

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [Zokinvy®/Lonafarnib]

Rapport n° 01 Période du 08 septembre 2022 au 22 mars 2023

1 Introduction

Le 08/09/2022, la Haute autorité de santé (HAS) a émis une autorisation d'accès précoce (AAP) pour Zokinvy® (lonafarnib) dans l'indication du traitement de patients âgés de 12 mois et plus présentant un diagnostic génétiquement confirmé de progéria (syndrome de Hutchinson-Gilford (SPHG)) ou de laminopathie progéroïde déficiente en traitement associée soit à une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit à une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composée.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 27/09/2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 18/07/2022.

2 Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients/prescripteurs

Suivi des patients

Pendant la période de signalement et cumulativement, 3 patients ont été exposés au Zokinvy®.

	Intervalle (08/09/2022 jusqu'à la DLP)	Cumulatif (08/09/2022 jusqu'à la DLP)
Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAP a été faite	3	3
Nombre de patients inclus	3	3
Nombre de patients exposés	3	3
Refus du traitement	0	0
Durée médiane du suivi	<u>Patient 1</u> : 08/09/2022 jusqu'à la DLP <u>Patient 2</u> : 08/09/2022 jusqu'à la DLP <u>Patient 3</u> : 21/03/2023 jusqu'à la DLP	<u>Patient 1</u> : 08/09/2022 jusqu'à la DLP <u>Patient 2</u> : 08/09/2022 jusqu'à la DLP <u>Patient 3</u> : 21/03/2023 jusqu'à la DLP

Point de verrouillage des données (DLP) = 22/03/2023

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients traités (selon les informations recueillies sur les notes d'information protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données [PUT-RD]) sont les suivantes :

	Intervalle (08/09/2022 jusqu'à la DLP)	Cumulatif (08/09/2022 jusqu'à la DLP)
Âge	Moyenne/médiane : 6,1 Min. : 3,1 Max. : 9,1	Moyenne/médiane : 6,1 Min. : 3,1 Max. : 9,1
Rapport des sexes : (Femme : Homme)	1:2	1:2
Poids (kg)	<u>Patient 1 :</u> Moyenne/médiane : 6,65 Min. : 6,7 Max. : 7 <u>Patient 2 :</u> Moyenne/médiane : 10 Min. : 10 Max. : 10 <u>Patient 3 :</u> Moyenne/médiane : 16,3 Min. : 16,3 Max. : 16,3	<u>Patient 1 :</u> Moyenne/médiane : 6,65 Min. : 6,7 Max. : 7 <u>Patient 2 :</u> Moyenne/médiane : 10 Min. : 10 Max. : 10 <u>Patient 3 :</u> Moyenne/médiane : 16,3 Min. : 16,3 Max. : 16,3

Point de verrouillage des données (DLP) = 22/03/2023

Caractéristiques de la maladie

L'indication de la maladie pour le Patient 1 et 2 est le SPHG classique, et l'indication de la maladie pour le Patient 3 est la LP. Le Patient 1 présente des antécédents de mutation de la progéria C.1822 G>A p.Gly608 ser exon11 gène LMNA. Les antécédents médicaux du Patient 2 et du Patient 3 ne sont pas précisés.

	Intervalle (08/09/2022 jusqu'à la DLP)	Cumulatif (08/09/2022 jusqu'à la DLP)
Indication	<u>Patient 1 :</u> SPHG <u>Patient 2 :</u> SPHG <u>Patient 3 :</u> LP	<u>Patient 1 :</u> SPHG <u>Patient 2 :</u> SPHG <u>Patient 3 :</u> LP
Antécédents	<u>Patient 1 :</u> (mutation de la progéria C.1822 G>A p.Gly608 ser exon11 gène LMNA) <u>Patient 2 :</u> Non précisé <u>Patient 3 :</u> Non précisé	<u>Patient 1 :</u> (mutation de la progéria C.1822 G>A p.Gly608 ser exon11 gène LMNA) <u>Patient 2 :</u> Non précisé <u>Patient 3 :</u> Non précisé

Point de verrouillage des données (DLP) = 22/03/2023

Caractéristiques des prescripteurs

Pendant la période de signalement et de façon cumulative, 3 prescripteurs de la spécialité Génétique du CHU en France ont prescrit Zokinvy®.

b. Conditions d'utilisation du médicament

	Intervalle (08/09/2022 jusqu'à la DLP)	Cumulatif (08/09/2022 jusqu'à la DLP)
Dosage (<u>mg/m² 2xjour</u>)	<u>Patient 1</u> : 115 mg <u>Patient 2</u> : 50 mg <u>Patient 3</u> : 115 mg	<u>Patient 1</u> : 115 mg <u>Patient 2</u> : 50 mg <u>Patient 3</u> : 115 mg
Co-prescriptions	<u>Patient 1</u> : Aspirine (50 mg) ; pravastatine (5 mg) <u>Patient 2</u> : Non précisé <u>Patient 3</u> : Non précisé	<u>Patient 1</u> : Aspirine (50 mg) ; pravastatine (5 mg) <u>Patient 2</u> : Non précisé <u>Patient 3</u> : Non précisé
Modifications de la dose (<u>mg/m² 2xjour</u>)	<u>Patient 1</u> : Aucune modification de la dose <u>Patient 2</u> : Aucune modification de la dose <u>Patient 3</u> : Aucune modification de la dose	<u>Patient 1</u> : Aucune modification de la dose <u>Patient 2</u> : Aucune modification de la dose <u>Patient 3</u> : Aucune modification de la dose
Durée médiane du traitement	<u>Patient 1</u> : 08/09/2022 jusqu'à la DLP <u>Patient 2</u> : 08/09/2022 jusqu'à la DLP <u>Patient 3</u> : 21/03/2023 jusqu'à la DLP	<u>Patient 1</u> : 08/09/2022 jusqu'à la DLP <u>Patient 2</u> : 08/09/2022 jusqu'à la DLP <u>Patient 3</u> : 21/03/2023 jusqu'à la DLP
Arrêt/reprise	<u>Patient 1</u> : Aucun <u>Patient 2</u> : Aucun <u>Patient 3</u> : Aucun	<u>Patient 1</u> : Aucun <u>Patient 2</u> : Aucun <u>Patient 3</u> : Aucun

Point de verrouillage des données (DLP) = 22/03/2023

Les conditions d'utilisation du lonafarnib sont les mêmes que dans le protocole d'AAP pour le même médicament avec la même indication.

c. Données d'efficacité

Sans objet. Au total, aucun décès n'a été signalé.

d. Données de qualité de vie

Sans objet.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance sont les mêmes pour la période en cours d'examen et cumulées.

Au total et pendant l'intervalle de signalement, 13 réactions indésirables (1 réaction initiale et 12 réactions de suivi) ont été reçues, y compris 1 réaction indésirable grave (suivi) avec augmentation de la pression intracrânienne, terme préconisé. Elles sont énumérées dans le [Tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 Réactions indésirables (initiales et de suivi) reçues pendant la période de signalement

SOC TP MedDRA	Nombre de réactions indésirables graves		Nombre de réaction indésirables non graves		Nombre total de réactions indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections gastro-intestinales	0	0	0	4	0	4
Diarrhée*	0	0	0	4	0	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	0	0	3	0	3
Asthénie*	0	0	0	1	0	1
Fatigue*	0	0	0	2	0	2
Investigations	0	0	0	1	0	1
Perte de poids*	0	0	0	1	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	0	0	1	0	1
Diminution de l'appétit*	0	0	0	1	0	1
Affections du système nerveux	0	1	0	2	0	3
Maux de tête*	0	0	0	2	0	2
Augmentation de la pression intracrânienne*	0	1	0	0	0	1
Affections psychiatriques	0	0	0	1	0	1
Énurésie	0	0	0	1	0	1
TOTAL	0	1	0	12	0	13

*Suivi

Au moins un effet indésirable a été observé chez 2 patients, et aucun événement fatal n'a été observé. Il n'y a eu aucun arrêt en lien avec un effet indésirable.

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été identifié pendant la période visée par ce rapport.

3 Conclusion

Pendant la période de signalement, trois patients ont été traités par lonafarnib pour un SPHG et une LP. La posologie était de 115 mg/m² deux fois par jour pour le Patient 1, de 50 mg/m² deux fois par jour pour le Patient 2 et de 115 mg/m² deux fois par jour pour le Patient 3. Il n'y a eu aucun arrêt du traitement et aucune interruption pendant la période de signalement. Il y a eu 1 cas de suivi de RI grave et aucun cas fatal. Aucune nouvelle information sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du lonafarnib n'est disponible.

Le profil bénéfice/risque du lonafarnib reste inchangé. Il n'y a aucune raison de modifier le PUT pour le moment.