par le lonafarnib par rapport à la cohorte d'histoire naturelle externe).

	Différence MSR* en années (IC 95%)	Rapport de risque* (IC 95 %)
Suivi à 3 ans	0,466 (0,204, 0,728) P1+P2	0,28 (0,107, 0,756) P1+P2
	0,414 (0,042, 0,785) P1	0,15 (0,017, 1,263) P1
	0,172 (-0,101, 0,445) P2	0,71 (0,199, 2,556) P2
Dernier suivi (1 ^{er} août 2021)	4,338 (2,551, 6,126) P1+P2	0,28 (0,154, 0,521) P1+P2
Suivi sur 2 ans	0,237 (0,074, 0,401) P1+P2	0,29 (0,097, 0,838) P1+P2
Suivi à 1 an	0,094 (0,034, 0,154) P1+P2	0,20 (0,054, 0,732) P1+P2

SMR : Moyenne de survie restreinte ; P1 : ProLon 1 ; P2 : ProLon 2

*Parmi les patients, 27 étaient dans l'étude ProLon1 et 35 étaient dans l'étude ProLon2. * Les estimations sont basées sur l'appariement suivant : pour chaque patient recevant du lonafarnib, un patient non traité, de même sexe et résidant sur le même continent a été apparié de façon aléatoire parmi

ceux de même âge. Pour chaque patient non traité, l'âge au début du traitement a été fixé à celui du patient recevant du lonafarnib auquel il a été apparié. Si un patient non traité faisait l'objet d'un suivi plus long que celui du patient recevant du lonafarnib qui lui était apparié, ce suivi a été censuré pour correspondre à la durée du suivi dudit patient recevant du lonafarnib. L'estimation du rapport de risque de décès après l'âge à l'appariement reposait sur un modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié sur le sexe et le continent.

4.5.2.2 Tolérance

Données issues des études cliniques

L'analyse des données de tolérance a porté sur les patients des cohortes ProLon1 et ProLon2 ayant reçu au moins une dose de traitement par lonafarnib en monothérapie, soit 63 patients naïfs de traitement ayant reçu au moins une dose de lonafarnib (28 patients de la cohorte ProLon1 et 35 patients dans la cohorte ProLon2). La durée d'exposition au traitement a été en médiane de 809 jours (2,2 ans) avec une dose journalière moyenne de 154,67 mg.

Parmi ces patients, 52 (81,3 %) ont terminé l'étude et 11 (17,2 %) ont abandonné le traitement. Les raisons d'arrêt ont été le retrait du consentement de la part du tuteur légal/parent (n = 4), le décès (n = 4) ou la survenue d'un événement indésirable grave (n = 3).

La majorité (n = 62 ; 98,4%) des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), les plus fréquemment ont été les vomissements (n = 56 ; 88,9 %), la diarrhée (n = 51 ; 81,0 %), la fatigue (n = 32 ; 50,8 %), les céphalées (n = 33 ; 52,4 %) et la perte d'appétit (n = 30 ; 47,6 %).

Concernant les EI graves, 24 (38,1 %) patients en ont rapporté au moins un, avec principalement des ischémies cérébrales (n = 6), des hématomes (n = 4), infarctus du myocarde (n = 3), pneumonie (n = 2), infection des voies aériennes supérieures (n = 2).

Sur les 63 patients traités par lonafarnib en monothérapie, 5 patients sont décédés pendant l'étude ou dans les 30 jours après la fin du traitement : 2 décès suite à un infarctus du myocarde, 1 à la suite d'un AVC, 1 à la suite d'un arrêt cardiaque et 1 de cause inconnue.

Données du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents sont : vomissements (86 %), diarrhée (78 %), l'aspartate aminotransférase augmentée (64 %), alanine aminotransférase augmentée (50 %), appétit diminué (41 %), nausées (38 %), douleurs abdominales (35 %), fatigue (29 %), poids diminué (27 %), constipation (18 %) et infection des voies aériennes supérieures (11 %). La plupart des effets indésirables sont survenus au cours des 4 premières semaines de traitement et en général, ont progressivement diminué avec la poursuite du traitement. Les effets indésirables les plus graves sont : alanine aminotransférase augmentée (3,6 %), aspartate aminotransférase augmentée (3,6 %), l'ischémie cérébrale (3,2 %), la fièvre (1,6 %) et la déshydratation (1,6 %). »

Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de ZOKINVY (lonafarnib) (version 0.6 du 9 mai 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – diarrhée, nausées, et vomissements – interaction médicamenteuse avec le lopéramide – augmentation aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – interaction médicamenteuse avec le midazolam par voie parentérale et d'autres substrats du CYP3A ou CYP2C19 sensibles

	<ul style="list-style-type: none"> – interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs faibles du CYP3A4 – interaction médicamenteuse avec les substrats du P-gp – interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs sélectifs de la HMG CoA réductase*
Informations manquantes	– aucune

* l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine sont contre indiqués car métabolisés par le CYP3A4.

4.5.2.3 Données issues de l'ATU

ZOKINVY (lonafarnib) fait l'objet d'une ATU de cohorte autorisée par l'ANSM depuis le 29 juin 2021. Actuellement 2 patients sont traités à travers ce dispositif. Le premier patient ayant été inclus en février 2022, aucune donnée clinique sur ces patients n'est disponible.

4.5.3 Plan de développement

L'étude 0000170505 (NCT02579044) dont l'objectif principal est d'évaluer l'effet thérapeutique **du lonafarnib en association à l'évérolimus** chez 60 patients (dont 50 patients issus de l'étude 09-02-0298 et 10 patients nouvellement inclus) est en cours, ses résultats sont attendus en 2024.

Dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles, le titulaire de l'AMM soumettra les résultats d'une étude de cohorte observationnelle prospective fondée sur un registre (étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS)) afin de mieux caractériser la sécurité, l'efficacité et la qualité de vie liée à la santé de ZOKINVY (lonafarnib) chez les patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) et de laminopathies progéroïdes.

4.5.4 Conclusion

ZOKINVY (lonafarnib), administré par voie orale, représente une nouvelle modalité de prise en charge des patients âgés de 12 mois et plus dans des maladies ultra rares précocement mortelles, à savoir le syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou les laminopathies progéroïdes avec une mutation *LMNA* inactivatrice hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine ou une mutation *ZMPSTE24* homozygote ou hétérozygote.

Les résultats de 2 études non comparatives sont non concluants sur le critère de jugement principal, la prise de poids, qui est un critère de jugement non cliniquement pertinent dans la mesure où les décès précoces sont en lien avec l'atteinte cardiovasculaire.

Le contexte d'extrême rareté de cette maladie précocement mortelle entraîne des difficultés au recrutement des patients dans un essai clinique et à réaliser une étude comparative versus placebo.

Une analyse rétrospective a été réalisée en combinant les données des 2 études non comparatives dans une analyse groupée pour évaluer les différences de survie entre les patients atteints de HGPS traités par lonafarnib (soit 62 patients) et ceux issus d'une cohorte historique n'ayant jamais reçu de lonafarnib (soit 81 patients).

La survie moyenne des patients atteints de HGPS traités par lonafarnib a augmenté de 0,49 ans (2,83 versus 2,34 ans ; HR =0,17 ; IC_{95%} = [0,060 ;0,478]) pendant les trois premières années de suivi. Toutefois, en raison de l'incertitude des données disponibles, cette augmentation pourrait être moindre, à savoir 2,4 mois. Lors du dernier suivi (au 1^{er} août 2021), la durée de vie moyenne des patients atteints de HGPS traités par lonafarnib a augmenté de 4,3 années. Compte tenu des informations limitées

contenues dans les ensembles de données et du biais d'estimation de moyennes de survie non tronquées, cette augmentation pourrait être moindre, à savoir 2,6 années. Les résultats du dernier suivi doivent être interprétés avec prudence, car les patients ont reçu des traitements supplémentaires (potentiellement bénéfiques).

Ainsi, l'efficacité du lonafarnib est suggérée sur la survie globale à travers une comparaison indirecte post-hoc de patients traités par lonafarnib en monothérapie versus une cohorte historique non traitée par lonafarnib.

Le profil de tolérance du lonafarnib est caractérisé principalement par des troubles gastro-intestinaux, avec un recul maximal > 10 ans pour quelques patients.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- Le médicament peut combler un besoin médical non couvert

Au regard des critères satisfaits, ZOKINVY (lonafarnib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante caractérisée par l'accumulation de progérine particulièrement toxique pour les cellules musculaires lisses vasculaires, et une athérosclérose accélérée caractéristique dont les complications cardiovasculaires conduisent au décès précoce des patients, en moyenne à l'âge de 14,5 ans.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette maladie où le besoin est non couvert.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est rare, grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- ➔ ZOKINVY (lonafarnib), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car son efficacité est suggérée sur la survie globale dans une comparaison indirecte post-hoc versus une cohorte historique. Il peut s'agir d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. L'ensemble des données disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance. ZOKINVY (lonafarnib) peut combler un besoin médical non couvert. Le médicament dispose d'un plan de

développement a été jugé adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de ZOKINVY (lonafarnib) dans l'indication du « traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation *LMNA* hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation *ZMPSTE24* homozygote ou hétérozygote composite ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 01/08/2022 Date d'examen et d'adoption : 31/08/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ZOKINVY 50 mg, gélule Flacon de 30 gélules (CIP : 34009 589 034 1 0) ZOKINVY 75 mg, gélule Flacon de 30 gélules (CIP : 34009 589 034 2 7)
Demandeur	Intsel Chimos
AMM	Date (procédure centralisée) : 17 juillet 2022 AMM sous circonstances exceptionnelles Plan de gestion des risques Engagements dans le cadre de l'AMM : étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) (cf paragraphe 4.5.3).
Conditions de prescription et de délivrance	Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints d'un syndrome progéroïde confirmé ou de syndromes métaboliques génétiques rares.
Classification ATC	A16AX20 Lonafarnib

ZOKINVY 50 mg et 75 mg,, 31 août 2022
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social