



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 octobre 2025

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Post-AMM – Renouvellement - ZOKINVY (CT AP-500)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va poursuivre avec ZOKINVY, qui va être présentée par notre cheffe de projet. C'est un renouvellement d'AP post-AM.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour, pour vous examiner le renouvellement, il s'agit de la troisième demande de renouvellement d'un accès précoce post-AMM pour ZOKINVY, sous forme de gélules dosées à 50 milligrammes et 75 milligrammes de lonafarnib. Le lonafarnib réduit l'accumulation de progérine, qui est une protéine toxique s'accumulant dans les deux maladies pour lesquelles ZOKINVY est indiqué, à savoir le syndrome de Hutchinson-Gilford ou progéria, et également la laminopathie progéroïde. Ceci dès l'âge de 12 mois. C'est un médicament qui se prend par voie orale, deux fois par jour.

Il est toujours en cours d'inscription à l'hôpital. Il avait obtenu une AMM centralisée sous circonstances exceptionnelles en juillet 2022, et avait fait l'objet d'ATU de cohorte en juin 2021. Les ATU de cohorte ont été suivies d'une autorisation d'accès précoce post-AMM octroyée en septembre 2022 pour une durée d'un an. Il y avait eu un premier renouvellement par le collège de la HAS en juillet 2023, puis un deuxième renouvellement effectué de façon tacite en août 2024.

La Commission s'était également prononcée sur la demande de droit commun pour ZOKINVY dans un avis du mois de mars 2023. Elle avait estimé que son SMR était modéré, qu'il n'apportait pas d'intérêt de santé publique et que son amélioration du service médical rendu était mineur, de niveau IV dans la stratégie thérapeutique qui comprend les soins de support.

Cette ASMR reproposait notamment sur une comparaison indirecte et post-hoc qui suggérait une supériorité en matière de survie globale de ZOKINVY par rapport aux soins de support et traitements symptomatiques, avec toutefois un faible niveau de preuve de la démonstration. Le dossier n'apportait pas de données permettant d'apprécier l'effet de ZOKINVY sur la diminution des événements cardiovasculaires, caractéristiques de ces maladies, ni de données probantes sur la qualité de vie.

À noter que la Commission a demandé, dans son avis, à disposer de données et à réévaluer ZOKINVY dans un délai de cinq ans, en 2028, sur la base des résultats d'une étude PASS prévue dans le PGR européen, qui permettra de mieux caractériser la sécurité, l'efficacité et la qualité de vie avec ZOKINVY. Elle a également demandé à disposer de données sur les patients traités en France.

Un bref rappel de ces deux maladies : le syndrome de Hutchinson-Gilford, ou progéria, sont une maladie de vieillissement prématuré. Les premiers signes apparaissent dès l'âge d'un à deux ans, avec un retard majeur de croissance. C'est une maladie multisystémique avec des anomalies cutanées, osseuses, dentaires. C'est une maladie fatale puisque l'accumulation de la progérine dans les cellules musculaires lisses vasculaires entraîne une athérosclérose

accélérée, des complications cardiovasculaires et donc un décès précoce, en moyenne à l'âge de 14 ans et demi.

La laminopathie progéroïde comporte des caractéristiques communes avec la progéria et notamment des atteintes cardiovasculaires graves ; cette maladie est plus grave que la progéria. Ce sont des maladies ultra-rares avec une population cible estimée à 4 personnes en France et 25 en Europe.

Concernant les données initiales de ZOKINVY, elles reposaient sur deux études cliniques de phase II, mono-bras, qui évaluaient l'effet de ZOKINVY sur la prise de poids, qui n'était pas un critère de jugement cliniquement pertinent. Par ailleurs, ces études n'étaient pas démonstratives sur ce critère. Il s'agissait de l'étude ProLon 1 et ProLon 2, qui respectivement ont inclus 28 et 71 enfants. Il y avait également des critères de jugement secondaires, qui mesuraient l'échodensité de l'artère carotide, la vitesse corrigée de l'onde de pouls carotide fémorale, des paramètres de densité minérale osseuse et de rigidité squelettique. Les données de qualité de vie n'étaient pas probantes ; il y avait seulement un changement sur la tolérance à la chaleur.

Il y avait également une comparaison indirecte par rapport à une cohorte historique, qui avait été considérée comme pivot par l'EMA. Cette comparaison avait pour objectif de comparer la mortalité toutes causes, d'une part chez les patients traités par ZOKINVY, et d'autre part chez les patients naïfs de traitement.

Le résultat, après un suivi médian de 7,44 ans, montrait une augmentation de la durée moyenne des patients traités par ZOKINVY d'un peu plus de 4 ans, en sachant que le RCP et l'EPAR mettaient un bémol sur ces chiffres, qui pourraient être inférieurs.

Dans le cadre du troisième renouvellement de l'accès précoce, le laboratoire a fourni un rapport de synthèse qui couvre la période de mars 2024 à juin 2025. Actuellement, il y a 7 patients inclus dans l'accès précoce : 5 patients toujours traités, 3 atteints de progéria et 2 de laminopathie progéroïde. 3 enfants sur les 5 sont des patients pédiatriques.

Comme c'est un accès précoce post-AMM, nous n'avons pas de nouvelles données d'efficacité, hormis l'information qu'il n'y a pas eu d'arrêt de traitement et pas de décès dans cette petite cohorte de 5 patients, avec une durée moyenne d'exposition de 731 jours.

En cumulé, depuis le début de l'accès précoce, il y a 19 événements indésirables recensés, dont 11 cas attendus mentionnés dans le RCP, à savoir : diarrhées, asthénie, fatigue, diminution appétit, perte de poids et maux de tête. 2 cas inattendus ont été rapportés : otite séreuse moyenne, pression intracrânienne augmentée.

J'ai terminé pour ma présentation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci pour cette présentation. Existe-t-il une explication de l'hypertension intracrânienne sous traitement ? On a des documentations plus fortes du cas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il n'y a pas d'information particulière par rapport à ça. Dans le rapport de synthèse, il est juste indiqué que le traitement a été momentanément arrêté chez ce patient et qu'il a repris ensuite. Je n'ai pas d'explication physiopathologique.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je comprends qu'il y a zéro donnée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, en tout cas on ne les a pas. C'est ça ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui. Après, dans le RCP, il y a la notion d'ischémie cérébrale qui est différente, mais qui est identifiée.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais ça n'a rien à voir avec l'hypertension intracrânienne. A priori, à moins qu'il y ait eu une thrombose d'un sinus. On ne sait pas. Quel est le mécanisme de l'hypertension intracrânienne dans cette histoire ? Aucune donnée, aucune idée. Je ne sais même pas si l'hypertension intracrânienne est une complication classique de la progéria.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ou du traitement. Merci. Dominique.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'était pour signaler que la forme gélule n'était pas adaptée aux petits enfants.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On l'a mentionné effectivement dans l'avis de droit commun, qu'il était attendu une solution buvable. Mais le laboratoire ne signale pas qu'il l'a mise en développement dans ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on veut traiter les patients tôt, ça paraît important, c'est sûr. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pourquoi considérer que, notamment la diminution d'appétit et la perte de poids étaient attendus, alors que le critère de jugement, c'était la prise de poids, justement, qui n'était pas pertinente, mais ils avaient choisi. En théorie, avec ce médicament, on prenait du poids, or, on nous dit que dans les effets indésirables, on attend une perte de poids. Où est la cohérence ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Effectivement, le critère de prise de poids n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai compris. Mais globalement, ils attendaient une prise de poids, or là, on dit qu'on attendait aussi une perte de poids.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, ça fait partie des événements indésirables.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est peut-être pas non plus avec le même recul.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a beaucoup d'événements indésirables digestifs avec ZOKINVY.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire. Le bénéfice du traitement en tant que tel sur le long cours doit correspondre à une prise de poids, mais il est possible qu'après l'instauration du traitement, du fait de la tolérance intestinale du médicament, on ait eu une perte de poids. Ça arrive avec d'autres traitements. Je ne sais pas si c'est ça, mais c'est une hypothèse. Ta remarque est tout à fait pertinente.

L'idée du bureau était de renouveler ce traitement. On n'a pas beaucoup de données, c'est sûr, mais par définition, on sait qu'on en aura extrêmement peu. On avait discuté aussi avec le Président d'une durée limitée, mais dans la mesure où, comme vous l'a dit la cheffe de projet, on attend une réévaluation dans le cadre du droit commun en 2028, on ne peut pas espérer, en tout cas on n'a rien programmé pour obtenir des données nouvelles d'ici là. Il me semble que le délai d'un an paraît raisonnable si on le renouvelait.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est une toute une petite population cible. Il y a très peu de patients inclus dans l'AP.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On pourrait avoir une meilleure documentation des cas de pharmacovigilance, tout de même ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans le dossier, il y avait le PSUR, mais qui ne signale pas de problèmes de tolérance particuliers.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Sur quels effets indésirables ? On n'en sait rien. La mesure de pression, les alternatives, l'implication de la molécule qui pourrait avoir des phénomènes vasculaires ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Après, c'est un médicament qui a l'AMM et qui est suivi sur le plan pharmacovigilance dans le cadre de son AMM.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est ça. Mais on ne peut pas avoir plus d'éléments dans un an pour mieux comprendre le médicament ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut demander plus d'explications. C'est vrai qu'on est à la limite des missions de la CT parce qu'on marche un peu sur les platebandes de l'ANSM.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Si l'ANSM peut être représentée et nous expliquer des choses, puisque ça relève de leur compétence...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ils le font, ça fait partie de leur mission.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On peut transmettre les questions a posteriori pour que vous ayez des réponses.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, avec plaisir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Une dernière question.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Juste pour bien comprendre. Finalement, on a très peu de données, tant d'activité que de tolérance, de toxicité. On renouvelle l'accès précoce de façon un peu systématique, parce que finalement, on a très peu de choses.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tu as raison. C'est un peu sur les mêmes critères que ceux qui nous avaient fait initialement accorder l'accès précoce, parce que finalement la construction de cet accès précoce, étant donné le un nombre de patients, n'était pas censée nous apporter beaucoup d'informations. Les informations qu'on attend, comme je le disais, ce sera plutôt à travers le dossier de droit commun en 2028. Là, c'est vraiment un peu administratif comme démarche, parce qu'on doit avoir l'avis de la CT et du collège sur le renouvellement. Mais j'ai envie de dire qu'on n'a rien de plus ni de moins que lors du premier accès précoce.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Si ce n'est que, globalement, ils continuent à prendre le médicament, ou que, si vraiment ils n'étaient pas satisfaits du médicament, même si on arrive sur la qualité de vie, le fait de continuer à prendre le médicament est tout de même un indicateur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on l'avait signalé aussi. Tu as tout à fait raison.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il n'y a pas de décès.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de décès non plus. Bon, écoutez, je propose qu'on vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour un renouvellement de l'AP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Désolé pour ces trois renouvellements qui ne sont effectivement pas très grisants et pour lesquels les éléments de discussion sont tout de même souvent limités.