Décision n°2025.0255/DC/SEM du 6 novembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ZOKINVY (lonafarnib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 novembre 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0297 du 8 septembre 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ZOKINVY (lonafarnib) ;
Vu les décisions de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0278 du 20 juillet 2023 et tacite du 26 août 2024 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire CEVIDRA, reçue le 16 mai 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 juin 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 2 juin 2025 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 3 juillet 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 14 août 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 octobre 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1er

L'autorisation d'accès précoce, octroyée à la spécialité ZOKINVY (lonafarnib) du laboratoire CEVIDRA 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 une mutation *LMNA* inactivatrice hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine ou une mutation *ZMPSTE24* homozygote ou hétérozygote », renouvelée les 20 juillet 2023 et 26 août 2024, est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 6 novembre 2025.

Pour le collège :
La présidente de séance,
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES MEDICAMENTS

lonafarnib

ZOKINVY 50 mg et 75 mg,

gélule

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 22 octobre 2025

- **Syndrome de Hutchinson- Gilford et laminopathie progéroïde**
- **Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson ≥ 12 mois**

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ZOKINVY (lonafarnib) dans l'indication suivante : « 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. Environnement médical **4**

3. Synthèse des nouvelles données **4**

3.1 Nouvelles données cliniques 4

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD) 4

4. Discussion **6**

5. Conclusions de la Commission de la Transparence **6**

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante 6

5.2 Absence de traitement approprié 6

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement 7

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent 7

5.5 Recommandations 7

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM[1]
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	Lonafarnib (A16AX20) **ZOKINVY 50 mg, gélule** – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 gélules (CIP : 34009 302 581 4 9) **ZOKINVY 75 mg, gélule** – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 gélules (CIP : 34009 302 581 5 6)
Laboratoire	CEVIDRA
Indications concernées par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 8 septembre 2022[2] en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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.» Elle a été renouvelée par la HAS par décision en date du 20 juillet 2023[3] et par un renouvellement tacite en date du 26 août 2024 dans la même indication. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 22 mars 2023, la CT a rendu un avis favorable[4] au remboursement dans la même indication, et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR IV.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 18 juillet 2022 – AMM sous circonstances exceptionnelles – Plan de gestion des risques – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière. – Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie. **Statuts particuliers** – Médicament orphelin (14 décembre 2018) – ATU de cohorte (29 juin 2021) et accès précoce post-AMM (08 septembre 2022)
Posologie dans l'indication évaluée	ZOKINVY (lonafarnib) en gélule s'administre par voie orale deux fois par jour. Le dosage doit être adapté à la surface corporelle du patient. « Pour plus de précision, se référer au RCP »

[1] Il s'agit du 3ème renouvellement.
[2] 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.
[3] Décision n°2023.0278/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ZOKINVY.
[4] Avis de la Commission de transparence du 22 mars 2023 sur l'inscription de ZOKINVY : https://www.hassante.f r/

Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un médicament des voies digestives et du métabolisme.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, ZOKINVY (lonafarnib) est pris en charge en Allemagne et en Italie. – Aux Etats-Unis, ZOKINVY (lonafarnib) a l'AMM depuis le 20 novembre 2020 dans une indication quasiment superposable à celle de l'AMM européenne : «*ZOKINVY is a farnesyltransferase inhibitor indicated in patients 12 months of age and older with a body surface area of 0.39 m² and above:* – *To reduce risk of mortality in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome* – *For treatment of processing-deficient Progeroid Laminopathies with either:* – *Heterozygous LMNA mutation with progerin-like protein accumulation* – *Homozygous or compound heterozygous ZMPSTE24 mutations* ».
Autre(s) indications(s) de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 22 octobre 2025. – Contribution de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

3.2.1 Données du PUT-RD

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 05 Mars 2024 au 30 Juin 2025.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de ZOKINVY (lonafarnib) est estimée à 4 patients[4].
Nombre de patients ayant complété	– la fiche de demande : 5 patients – la fiche d'initiation : 5 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Durée moyenne d'exposition : 731,8 jours ± 377,0 Durée médiane d'exposition : 825 jours [733 – 939]
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	5 patients.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Nombre de patients inclus dans l'accès précoce	5
Age à l'instauration du traitement	3, 3, 8, 20, 22 ans
Age moyen Age médian	11,2 ans ± 9,2 8 ans [min 3 - max 22]
Nombre de patients pédiatriques	3
Ratio homme/femme	4/1
Poids moyen lors de l'accès au traitement	20,2 kg ± 16,2
Poids médian lors de l'accès au traitement	16,3 kg [min 6,3 - max 47,4]
Nombre de patient inclus sur la période du 05 Mars 2024 au 30 Juin 2025	1 homme âgé de 22 ans pesant 47,4 kg atteint de laminopathie progéroïde
Maladie	n= 2 patients atteints de laminopathie progéroïde n= 3 patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria)
Prescripteurs	5 prescripteurs : spécialisés dans la génétique (60%), l'endocrinologie (20%) et la cardiologie (20%)

Conditions d'utilisation du médicament

La dose prescrite à l'initiation (mg/m² 2 x par jour) était de :

- 75 mg/m²/jour pour 1 patient,
- 100 mg/m²/jour pour 1 patient,
- 150 mg/m²/jour pour 1 patient,
- 115 mg/m²/jour pour 2 patients.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie. A ce jour, aucun patient n'a arrêté son traitement. Aucun décès n'a été rapporté.

Profil de tolérance

En cumulé, 19 événements indésirables liés à l'utilisation de ZOKINVY (lonafarnib) ont été identifiés, dont 13 graves :

- 11 cas attendus : diarrhées, asthénie, fatigue, diminution appétit, perte de poids, maux de tête,
- 2 cas inattendus : otite séreuse moyenne, pression intracrânienne augmentée.

Le traitement par ZOKINVY (lonafarnib) a temporairement été arrêté pour un patient ayant rapporté un événement indésirable (pression intracrânienne augmentée).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

3.2.2 Données du SNDS

Rapport de données extraites du SNDS pour l'accès précoce ZOKINVY période : 2022-09-22 au 2025-07-30

Date de création du rapport : 2025-10-14

D'après les données du SNDS extraites par la HAS (voir note courte HAS Exploitation des données du SNDS), et sur la période du 2022-09-22 au 2025-07-30, un nombre compris entre 0 et 10 patients a été traité par la spécialité ZOKINVY dans l'indication (CLONA01) 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.

Ce nombre concerne les patients pris en charge dans un établissement hospitalier, à l'exception des patients pour lesquels le traitement a été rétrocédé ou délivré en consultation externe dans un établissement hospitalier privé, et exclusivement dans l'indication de l'accès précoce. Si l'on enrichit cette estimation avec les rétrocessions privées et délivrances en consultation externe privées, ainsi qu'avec les dispensations hospitalières en accès précoce dont l'indication est inconnue, le nombre de patients traités par la spécialité ZOKINVY est compris 0 et 10.

Ces données ont été extraites le 2025-10-14 et restent des estimations compte tenu des limites identifiées à l'exploitation du SNDS pour cet usage et des versements infra-annuels des données du PMSI dans le SNDS, qui ne sont consolidées qu'en juillet de l'année suivante. Le PMSI pour l'année 2025 est scellé uniquement à partir du mois de juillet 2026.

NB: Une dispensation correspond à la délivrance du médicament à un patient à une date donnée, quelle que soit la quantité du médicament.

Remarque sur les petits effectifs : Pour des raisons de confidentialité, les petits effectifs (inférieurs ou égaux à 10) sont masqués, ainsi que les graphiques s'y reportant. Les totaux sont en revanche préservés. Par conséquent, les totaux peuvent ne pas correspondre à la somme des effectifs affichés.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décisions de la HAS du 8/09/2022 et du 20/07/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que cette maladie est 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. La population cible est estimée à 4 patients.

5.2 Absence de traitement approprié

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 pour laquelle le besoin est non couvert.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Son efficacité a été 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 combler un besoin médical non couvert,
- le médicament dispose d'un plan développement jugé adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ZOKINVY (lonafarnib) 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. »

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.

➔ **La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

© Haute Autorité de santé – octobre 2025