
Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP)

Accès compassionnel –Leriglitzone

La demande	
Spécialité	LERIGLITAZONE 15 mg/ml
DCI	LERIGLITAZONE 15 mg/ml, suspension liquide pour administration par voie orale
Critères d'octroi	<i>Patients adultes et patients âgés de ≥ 2 ans atteints d'Adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD), liée à l'X, progressive, non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles</i>
Périodicité des rapports de synthèse	6 mois
Renseignements administratifs	
Contact laboratoire titulaire ou CRO	Email: info@minoryx.com Tel: +34 93 544 14 66
Contact à l'ANSM	aac@ansm.sante.fr
CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant	CRPV de Tours
Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire	gdpr@minoryx.com

Dernière date de mise à jour: À compléter par l' ANSM

Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-authorisations-dacces-compassionnel>

Glossaire

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

E-saturne : application de téléservice de demandes d'AAC

RCP : résumé des caractéristiques du produit

NIP : note d'information prescripteur

PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et suivi des patients

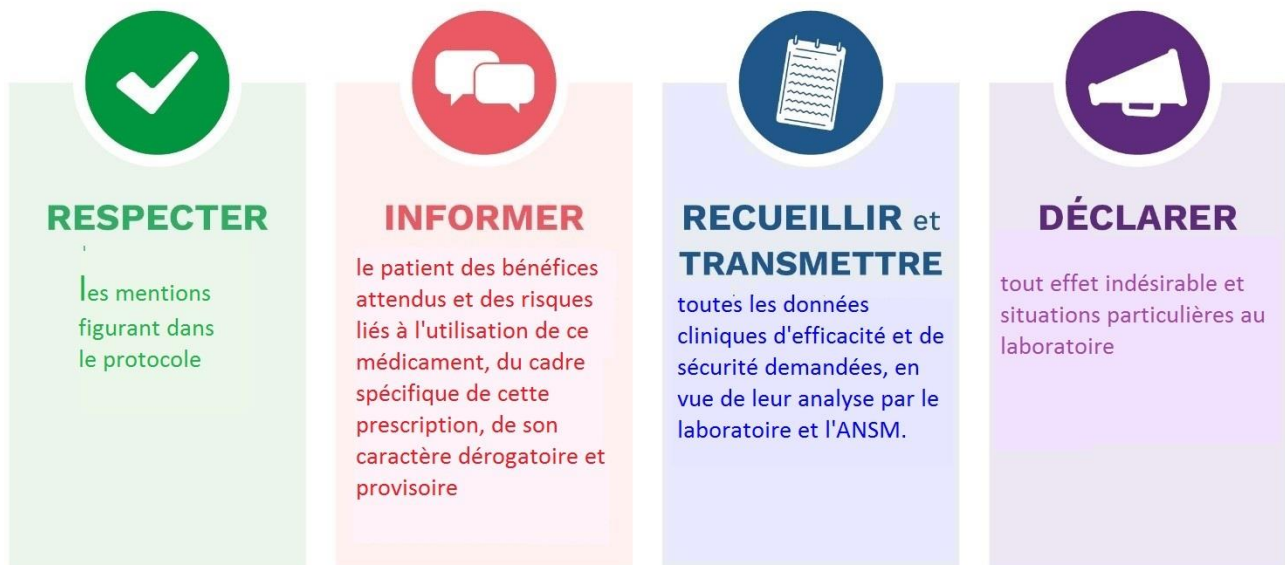
Sommaire

Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur	4
Le médicament	6
Calendrier des visites	9
Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients	10
Annexes	11
Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données	11
Annexe 2. Rôle des différents acteurs	29
Annex 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Nom du médicament : Leriglitazone	32
Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières	46
AACS	47
NFS - MFDs	48
EDSS	49

Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur

Vous souhaitez prescrire ou dispenser un médicament disponible au titre d'une autorisation d'accès compassionnel.

Cette autorisation vous engage à



Participer à cette démarche, c'est permettre au patient de bénéficier du traitement dans les meilleures conditions et contribuer au développement des connaissances scientifiques

* Une autorisation d'accès compassionnel est toujours temporaire, délivrée pour une durée d'un an maximum et renouvelable. Elle peut être retirée ou suspendue si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Le dispositif des autorisations d'accès compassionnel (AAC) remplace celui des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Pour plus d'informations sur le dispositif d'accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>).

L'autorisation d'accès compassionnel est une procédure permettant l'utilisation, à titre exceptionnel, d'un médicament dans une indication précise en l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la délivrance d'une telle AMM pour ce médicament, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;

- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine
- et, lorsque le médicament fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine dans l'indication, le laboratoire s'est engagé à demander une autorisation d'accès précoce (= équivalent des anciennes ATU cohorte) auprès de la HAS et de l'ANSM.

L'AAC est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-SP), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
 - une description du médicament ainsi que les conditions d'utilisation et de prescription du médicament,
 - des notes d'information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe 3](#));
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en [annexe 1](#);
- Recueillir également des données relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères permettant le maintien du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires via les fiches de suivi médical (cf [annexe 1](#)). Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l'ANSM sous la forme d'un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés. Une convention entre le laboratoire et l'établissement peut définir les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données¹.

¹ Conformément au II de l'article R. 5121-74-5 du Code de la Santé Publique

Le médicament

Specialité(s) concerné(s)

Leriglitazone 15 mg/ml, suspension liquide pour administration par voie orale.

(nom de code : MIN-102)

Caractéristiques du médicament

Leriglitazone est un médicament qui se présente sous forme de suspension liquide pour administration par voie orale (buvable) dosée à 15 mg/ml, conditionné en flacon de verre de 100 ml et stable à température ambiante durant 3 ans.

Leriglitazone (MIN-102) est un agoniste gamma du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) biodisponible et sélectif, indiqué pour les maladies du système nerveux central (SNC). C'est l'un des métabolites de la pioglitazone et il a démontré une pénétration cérébrale adaptée et un profil de tolérance acceptable chez l'homme.

Sur la base des résultats précliniques et des données cliniques disponibles, Leriglitazone pourrait réduire la progression des lésions cérébrales chez les patients atteints d'Adrénoleucodystrophie (ALD), liée à l'X, pédiatriques et adultes. De plus, chez les adultes, il peut également réduire la progression des symptômes de myélopathie tels que la détérioration de l'équilibre.

Leriglitazone (MIN-102) est en cours de développement clinique dans différents pays dont la Communauté Européenne, et n'a pas encore d'autorisation de mise sur le marché.

Des essais cliniques sont terminés ou en cours dans diverses indications :

- Une étude clinique - NCT04528706 chez des patients pédiatriques de sexe masculin atteints d'Adrénoleucodystrophie cérébrale liée à l'X (cALD) pour évaluer les effets du traitement MIN-102 sur la progression de la maladie avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT).

- Une étude clinique - NCT03231878 pour évaluer l'efficacité et de tolérance du MIN-102 chez les patients masculins atteints d'adrénomyélongueopathie (AMN).

- Une étude clinique - NCT03917225 pour évaluer l'effet du MIN-102 sur la progression de l'ataxie de Friedreich chez les patients masculins et féminins.

Critères d'octroi

Patients adultes et patients âgés de ≥ 2 ans atteints d'ALD cérébrale (cALD), liée à l'X, progressive, non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

Posologie

Patients adultes

La dose initiale de Leriglitazone recommandée pour les adultes est de 10 ml une fois par jour, de préférence au même moment de la journée. Un mois après le début du traitement, la dose doit être augmentée à 12 ml, sauf en cas d'œdème modéré à sévère ou de prise de poids ou d'augmentation des enzymes hépatiques auquel cas la dose sera maintenue à 10 ml.

Des modifications de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables persistants ou nouveaux ([Tableau 1](#)).

Modifications posologiques chez les adultes

Après l'initiation du traitement, des modifications de dose sont possibles à tout moment en cas d'effets indésirables sur appréciation clinique. Après résolution des effets indésirables, la dose peut être augmentée à nouveau ([Tableau 1](#)).

Tableau 1: Modifications recommandées de la dose de Leriglitazone chez les adultes

Effet indésirable	Sévérité	Modifications posologiques recommandées
Œdème modéré à sévère et/ou prise de poids	Modéré - Sévère	Diminuer la dose de référence* par paliers de 2 ml jusqu'à une dose minimale de 8 ml. Après résolution, la dose réduite peut être augmentée à nouveau jusqu'à la dose de référence par paliers de 2 ml par mois.
Augmentation des enzymes hépatiques	ALAT >3.0 fois ULN confirmé en 2 mesures	Le traitement doit être suspendu jusqu'à normalisation. Après normalisation, envisager la reprise du traitement et la poursuite de la surveillance des enzymes hépatiques.

*La dose de référence est définie soit comme la dose initiale de 10 ml, soit comme la dose de 12 ml.

Patients de 2 à 17 ans

Une dose initiale individualisée basée sur les concentrations plasmiqes de MIN-102 sera sélectionnée comme décrite dans le tableau ci-dessous :

Suivre le tableau ci-dessous pour calculer la dose initiale de Leriglitazone pour usage pédiatrique :

Age (ans)	Dose (mg/kg par jour)	Dose (mL/kg par jour)
2-5	2.6	0.17
≥ 6 – 11	2.4	0.16
12-17 (*)	2.2	0.15

(*) La dose initiale ne peut être supérieure à 10 mL.

Modifications posologiques chez les patients de 2 à 17 ans

Après l'initiation du traitement, la dose peut être réduite par rapport la dose recommandée à tout moment en cas d'effets indésirables non contrôlés par d'autres mesures spécifiques, sur appréciation clinique. Après résolution, la dose réduite peut être augmentée à nouveau jusqu'à la dose recommandée.

Conditions de prescription et de délivrance

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se rapporter à l'[annexe 2](#) pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

Dans le cadre de l'AAC, Leriglitazone 15 mg/ml est réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux médecins spécialistes en neurologie et/ou en pédiatrie. Leriglitazone ne peut être délivré que dans le cadre de l'AAC. Les deux centres de référence sont Hôpital La Pitié-Salpêtrière à Paris et Hôpital Bicêtre au Kremlin-Bicêtre. En cas de prescription en dehors de ces deux centres

de référence, un avis collégial avec l'un de ces deux centres (Bicêtre ou La Pitié-Salpêtrière) est indispensable.

Contre-indications, mises en garde et précautions particulières d'emploi

Se reporter à l'[annexe 3](#).

Leriglitazone est contre-indiqué pour les patients présentant :

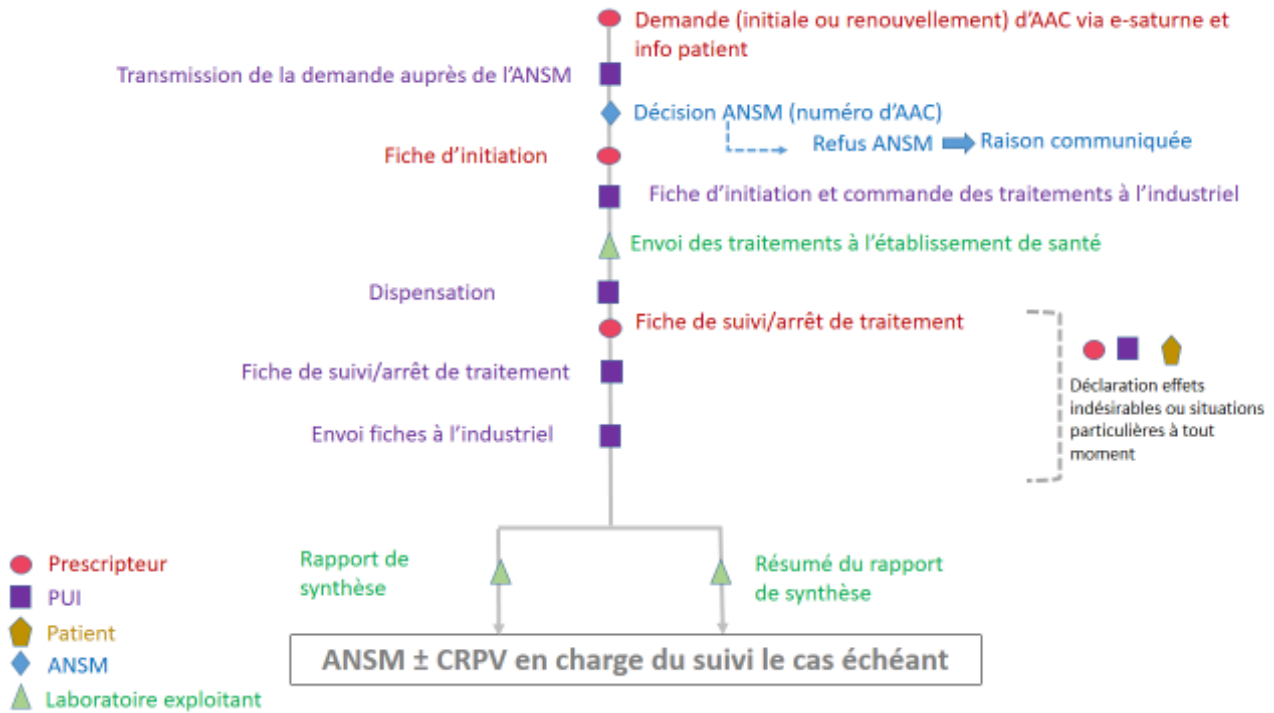
- Une hypersensibilité aux thiazolidinediones
- Diabète de type 1 ou de type 2
- Une insuffisance cardiaque ou antécédent d'insuffisance cardiaque (stades NYHA I à IV)
- Antécédents de cancer, sauf résection chirurgicale et sans signe de récurrence depuis au moins 5 ans.

Compte-tenu des effets indésirables identifiés, l'investigateur devra surveiller attentivement les paramètres hépatiques, ainsi que la prise de poids et l'œdème.

Calendrier des visites

Accès Compassionnel – LERIGLITAZONE Calendrier des Visites	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM	Première Administration (Fiche d'Initiation)	Suivi du traitement et/ou arrêt (Fiches de suivi) (Fiche d'arrêt définitif)
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X		
Collecte de données sur les caractéristiques des patients			
Déclaration de conformité aux critères d'octroi du référentiel AAC	X		
Bilan biologique: Formule sanguine complète, bilan biochimique complet incluant les fonctions surrénale, rénale et hépatique. Cytologie urinaire.	X		X Si interruption seulement
Biomarqueurs et taux sériques de MIN-102		X	X
Antécédents de traitement et histoire de la maladie	X	X	
Évaluation de la maladie ALD* : Examen clinique, IRM cérébrale, et questionnaires (AACS et EDSS pour les adultes), (NFS-MFD pour les enfants). Collecte des signes et symptômes cliniques non saisis par les éléments cliniques ci-dessus et déjà saisis dans le dossier médical	X	X	X Au Début et tous les 3 à 6 mois
Collecte de données sur les conditions d'utilisation			
Posologie administrée et traitements associés	X	X	X
Interruption de traitement			X
Collecte de données d'efficacité			
Données de survie			X
Critère d'efficacité: Voir Évaluation de la maladie ALD*		X	X
Collecte de données de tolérance/situations particulières			
Suivi des effets indésirables /situations particulières Veuillez consulter/utiliser " Fiche de déclaration d'effet indésirable "		X	X
Abréviations: AAC: autorisation d'accès compassionnel; AACS: Adulthood ALD/AMN Clinical Score; ALD: Adrénoleucodystrophie; IRM: Imagerie par Résonance Magnétique; NFS: Neurologic function score; MFD: Major functional disabilities;			

Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients



Annexes

Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

- [Fiche d'initiation de traitement](#)
- [Fiches de suivi de traitement](#)
- [Fiche d'arrêt définitif de traitement](#)
- [Fiche de déclaration d'effet indésirable/ situation particulière/ grossesse](#)

Les fiches de collecte de données doivent être complétées électroniquement sur la plateforme web: web-plateforme, formulaire de déclaration de cas - électronique (eCRF)

En cas d'indisponibilité du site web ou pour la fiche de déclaration d'effet indésirable/Default qualité

La fiche doit être adressée par mail à:

Cellule AAC Leriglitazone 15 mg/ml - Société Minoryx

Tel. : +34 93 544 14 66

E-mail : info@minoryx.com

Annexe 1A - Fiche d'initiation de traitement

Fiche d'initiation de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre avec l'AAC au laboratoire

Date de la demande : Cliquez ici pour entrer une date.

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte. Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de naissance* : / / (MM/AAAA) Poids (kg) : | | | Taille (cm) : | | |

*Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacts si pertinents.

Sexe : M F

*Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacts si pertinents.

L'autorisation d'accès compassionnel ne remplace pas l'essai clinique, le prescripteur doit vérifier que le patient n'est pas éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France.

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/> ou <https://clinicaltrials.gov/> .

Dans le cas d'impossibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours dans la situation qui fait l'objet de la demande d'autorisation d'accès compassionnel, précisez les motifs de non-éligibilité à l'essai clinique :

Maladie

Diagnostic et état du patient

Diagnostic de l'adrénoleucodystrophie (ALD)	date:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Confirmation génétique de l'ALD, liée à l'X:	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Positivité au Gadolinium :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Stade clinique de l'ALD:		
ALD cérébrale confirmée :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Traitements antérieurs

Traitement	Si oui, nom du traitement	Date de début	Posologie	Actuellement en cours	Si non, motif d'arrêt
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		__/__/__		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inefficacité <input type="checkbox"/> Tolérance <input type="checkbox"/> Autre
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		__/__/__		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Inefficacité <input type="checkbox"/> Tolérance <input type="checkbox"/> Autre

Enzymes hépatiques

Paramètres Hépatiques	Date de prise de sang	Résultats	Valeurs normales du laboratoire	Cliniquement significatif
ALT (GPT) (U/L)	__/__/__	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non
AST (GOT) (U/L)	__/__/__	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non
GGT (γ-GT) (U/L)	__/__/__	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non
Bilirubin (total) (mg/dL)	__/__/__	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non
Alcaline Phosphatase (AP) (U/L)	__/__/__	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non

Test de grossesse

Applicable Non-applicable

Test de grossesse	Date de prise de sang/urine	Résultats
hCG (sang)	__/__/__	<input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> négative
hCG (urine)	__/__/__	<input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> négative

Patient éligible a une greffe de cellules souches hematopietiques (HSCT) : Oui Non

Donneur de cellules souches identifié : Oui Non

Comorbidités

Préciser les comorbidités significatives du patient.

Insuffisance surrénalienne : Oui Non

Symptômes d'adrénomyélongueuropathie : Oui Non

Si oui, date de début des symptômes : __/__/_____

Avis favorable rendu par la RCP nationale, Date : __/__/_____

Oui Non

Engagement du prescripteur

Je confirme que le patient remplit toujours les critères d'éligibilité : Oui Non

Critères d'octroi	Oui	Non
Patient âgés de \geq 18 ans		
Patient âgés de \geq 2 ans à 17 ans		
Diagnostic de cALD, liée à l'X, progressive		
Patient non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.		
Absence de contre-indication : <ul style="list-style-type: none"> • Une hypersensibilité aux thiazolidinediones • Diabète de type 1 ou de type 2 • Une insuffisance cardiaque ou antécédent d'insuffisance cardiaque (stades NYHA I à IV) • Antécédents de cancer, sauf résection chirurgicale et sans signe de récurrence depuis au moins 5 ans. 		
Le patient ou le parent ou le tuteur du patient comprend et accepte l'utilisation du produit dans le cadre de l'AAC		
Posologie de Leriglitzone et durée envisagée		
Posologie du traitement prescrite		
Administration par voie orale		
Fréquence d'administration		
Durée du traitement		

La dose initiale de Leriglitzone recommandée pour les adultes est de 10 ml une fois par jour

Note : Si des écarts sont effectués par rapport à la posologie recommandée, le prescripteur devra le justifier.

Rappel : le prescripteur doit attester via e-saturne que la demande d'AAC est conforme aux critères d'octroi d'une AAC pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande (insérer le lien).

Si non conforme, justification de la demande :

J'ai remis les documents d'information au patient (disponible en [annexe 3](#)) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles : Oui Non

<p>Médecin prescripteur</p> <p>Nom/Prénom : _____</p> <p>Spécialité : _____</p> <p>N° RPPS : _____</p> <p>Hôpital :</p> <p><input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé</p> <p>Numéro FINESS : _____</p> <p>Tel : Numéro de téléphone.</p> <p>E-mail: xxx@domaine.com</p> <p>Date : __/__/____</p> <p>Cachet et signature du médecin :</p>	<p>Pharmacien</p> <p>Nom/Prénom : _____</p> <p>N° RPPS : _____</p> <p>Hôpital :</p> <p><input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé</p> <p>Numéro FINESS : _____</p> <p>Tel : Numéro de téléphone.</p> <p>E-mail: xxx@domaine.com</p> <p>Date : __/__/____</p> <p>Cachet et signature du pharmacien :</p>
---	--

Vos données personnelles collectées peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Minoryx. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL – 3 Place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données (DPO) à l'adresse suivante : gdpr@minoryx.com. (merci d'indiquer « DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES » dans la ligne Objet). Vous disposez également d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement de vos données à caractère personnel que vous pouvez exercer aux coordonnées ci-dessus. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Avis de Confidentialité à l'adresse suivante : <https://www.minoryx.com/privacy-policy/>.

Annexe 1B - Fiche de suivi de traitement

Fiche de suivi de traitement

(Visites après la première administration)

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de la visite : ___ / ___ / ___

Visite de suivi n° à compléter

⋮ : J1 M1 M3 M6 M9 ... M_)

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |

N° d'AAC de l'ANSM : | _ | _ | _ |

Conditions d'utilisation

Date de la première administration : ___ / ___ / ___

Posologie et durée prescrite

| À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement.

Y a-t-il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ? Non Oui

| Si oui, préciser.

Les patients adultes débuteront à une dose initiale de 10 ml. La dose sera augmentée à 12 ml un mois après le début du traitement, à moins qu'une modification de la posologie en raison d'événements indésirables ne soit recommandée. La durée du traitement sera déterminée par le médecin prescripteur en fonction de la tolérance au Leriglitzone et des résultats cliniques et radiologiques observés.

Traitements concomitants et/ou soins de support

| À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement.

Y a-t-il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ? Non Oui

| Si oui, préciser.

Leriglitzone doit être utilisé avec prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) 2C8 et du CYP3A (par exemple, gemfibrozil et itraconazole) ou d'inducteurs du CYP3A (par exemple, carbamazépine).

Interruption/arrêt temporaire de traitement

Oui Non

| Si oui, préciser les raisons.

Dans le cas où le patient ne peut tolérer la dose minimale de 8 ml, alors le traitement doit être arrêté.

Pour tout arrêt définitif du traitement, compléter la « Fiche d'arrêt définitif du traitement

Si l'arrêt est dû à un effet indésirable, compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration des effets indésirables

Évaluation de l'effet du traitement par Leriglitazone

Variables d'efficacité 1 et 2

Évaluation de la maladie cALD, liée à l'X, par le médecin par examen clinique, et

- Pour les adultes : par questionnaires AACS et EDSS :

<u>AACS (Adulthood ALD/AMN Score Clinique)</u>	
Date:	Résultats (Score)
Fonctions moteur (jusqu'à 6 au total)	
Fonctions de la vessie (jusqu'à 3 au total)	
Symptômes sensoriels ou douleurs dans les jambes (total jusqu'à 3)	
Fonctions cérébrales (jusqu'à 12)	
Total	

<u>EDSS (Échelle de statut d'invalidité étendue de Kurtzke)</u>	
Date et Résultat	

- Pour les enfants : par questionnaire NFS-MFD :

<u>NFS-MFD (Score de la fonction neurologique – Déficiences fonctionnelles majeures)</u>	
Date:	Résultat
Total NFS	

Les questionnaires seront complétés par le médecin et par le patient au début du traitement et tous les 3 à 6 mois jusqu'à la fin du traitement.

Variable d'efficacité 3

Évaluation de la maladie cALD, liée à l'X, par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :

- Pour les adultes : IRM cérébrale (y compris score de Loes, présence de rehaussement au gadolinium, volumétrie, diffusion tensor imaging (DTI),
- Pour les enfants : IRM cérébrale (y compris score de Loes, et présence de rehaussement au gadolinium).

L'IRM cérébrale sera réalisée au début du traitement et tous les 3 à 6 mois jusqu'à la fin du traitement.

<u>IRM Cérébrale</u>	
Date et Résultat	

Surveillance

Paramètres Hépatiques	Date	Résultats
ALT (GPT) (U/L)	__/__/----	
AST (GOT) (U/L)	__/__/----	
GGT (γ-GT) (U/L)	__/__/----	
Bilirubin (total) (mg/dL)	__/__/----	
Alkaline Phosphatase (AP) (U/L)	__/__/----	

Test de grossesse	Date	Résultats
hCG (sang)	__/__/----	<input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> négative
hCG (urine)	__/__/----	<input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> négative

Effet(s) indésirable(s)/Situation(s) particulière(s)

Y a-t-il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ? Oui Non

| **Si oui**, procéder à leur déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en [annexe 1](#)

Apparition d'une contre-indication au traitement prescrit Oui Non

Si oui, préciser et compléter la fiche d'arrêt définitif.

Vérification du suivi de la contraception, le cas échéant.

<p>Médecin prescripteur</p> <p>Nom/Prénom : _____</p> <p>Spécialité : _____</p> <p>N° RPPS : _____</p> <p>Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé</p> <p>N° FINESS : _____</p> <p>Tél : Numéro de téléphone. _____</p> <p>E-mail : xxx@domaine.com</p> <p>M'engage à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fournir les formulaires de suivi médical (annexe 1B) ainsi que le cas échéant, le formulaire de déclaration d'effets indésirables (annexe 1D), de situation de grossesse (annexe 1D) et d'arrêt de traitement (annexe X1C) aux parties concernées. - Informer et remettre au patient, la « Note d'information destinée au patient » (annexe 3) - Confirme que l'information sur le patient rapportée ci-dessus est exacte au mieux de ma connaissance. <p>Date : ____/____/____</p> <p>Cachet et signature du médecin :</p>	<p>Pharmacien</p> <p>Nom/Prénom _____ :</p> <p>N° RPPS : _____</p> <p>Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé</p> <p>N° FINESS : _____</p> <p>Tél : Numéro de téléphone. _____</p> <p>E-mail : xxx@domaine.com</p> <p>Date : ____/____/____</p> <p>Cachet et signature du pharmacien :</p>
---	---

Vos données personnelles collectées peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Minoryx. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL – 3 Place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données (DPO) à l'adresse suivante : gdpr@minoryx.com. (merci d'indiquer « DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES » dans la ligne Objet). Vous disposez également d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement de vos données à caractère personnel que vous pouvez exercer aux coordonnées ci-dessus. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Avis de Confidentialité à l'adresse suivante : <https://www.minoryx.com/privacy-policy/>.

Annexe 1C - Fiche d'arrêt définitif de traitement

Fiche d'arrêt définitif de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de l'arrêt définitif de traitement : __/__/____

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | _ | _ | _ | Prénom (2 premières lettres) : | _ | _ |

N° dernière AAC de l'ANSM : | _ | _ | _ |

Posologie à l'arrêt du traitement : _____

Raisons de l'arrêt du traitement

Survenue d'un effet indésirable : relié à Leriglitzone non relié à Leriglitzone

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en [annexe](#)

Survenue d'une contre-indication

| Préciser : _____

Progression de la maladie

Effet thérapeutique non satisfaisant

| Si considéré comme un manque d'efficacité, procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en [annexe 1](#)

Décès

→ Date du décès : __/__/____

→ Raison du décès : Décès lié à un effet indésirable

| Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en [annexe 1](#)

Décès lié à la progression de la maladie

Autre raison : _____

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : __/__/____

Ne remplit plus les critères d'octroi, préciser :

Autre, préciser : _____

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	Hôpital : _____
Hôpital : _____	<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
<input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	N° FINESS : _____
N° FINESS : _____	Tél : Numéro de téléphone.
Tél : Numéro de téléphone.	E-mail : xxx@domaine.com
E-mail : xxx@domaine.com	Date : __/__/____
Date : __/__/____	Cachet et signature du pharmacien :
Cachet et signature du médecin :	

Vos données personnelles collectées peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Minoryx. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données

personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL – 3 Place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données (DPO) à l'adresse suivante : gdpr@minoryx.com. (merci d'indiquer « DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES » dans la ligne Objet). Vous disposez également d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement de vos données à caractère personnel que vous pouvez exercer aux coordonnées ci-dessus. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Avis de Confidentialité à l'adresse suivante : <https://www.minoryx.com/privacy-policy/>.

Annexe 1D - Fiche de déclaration des effets indésirables/Situation particulière/Grossesse

Fiche de déclaration des effets indésirables/Situation particulière/Grossesse

Fiche à transmettre au laboratoire

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

Minoryx Fiche de déclaration des effets indésirables

Date de réception de l' Évènement indésirable (EI) :

Date de réception par Minoryx :

Fiche à remplir et transmettre par Email: EU/ROW:PVDS-ROW@premier-research.com

Il incombe également au prescripteur de faire rapport à son autorité de réglementation locale, le cas échéant.

Information du déclarant

Nom: _____ Patient PS: _____ Autre: _____

Adresse: _____ Téléphone #: _____ Fax #: _____

_____ Adresse E-mail: _____

_____ Relation au Patient: _____

_____ Permission de contacter PS: Oui No N/A

Pouvons-nous vous contacter ou votre PS pour plus de détails? Information du contact:

Information du patient

Initiales: _____ Genre: H F

Année de naissance (AAAA): _____ Age à la date de l'évènement : _____

Poids: _____ lb kg (encerclez un) Taille: _____ en cm (encerclez un)

Grossesse

Grossesse: Oui No N/A

Accouchement : Date prévue : _____

Date réelle :

Description, précisions complémentaires concernant la grossesse le cas échéant :

Minoryx Fiche de déclaration des effets indésirables

Médicament(s) suspect(s)

#1 Nom du médicament: _____ Posologie: _____ Forme du Dosage: _____ Lot#: _____ Date Exp.: _____

Voie d'administration: _____ Indication d'utilisation: _____

Dose/Fréquence: _____ Début: _____ Arrêt: _____

Durée d'utilisation: _____ Mesure prise: _____

Déchallenge: Oui No PP N/A Rechallenge: Oui No PP N/A

#2 Nom du médicament: _____ Posologie: _____ Forme du Dosage: _____ Lot#: _____ Date Exp.: _____

Voie d'administration: _____ Indication d'utilisation: _____

Dose/Fréquence: _____ Début: _____ Arrêt: _____

Durée d'utilisation: _____ Mesure prise: _____

Déchallenge: Oui No PP N/A Rechallenge: Oui No PP N/A

#3 Nom du médicament: _____ Posologie: _____ Forme du Dosage: _____ Lot#: _____ Date Exp.: _____

Voie d'administration: _____ Indication d'utilisation: _____

Dose/Fréquence: _____ Début: _____ Arrêt: _____

Durée d'utilisation: _____ Mesure prise: _____

Déchallenge: Oui No PP N/A Rechallenge: Oui No PP N/A

F: Femme; H: Homme; N/A: Non-Applicable; PP=Peu Probable; PS=Professionnel de Santé

Traitements concomitants (inclure les produits en vente libre et à base de plantes)

Nom	Dosage	Indication	Posologie	Dates/durée

Minoryx Fiche de déclaration des effets indésirables

Tests de laboratoire/Diagnostics

Nom du test	Date	Résultats (inclure unités)	Valeurs normales (inclure unités)

Antécédents Médicaux

Aliment/Drogue Allergies: _____

Antécédents professionnels/environnementaux: _____

Alcool: _____ Tabac: _____

histoire familiale: _____

Description des antécédents médicaux: (inclure toute utilisation antérieure de médicament suspect et les résultats, les interventions chirurgicales antérieures, les hospitalisations et les conditions médicales pertinentes)

Évènement indésirable(s) (Eis)

Verbatim EI Terms	Date de début	Date de fin	EI grave (Oui/Non) <i>Si Oui Raison*</i>	diagnostiques réalisés	Date d'admission	Date de discharge	Issue**

***F**=Fatal; **LT**= Mise en jeu du pronostic vital **NH**=Nouvelle Hospitalisation; **CA**=Anomalie Congenital / malformation néonatale; **PS**= Invalidité/incapacité persistante/significative; **OI**= Autre évènement médical important

****R**=Resolu; **S**=Séquelle; **I**=Amélioré; **O**=En cours; **NR**=Non Reporté; **U**=Inconnu; **F**=Fatal

Patient vu aux urgences mais no admis? Oui Non Durée du séjour aux urgences: _____

PS uniquement: Pensez-vous que le ou les évènements signalés sont liés au produit ?

Oui Non Ne sait pas

Autopsie: Oui Non Résultats: _____

Minoryx Fiche de déclaration des effets indésirables

Décrire les événements : (inclure les médicaments ou les procédures de traitement)

Sévérité

Léger Modéré Sévère Mise en jeu du pronostic vital Décès

Mesure prise concernant le produit expérimental suite à la survenue de l'EI

Pas de Changement Arrêt temporaire Date of Arrêt temporaire: ___/___/___
 Diminution de la dose Arrêt Date d'arrêt: ___/___/___
 Augmentation de la dose Non Applicable
 Ne sait pas

SITUATIONS PARTICULIERES

Décrivez ci-dessous toute situation, hors événement indésirable, survenue chez le patient, telle que :

Utilisation hors AMM, Mésusage Surdosage, Abus, Usage détourné, Erreur médicamenteuse, Exposition professionnelle ou accidentelle, Interaction médicamenteuse, Médicament falsifié, Exposition au cours de l'allaitement, Suspicion de transmission d'agents infectieux, Inefficacité, Effet bénéfique inattendu

Commentaires additionnels:

En application du référentiel de la CNIL relatif aux traitements des données à caractère personnel mis en œuvre à des fins de gestions des vigilances sanitaires (JO du 18 juillet 2019), nous vous remercions d'informer vos patients des modalités de traitement des données les concernant qui nous ont été transmises ainsi que de la manière d'exercer leurs droits.

Vos données personnelles collectées peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de Minoryx. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL – 3 Place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07).

Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données (DPO) à l'adresse suivante : gdpr@minoryx.com. (merci d'indiquer « DÉLÉGUÉ À LA PROTECTION DES DONNÉES » dans la ligne Objet). Vous disposez également d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement de vos données à caractère personnel que vous pouvez exercer aux coordonnées ci-dessus. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Avis de Confidentialité à l'adresse suivante : <https://www.minoryx.com/privacy-policy/>.

Annexe 2. Rôle des différents acteurs

1. Rôle des professionnels de santé

1.1. Le prescripteur

L'autorisation d'accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d'octroi, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-SP.

Avant tout traitement, le prescripteur :

- prend connaissance du présent PUT-SP et du RCP ou de la NIP, le cas échéant
- vérifie l'éligibilité de son patient aux critères d'octroi du médicament disposant d'une autorisation d'accès compassionnel ;
- informe, de manière orale et écrite via le document d'information disponible en [annexe 3](#), le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
 - de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
 - du caractère dérogatoire de la prise en charge par l'Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel ;
 - des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
 - de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

- soumet la demande d'AAC via e-saturne à l'ANSM ; En cas de demande non conforme aux critères ou en l'absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l'autorisation de l'ANSM, le prescripteur :

- informe le médecin traitant du patient
- remplit la fiche d'initiation de traitement, qu'il transmet à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné

Le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-SP. Il transmet les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical au laboratoire exploitant le médicament.

Suite à l'initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-SP) au cours desquelles il devra également :

- ✓ remplir la fiche de suivi correspondante,
- ✓ rechercher la survenue d'effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en [annexe 4](#),
- ✓ remplir la fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant.

Les fiches de suivi et d'arrêt sont envoyées systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire selon les modalités décrites [en page 10](#).

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d'échéance de l'AAC, la demande de renouvellement de l'AAC via e-saturne à l'ANSM.

1.2. Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l'objet d'une AAC.

Le pharmacien :

- ✓ complète la fiche d'initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant le médicament
- ✓ commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l'AAC ;
- ✓ assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin
- ✓ déclare tout effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en [annexe 4](#).

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données lorsqu'il est exigé dans le cadre du PUT-SP.

2. Rôle du patient

Tout patient :

prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d'information sur son traitement qui lui sont remis ([voir annexe 3](#));

informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement : www.signalement-sante.gouv.fr.

3. Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- ✓ réceptionne les fiches d'initiation de traitement, de suivi et d'arrêt définitif, et intègre les données dans sa base de suivi
- ✓ est responsable du traitement des données au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- ✓ collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP, notamment les données d'efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1ere page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l'accès compassionnel et transmet après validation par l'ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l'ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
- ✓ sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis,

- ✓ respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products) ;
- ✓ contacte l'ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (Emergent Safety Issues) ;
- ✓ organise et finance le recueil des données dans le cadre des AAC, s'assure de l'assurance qualité et de la collecte rigoureuse et exhaustive des données ;
- ✓ s'assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC ;
- ✓ approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
- ✓ s'est engagé, en cas de développement en cours dans l'indication en vue d'une demande d'AMM, à demander une autorisation d'accès précoce auprès de la HAS et de l'ANSM

4. Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- ✓ évalue le médicament notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC,
- ✓ évalue les demandes d'AAC pour chaque patient,
- ✓ valide le présent PUT-SP.

À la suite de la délivrance des AAC, l'ANSM :

- ✓ prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- ✓ évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports ;
- ✓ informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC,
- ✓ modifie-le PUT-SP en fonction de l'évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d'octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique

L'ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (<https://ansm.sante.fr/documents/referenc/#collapse-1>) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT-SP correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.

Annex 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel :

Nom du médicament : Leriglitzone

Cette annexe comprend :

- un document d'information sur le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel
- une note d'information sur le traitement des données personnelles.

Note d'information sur l'autorisation d'accès compassionnel

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à ses parents ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée

Votre médecin vous a proposé un traitement par Leriglitzone dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.

Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès compassionnel ?

Le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L'efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l'ANSM au vu des données disponibles.

L'objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel en fai'ant l'o'jet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L'AAC s'accompagne d'un recueil obligatoire de données pour s'assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d'utilisation et que les bénéfices du traitement restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus au cours du temps.

Les données sont recueillies auprès des médecins et des pharmaciens par le laboratoire exploitant le médicament via la mise en place d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil de données (PUT-SP) validé par l'ANSM. Ces données sont transmises périodiquement et de manière anonyme par le laboratoire à l'ANSM afin d'évaluer le médicament le temps de sa mise à disposition en accès compassionnel.

Lorsqu'il vous est prescrit un médicament dans le cadre d'une AAC, vous ne participez pas dans un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'examen supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

L'AAC peut être suspendue ou retirée si les conditions initiales ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une.

L'utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

- de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver, sont à prendre à distance ou pendant les repas , etc.;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

Qu'est-ce que Leriglitzone 15 mg/ml et dans quel cas est-il utilisé ?

Description de la maladie

l'adrénoleucodystrophie (ALD) cérébrale (cALD), liée à l'X, est une maladie du système nerveux central. C'est une maladie qui touche les adultes et les enfants. Elle peut progresser rapidement si la maladie n'est pas découverte et traitée suffisamment tôt.

Mécanisme d'action

Leriglitzone 15 mg/ml est utilisé dans le cadre d'une AAC au cas par cas pour traiter la maladie appelée cérébrale adrénoleucodystrophie (cALD), liée à l'X.

Leriglitzone est un agoniste gamma du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes biodisponible et sélectif, indiqué pour les maladies du système nerveux central. C'est l'un des métabolites de la pioglitazone et il a démontré une pénétration cérébrale adaptée et un profil de tolérance acceptable chez l'homme.

Leriglitzone 15 mg/ml n'est autorisé dans aucun pays à ce jour ; une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée au niveau européen et l'évaluation est en cours.

Quelles sont les informations à connaître avant de commencer un traitement par Leriglitzone 15 mg/ml ?

Pour toute question concernant votre traitement par Leriglitzone, veuillez-vous adresser à votre médecin.

Leriglitzone ne doit jamais être administré :

Si vous êtes allergique au Leriglitzone. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Leriglitzone.

Caractéristiques du médicament :

Leriglitzone se présente sous forme de suspension liquide pour administration par voie orale dosée à 15 mg/ml, conditionné en flacon de verre de 100 ml et stable à température ambiante.

Avertissements et précautions

Il existe un risque de survenue d'effets indésirables après l'administration de Leriglitzone.

Leriglitzone est contre-indiqué pour les patients présentant :

- Une Hypersensibilité aux thiazolidinediones
- Diabète de type 1 ou de type 2
- Une Insuffisance cardiaque ou antécédent d'insuffisance cardiaque (stades NYHA I à IV)

- Antécédents de cancer, sauf résection chirurgicale et sans signe de récurrence depuis au moins 5 ans.

Autres médicaments et Leriglitzone

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses avec le Leriglitzone n'a été réalisée, le risque que Leriglitzone interagisse avec d'autres médicaments que vous prenez est par conséquent inconnu à ce jour.

Avant de commencer un traitement par Leriglitzone informez votre médecin si vous prenez des médicaments anticoagulants (par exemple, la warfarine ou l'héparine), ou tout autre médicament, ou si vous prévoyez de prendre des médicaments pendant l'accès compassionnel.

Durant l'accès compassionnel, consultez votre médecin et/ou pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris les médicaments en vente libre, les produits à base de plantes ou les compléments alimentaires, ou substances telles qu'alcool.

Si vous consultez d'autres professionnels de santé, par exemple, un autre médecin ou un dentiste, informez-les que vous participez à ce programme compassionnel.

Grossesse, allaitement et fertilité : Recommandations au patient.

Femmes

Les effets de Leriglitzone sur les enfants à naître ne sont pas connus. Il est important que vous ne tombiez pas enceinte durant votre traitement par Leriglitzone et pendant au moins 5 mois après votre dernière dose. Vous ne pouvez bénéficier du traitement que si vous êtes ménopausée (vous n'avez plus vos règles), êtes stérile chirurgicalement, ou utilisez une méthode de contraception efficace. Dans ce cadre, les méthodes de contraception suivantes sont considérées comme efficaces :

- Utilisation efficace d'une contraception par voie orale, injectable, implantée, intravaginale ou méthodes hormonales transdermiques (à travers la peau),
- Mise en place d'un dispositif intra-utérin (DIU),
- Vasectomie du partenaire sexuel masculin,
- Méthode de contraception dite de barrière avec utilisation d'un spermicide : préservatif ou diaphragme avec mousse spermicide/gel/film/crème suppositoire.

Votre médecin vous parlera de votre contraception. Avant et pendant le traitement par Leriglitzone, vous pourrez avoir des tests de grossesse à intervalles réguliers, tels que déterminés par votre médecin. Vous devez arrêter Leriglitzone et informer immédiatement votre médecin si vous pensez que vous êtes enceinte.

Si vous avez l'intention de devenir enceinte ou d'allaiter au cours de votre traitement par Leriglitzone, ou pendant la période spécifiée par votre médecin, veuillez en informer votre médecin.

Allaitement

N'allaitez pas pendant que vous prenez Leriglitzone. En effet, aucune donnée n'est actuellement disponible sur le passage de Leriglitzone dans le lait maternel et s'il peut affecter votre bébé.

Fertilité

Les études de tératogénicité et de mutagénicité réalisées chez l'animal n'ont montré aucun effet de Leriglitzone. Mais il est important de savoir qu'aucune étude ni donnée n'est actuellement disponible chez l'être humain concernant un effet possible de Leriglitzone sur la fertilité.

Ne faites pas de don d'ovules à partir du moment où vous prenez votre première dose de Leriglitzone jusqu'à 5 mois après avoir reçu votre dernière dose.

Homme

- Chirurgicalement stérile.

- Préservatif masculin avec spermicide.

Pour les hommes, les rapports sexuels avec des partenaires féminines doivent être évités à moins que vous n'utilisiez des préservatifs pendant les activités sexuelles à partir du moment où vous prenez la première dose du médicament à l'étude jusqu'à 5 mois après avoir pris votre dernière dose. En outre, vous ne devez pas donner de sperme à partir du moment où vous prenez votre première dose de Leriglitazone jusqu'à 5 mois après avoir reçu votre dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines pendant le traitement par Leriglitazone.

Comment Leriglitazone 15 mg/ml est-il administré ?

Leriglitazone est administré :

- Le premier jour de traitement (J0)
- Puis une fois par jour, de préférence au même moment de la journée
- Puis votre médecin vous dira la durée du traitement.

Leriglitazone est une suspension liquide buvable, de préférence au même moment de la journée une fois par jour.

Durée du traitement par Leriglitazone

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à recevoir Leriglitazone. N'arrêtez pas le traitement par Leriglitazone sans l'avis de votre médecin.

Si vous n'avez pas reçu une dose de Leriglitazone

Si vous n'avez pas reçu une dose de Leriglitazone, parlez-en à votre médecin afin de garantir que Leriglitazone puisse être administré dès que possible.

Pour toute question sur la façon dont Leriglitazone est administré, adressez-vous à votre médecin.

Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, le Leriglitazone peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne se produisent pas chez tous les patients.

Dans les études cliniques, des événements indésirables ont été observés: cas d'œdème modéré à sévère ou de prise de poids ou d'augmentation des enzymes hépatiques.

Si vous présentez des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique également à tous les effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dessus.

Comment conserver Leriglitazone 15 mg/ml ?

Leriglitazone 15 mg/ml est conservé à température ambiante.

À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il existe peu de recul sur l'utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-SP) disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d'effets indésirables.

À chaque consultation

→ Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès compassionnel d'un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

Chez vous, entre les consultations

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

Combien de temps dure une autorisation d'accès compassionnel ?

L'AAC est temporaire, dans l'attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l'autorisation délivrée par l'ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l'ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d'octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'une AAC implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès compassionnel d'un médicament – Traitement des données personnelles »](#).

Pour en savoir plus

- Notice du médicament que vous allez prendre (renvoi vers site de l'ANSM, lien à venir),
- Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données de votre médicament, (lien vers le référentiel des accès dérogatoires)
- Informations générales sur les autorisations d'accès compassionnel des médicaments (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionnel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

L'Association Européenne contre les Leucodystrophies (ELA).

Ce document a été élaboré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec le laboratoire [Minoryx].

Note d'information destinée au prescripteur

1. Dénomination du médicament

Leriglitzone 15 mg/ml (nom de code : MIN-102).

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque ml de suspension buvable contient 13,66 mg de Leriglitzone équivalant à 15 mg de chlorhydrate de Leriglitzone.

Excipients à effet notoire :

- Chaque ml contient 80 mg sorbitol (E420)
- Chaque ml contient 2 mg sodium
- Chaque ml contient 1 mg sodium benzoate (E211)

3. Forme pharmaceutique

Suspension liquide pour administration par voie orale. Suspension blanche et homogène.

4. Informations cliniques

4.1. Indication thérapeutique

Patients adultes et patients âgés de ≥ 2 ans atteints d'ALD cérébrale (cALD), liée à l'X, progressive, et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Patients adultes

La dose initiale de Leriglitzone recommandée pour les adultes est de 10 ml une fois par jour, de préférence au même moment de la journée. Un mois après le début du traitement, la dose doit être augmentée à 12 ml, sauf en cas d'œdème modéré à sévère ou de prise de poids ou d'augmentation des enzymes hépatiques auquel cas la dose sera maintenue à 10 ml.

Des modifications de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables persistants ou nouveaux (Tableau 1).

Modifications posologiques chez les adultes

Après l'initiation du traitement, des modifications de dose sont possibles à tout moment en cas d'effets indésirables sur appréciation clinique. Après résolution des effets indésirables, la dose peut être augmentée à nouveau (Tableau 1).

Tableau 1: Modifications recommandées de la dose de Leriglitzone chez les adultes

Effet indésirable	Sévérité	Modifications posologiques recommandées
Œdème modéré à sévère et/ou prise de poids	Modéré - Sévère	Diminuer la dose de référence* par paliers de 2 ml jusqu'à une dose minimale de 8 ml. Après résolution, la dose réduite peut être augmentée à nouveau jusqu'à la dose de référence par paliers de 2 ml par mois.
Augmentation des enzymes hépatiques	ALAT >3.0 fois ULN confirmé en 2 mesures	Le traitement doit être suspendu jusqu'à normalisation. Après normalisation, envisager la reprise du traitement et la poursuite de la surveillance des enzymes hépatiques.

*La dose de référence est définie soit comme la dose initiale de 10 ml, soit comme la dose de 12 ml.

Patients de 2 à 17 ans

Une dose initiale individualisée basée sur les concentrations plasmiqes de MIN-102 sera sélectionnée comme décrite dans le tableau ci-dessous :

Suivre le tableau ci-dessous pour calculer la dose initiale de Leriglitzone pour usage pédiatrique :

Age (ans)	Dose (mg/kg par jour)	Dose (mL/kg par jour)
2-5	2.6	0.17
≥ 6 – 11	2.4	0.16
12-17 (*)	2.2	0.15

(*) La dose initiale ne peut être supérieure à 10 mL.

Modifications posologiques chez les patients de 2 à 17 ans

Après l'initiation du traitement, la dose peut être réduite à 40 % de la dose recommandée à tout moment en cas d'effets indésirables non contrôlés par d'autres mesures spécifiques, sur appréciation clinique. Après résolution, la dose réduite peut être augmentée à nouveau jusqu'à la dose recommandée.

- La durée du traitement sera déterminée par le médecin prescripteur en fonction de la tolérance au Leriglitzone et des résultats cliniques et radiologiques observés.

Mode d'administration

Leriglitzone est une suspension liquide pour administration par voie orale, de préférence au même moment de la journée une fois par jour.

Les patients débuteront à une dose initiale de 10 ml. La dose sera augmentée à 12 ml un mois après le début du traitement, à moins qu'une modification de la posologie en raison d'événements indésirables ne soit recommandée.

Populations particulières

Femmes : Leriglitzone n'a pas encore été étudié chez les femmes atteintes d'ALD. Les données PK sur 11 patientes atteintes d'ataxie de Friedreich ont été obtenues dans l'étude MT-2-03 (FRAMES).

L'analyse pharmacocinétique de la population a révélé une différence de clairance relativement faible entre les sexes (14,7 % de moins chez les femmes), dans la pratique clinique, les femmes auraient besoin d'une dose plus faible que les hommes pour compenser l'effet combiné du sexe et de la composition corporelle.

Personnes âgées : La sécurité et l'efficacité de Leriglitzone chez les patients âgés (≥ 65 ans) n'ont pas été établies. Aucune différence de dose n'est attendue chez les patients de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique : Leriglitzone n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

La sécurité et l'efficacité de Leriglitzone chez les enfants âgés de < 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

4.3. Contre-indications

Leriglitzone est contre-indiqué pour les patients présentant :

- Une hypersensibilité aux thiazolidinediones
- Diabète de type 1 ou de type 2
- Une insuffisance cardiaque ou antécédent d'insuffisance cardiaque (stades NYHA I à IV)
- Antécédents de cancer, sauf résection chirurgicale et sans signe de récurrence depuis au moins 5 ans.

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Compte-tenu des effets indésirables graves identifiés, l'investigateur devra surveiller attentivement les paramètres hépatiques, ainsi que la prise de poids et l'œdème périphérique

Les ajustements posologiques recommandés en fonction des toxicités observées sont les suivants :

Patients adultes

Après l'initiation du traitement, des modifications de dose sont possibles à tout moment en cas d'effets indésirables sur appréciation clinique. Après résolution des effets indésirables, la dose peut être augmentée à nouveau ([Tableau 1](#)).

Tableau 1: Modifications recommandées de la dose de Leriglitazone chez les adultes

Effet indésirable	Sévérité	Modifications posologiques recommandées
Œdème modéré à sévère et/ou prise de poids	Modéré - Sévère	Diminuer la dose de référence* par paliers de 2 ml jusqu'à une dose minimale de 8 ml. Après résolution, la dose réduite peut être augmentée à nouveau jusqu'à la dose de référence par paliers de 2 ml par mois.
Augmentation des enzymes hépatiques	ALAT >3.0 fois ULN confirmé en 2 mesures	Le traitement doit être suspendu jusqu'à normalisation. Après normalisation, envisager la reprise du traitement et la poursuite de la surveillance des enzymes hépatiques.

*La dose de référence est définie soit comme la dose initiale de 10 ml, soit comme la dose de 12 ml.

Patients de 2 à 17 ans

Après l'initiation du traitement, la dose peut être réduite à 40 % de la dose recommandée à tout moment en cas d'effets indésirables non contrôlés par d'autres mesures spécifiques, sur appréciation clinique. Après résolution, la dose réduite peut être augmentée à nouveau jusqu'à la dose recommandée.

Les facteurs de risque de cancer de la vessie doivent être évalués avant d'initier un traitement par Leriglitazone. Il doit être conseillé aux patients de consulter rapidement leur médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes tels qu'une dysurie ou une urgence urinaire se développent pendant le traitement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données provenant d'essais cliniques sur l'utilisation de Leriglitazone pendant la grossesse ou l'allaitement. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets potentiels sur la fertilité chez l'homme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines pendant le traitement par Leriglitazone.

4.8. Effets indésirables

Les bases de données de l'étude contiennent actuellement des informations sur la sécurité de 171 patients traités par Leriglitazone. Dans l'ensemble, la stratégie de dosage et le plan de gestion des risques mis en place pendant la conduite des études a abouti jusqu'à présent à un profil de sécurité acceptable. Conformément au profil des autres agonistes de PPAR γ , la prise de poids, rétention d'eau provoquant un œdème et associée à un risque potentiel d'insuffisance cardiaque, des troubles de la vision, une cytologie urinaire anormale avec un risque potentiel de développer un cancer de la vessie

et une augmentation des enzymes hépatiques, ont été classés comme effets indésirables d'intérêt particulier.

Les données de sécurité obtenues suggèrent que les problèmes de sécurité des autres agonistes de PPAR γ ne se sont pas manifestés avec Leriglitzone :

- Aucun signe de surcharge volémique entraînant une décompensation cardiaque,
- Aucun signe de lésion hépatique,
- Aucun résultat suspect de risque de cancer de la vessie.

L'insuffisance cardiaque, les lésions hépatiques et la tumorigénicité restent des risques potentiels, bien qu'ils ne soient pas observés jusqu'à présent. Les évaluations de la sécurité portant sur ces risques potentiels se poursuivent dans le cadre du prolongement (extension en ouvert) de l'étude MT-2-01.

En prenant ensemble toutes les données, il n'y a pas de résultats préoccupants contre la poursuite des études cliniques avec Leriglitzone.

L'investigateur doit continuer à surveiller attentivement les paramètres hépatiques dans les examens biologiques de tolérance, ainsi que la prise de poids et l'œdème périphérique. La littérature disponible indique que le gain de poids est causé par deux facteurs, la rétention d'eau et l'accumulation de graisse extra-abdominale, et la rétention de liquide se produit plus tôt que l'accumulation de graisse (Henriksen et al. 2009). Faute d'autres données de physiopathologie, cliniquement ces deux événements peuvent se chevaucher, de sorte que les stratégies de gestion sont mutuelles et flexibles et peuvent être établies à différents moments au cours du traitement en fonction de l'évolution clinique. Ainsi, lors de l'étude MT-2-01, le gain de poids plus rapide au cours des 24 premières semaines est probablement causé principalement par la rétention d'eau, et par l'accumulation de graisse. Tout cela est confirmé par la bonne réponse au traitement par diurétiques (si non contre-indiqués) ou à une réduction de dose dans les premières semaines en réponse à la rétention hydrique, avec stabilisation voire résolution de l'œdème et/ou de la prise de poids.

Une attention particulière doit être portée aux signes cliniques, écho cardiographiques et ECG du ventricule gauche, et à tout dysfonctionnement ou élévation des paramètres biologiques liés à des lésions cardiaques potentielles. Les patients doivent recevoir des instructions concernant la détection des signes d'œdème périphérique et les signaler rapidement. En outre, l'investigateur doit informer les patients des symptômes d'insuffisance cardiaque à surveiller, et lors de chaque visite programmée accorder une attention particulière à l'apparition de l'un des symptômes typiques.

Les diurétiques ne sont pas recommandés pour la gestion de l'œdème. Les diurétiques peuvent décompenser les patients déjà sous traitement hormonal substitutif pour insuffisance surrénalienne.

Il est conseillé à l'investigateur de continuer de surveiller les patients pour tout autre effet lié à cette classe de composés, ainsi que pour tout nouvel événement indésirable qui n'a pas encore été décrit.

Des mesures de soutien symptomatiques et générales doivent être prises en cas de surdosage.

Note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles

Un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé, c'est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est [Minoryx](#). Il s'agit du laboratoire exploitant le médicament en accès compassionnel.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l'AMM. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudo-anonymisées (codées), pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l'accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du [Health Data Hub](#) qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets>.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l'industriel, responsable du traitement, (article 6.1.c du [RGPD](#)) telle que prévue aux [articles L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique](#) relatifs au dispositif d'accès compassionnel.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD.

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin et le pharmacien qui vous a donné le médicament seront amenés à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- ✓ votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
- ✓ les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- ✓ les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs, etc.), vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;
- ✓ l'efficacité du médicament;
- ✓ la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- ✓ les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de [Minoryx](#) et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudo-anonymisées (codées). Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire [Minoryx](#) à l'ANSM.

Le résumé de ces rapports est également susceptible d'être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu'aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

N'est pas applicable.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de 15 ans pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant [25 ans](#). À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées (codées).

Les données seront-elles publiées ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données personnelles ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament dispensé dans le cadre d'AAC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l'effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante [gdpr@minoryx.com] pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet www.cnil.fr.

Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-SP auprès du laboratoire.

Pour les patients et/ou des associations de patients :

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : www.signalement-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

AACCS

ALD à l'âge adulte-modifié/score clinique

Fonctions moteur (jusqu'à 6 au total)

Score		début
0	normal	
0,5	incapacité minimale entraînant peu de restrictions dans le style de vie mais n'interférant pas avec la vie normale	
1	(description : le patient a remarqué les premiers symptômes, par exemple une raideur dans les jambes, des troubles de la marche, un trébuchement)	
2	handicap léger entraînant des restrictions limitées dans la vie normale (incapacité à faire du sport). Marche limitée à 5000 m sans repos	
3	(description : premiers symptômes (raideur, ataxie, trébuchement) clairement visibles pour le patient et/ou les autres, faiblesse minimale des jambes présente, distance de marche limitée, course/saut impossible comme précédemment)	
4	handicap modéré entraînant des restrictions importantes dans la vie normale. Marche limitée à 500 m sans repos	
4,5	handicap modéré entraînant des restrictions importantes dans la vie normale. Marche limitée à 100 m sans repos	
5	marche nécessitant canne, béquilles ou marche limitée à 50 m sans repos	
6	marche nécessitant canne, béquilles ou marche limitée à 20 m sans repos	

Fonctions de la vessie (jusqu'à 3 au total)

Score		début
0	fonction normale	
1	légère hésitation ou urgence urinaire	
2	incontinence urinaire peu fréquente	
3	perte des fonctions de la vessie	

Symptômes sensoriels ou douleurs dans les jambes (total jusqu'à 3)

Score		début
0	sensation normale, pas de douleur	
1	légère diminution de la sensation (toute qualité, jusqu'au genou) et/ou douleur répondant aux médicaments	
2	diminution marquée de la sensation (toute qualité, jusqu'à la hanche) et/ou douleur résistante aux médicaments conventionnels	
3	perte de sensation dans les jambes ou diminution de la sensation sous la tête	

Fonctions cérébrales (jusqu'à 12)

Score		début
0	normal	
3	changements d'humeur légers, troubles du comportement légers, problèmes d'alcool ou d'autres drogues mais aucune restriction dans la vie professionnelle normale	
6	altération modérée des fonctions corticales détectée par des proches, au travail ou par des tests neuropsychologiques anormaux avec des restrictions dans une vie professionnelle par ailleurs normale (retrait à un niveau inférieur, passage à un travail plus simple mais maintien du plein emploi)	
9	atteinte grave des fonctions corticales incompatible avec toute vie professionnelle et nécessitant une aide discontinue dans la vie quotidienne	
12	démence avec perte de toutes les fonctions intellectuelles nécessitant une assistance constante.	

NFS - MFDs

(Score de la fonction neurologique – Déficiences fonctionnelles majeures)

PATIENT ID _____

VISITE N° _____

ÉVALUATEUR _____

Date

--	--

--	--

--	--	--	--

MM

JJ

AAAA

Temps: ____ : ____ (heure : minutes)

Symptômes/neuro-examen	Score
Problèmes d'audition/de traitement auditif	1 <input type="checkbox"/>
Aphasie/apraxie	1 <input type="checkbox"/>
Perte de communication (MFD)	3 <input type="checkbox"/>
Déficience visuelle/champs coupés	1 <input type="checkbox"/>
Cécité corticale (MFD)	2 <input type="checkbox"/>
Déglutition/autres dysfonctionnements du SNC	2 <input type="checkbox"/>
Alimentation par tube (MFD)	2 <input type="checkbox"/>
Difficultés à courir/hyperréflexie	1 <input type="checkbox"/>
Difficultés à marcher/spasticité/démarche spasmodique (pas d'assistance)	1 <input type="checkbox"/>
Démarche spastique (besoin d'assistance)	2 <input type="checkbox"/>
Dépendance au fauteuil roulant (MFD)	2 <input type="checkbox"/>
Pas de mouvement volontaire (MFD)	3 <input type="checkbox"/>
Épisodes d'incontinence	1 <input type="checkbox"/>
Incontinence totale (MFD)	2 <input type="checkbox"/>
Convulsions non fébriles	1 <input type="checkbox"/>

Total NFS:

Auto-calculated in eCRF

N° MFD:

Moser, H.W., Loes, D.J., Melhem, E.R., Raymond, G.V., Bezman, L., Cox, C.S., and Lu, S.E. (2000). X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 31, 227–239

EDSS (Échelle de statut d'invalidité étendue de Kurtzke)

PATIENT ID _____

VISITE N° _____

RATER _____

Date

MM		JJ		AAAA					

Time: __ : __ (heure : minutes)

- 0.0 - Examen neurologique normal (tous les grades 0 dans tous les scores du système fonctionnel (FS)*)..
- 1.0 - Aucune incapacité, signes minimes dans un FS* (c.-à-d. grade 1).
- 1.5 - Pas d'incapacité, signes minimes dans plus d'un FS* (plus d'un FS grade 1).
- 2.0 - Invalidité minimale dans un FS (un FS grade 2, les autres 0 ou 1).
- 2.5 - Incapacité minimale dans deux FS (deux FS grade 2, autres 0 ou 1).
- 3.0 - Invalidité modérée dans un FS (un FS de grade 3, autres 0 ou 1) ou incapacité légère dans trois ou quatre FS (trois ou quatre FS de grade 2, autres 0 ou 1) bien qu'entièrement ambulatoire.
- 3.5 - Entièrement ambulatoire mais avec une incapacité modérée dans un FS (un grade 3) et un ou deux FS grade 2 ; ou deux FS grade 3 (autres 0 ou 1) ou cinq grade 2 (autres 0 ou 1).
- 4.0 - Entièrement ambulatoire sans aide, autonome, debout et environ 12 heures par jour malgré une incapacité relativement sévère consistant en un grade FS 4 (autres 0 ou 1), ou une combinaison de grades inférieurs dépassant les limites des étapes précédentes ; capable de marcher sans aide ou de se reposer environ 500 mètres.
- 4.5 - Entièrement ambulatoire sans aide, debout et presque toute la journée, capable de travailler une journée complète, peut autrement avoir une certaine limitation de l'activité complète ou nécessiter une assistance minimale ; caractérisée par une invalidité relativement grave consistant généralement en un grade FS 4 (autres 0 ou 1) ou des combinaisons de grades inférieurs dépassant les limites des échelons précédents ; capable de marcher sans aide ou de se reposer environ 300 mètres.
- 5.0 - Déambulatoire sans aide ni repos sur environ 200 mètres ; handicap suffisamment grave pour entraver l'ensemble des activités quotidiennes (par exemple, travailler une journée entière sans dispositions spéciales); (Les équivalents FS habituels sont une seule note 5, les autres 0 ou 1 ; ou des combinaisons de notes inférieures dépassant généralement les spécifications pour l'étape 4.0).
- 5.5 – Déambulatoire sans aide sur environ 100 mètres ; handicap suffisamment grave pour empêcher les activités quotidiennes complètes ; (Les équivalents FS habituels sont une seule note 5, les autres 0 ou 1 ; ou une combinaison de notes inférieures dépassant généralement celles de l'étape 4.0)..

- 6.0 - Assistance constante intermittente ou unilatérale (cane, béquille, attelle) nécessaire pour marcher environ 100 mètres avec ou sans repos ; (Les équivalents FS habituels sont des combinaisons avec plus de deux FS grade 3+).
- 6.5 - Assistance bilatérale constante (cannes, béquilles, attelles) nécessaire pour marcher environ 20 mètres sans repos ; (Les équivalents FS habituels sont des combinaisons avec plus de deux FS grade 3+).
- 7.0 - Incapable de marcher au-delà d'environ 5 mètres même avec une aide, essentiellement limité au fauteuil roulant ; roule seul dans un fauteuil roulant standard et se transfère seul ; se déplacer en fauteuil roulant environ 12 heures par jour ; (Les équivalents FS habituels sont des combinaisons avec plus d'un grade FS 4+ ; très rarement le grade 5 pyramidal seul).
- 7.5 - Incapable de faire plus de quelques pas ; limité aux fauteuils roulants ; peut avoir besoin d'aide pour le transfert ; roule seul mais ne peut pas continuer en fauteuil roulant standard une journée entière ; Peut nécessiter un fauteuil roulant motorisé ; (Les équivalents FS habituels sont des combinaisons avec plus d'un grade FS 4+).
- 8.0 - Essentiellement limité au lit ou à la chaise ou ambulant en fauteuil roulant, mais peut être lui-même hors du lit une grande partie de la journée ; conserve de nombreuses fonctions d'auto-soins; a généralement un usage efficace des armes ; (Les équivalents FS habituels sont des combinaisons, généralement de grade 4+ dans plusieurs systèmes).
- 8.5 - Essentiellement limité au lit une grande partie de la journée ; a une utilisation efficace du ou des bras ; conserve certaines fonctions d'auto-soins; (Les équivalents FS habituels sont des combinaisons, généralement 4+ dans plusieurs systèmes).
- 9.0 - Patient alité sans défense ; peut communiquer et manger; (Les équivalents FS habituels sont des combinaisons, principalement de grade 4+).
- 9.5 - Patient alité totalement démuné ; incapable de communiquer efficacement ou de manger/avalé ; (Les équivalents FS habituels sont des combinaisons, presque tous de grade 4+).
- 10.0 - Décès dû à la MS.

* Exclut la fonction cérébrale de grade 1.

• *Remarque 1 : Les étapes EDSS 1.0 à 4.5 font référence aux patients entièrement ambulatoires et le numéro d'étape précis est défini par le(s) score(s) du système fonctionnel. Les étapes EDSS 5.0 à 9.5 sont définies par la déficience de la marche et les équivalents habituels des scores des systèmes fonctionnels sont fournis.*

• *Remarque 2 : L'EDSS ne doit pas changer par pas de 1,0 à moins qu'il y ait un changement dans le même sens d'au moins un pas dans au moins un FS.*

John F. Kurtzke. "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". *Neurology*, vol.33, no.11, 1983, pp.1444-52.

Haber A, LaRocca NG. eds. *Minimal Record of Disability for multiple sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1985.