
Résumé du rapport de synthèse périodique n° 1

Autorisation d'accès compassionnel

Leriglitzazone 13,66 mg/mL

suspension buvable

(sous forme de chlorhydrate de leriglitzazone 15mg /mL)

Rapport n° 1 Période du 21-juin-2023 au 21-déc-2023

1- Introduction

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) délivre une Autorisation d'Accès compassionnel (AAC) à la leriglitzazone (MIN-102) 13,66 mg/mL (sous forme de chlorhydrate de leriglitzazone 15mg/mL) en suspension liquide pour administration orale depuis le 21 juin 2023 pour l'indication suivante : patients adultes et pédiatriques âgés de ≥ 2 ans ayant un diagnostic d'adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD), progressive liée au chromosome X, non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

La leriglitzazone ((MIN-102) ne dispose actuellement d'aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) en France ou dans d'autres pays.

Ce résumé du rapport périodique de synthèse n°1 contient des données recueillies du 21 juin 2023 au 21 décembre 2023 dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients/prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période couverte par ce rapport, 9 demandes d'accès au programme d'usage compassionnel en France ont été accordées et ces 9 patients ont reçu la leriglitzone (MIN-102).

Avant l'approbation du Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP), un total de 17 patients adultes atteints de cALD (16 hommes et 1 femme) et 8 patients pédiatriques atteints de cALD (garçons) avaient démarré un traitement par leriglitzone (MIN-102) dans le cadre d'un usage compassionnel nominatif en France.

Ainsi, en France, un total de 34 patients atteints de cALD (21 adultes et 13 enfants) ont été traités jusqu'à présent par la leriglitzone (MIN-102).

Les données ont été collectées auprès des 9 patients ayant reçu le traitement après l'instauration du PUT-SP. Ces patients sont considérés comme faisant partie de l'ensemble des patients exposés pour l'analyse, c'est-à-dire la population ayant effectivement reçu au moins une dose de traitement.

Les données concernant la répartition des patients sont présentées dans le Tableau 1 pour les adultes et le Tableau 2 pour les enfants.

Tableau 1. Résumé de la répartition des patients adultes atteints de cALD

		Nombre total de patients sélectionnés (n=4)
Patients présélectionnés	n (%)	4 (100 %)
- Echecs à la sélection		0 (0 %)
- Patients sélectionnés	n (%)	4 (100 %)
Patients toujours sous traitement ¹	n (%)	3 (75 %)
Patients ayant arrêté le traitement ²	n (%)	1 (25 %)
Raison de l'arrêt du traitement (options) ²		
- Survenue d'un effet indésirable	n (%)	1 (100 %)
- Lié à la leriglitzone	n (%)	1 (100 %)
Durée du traitement (semaines) ³	n	4
	Moyenne (ET)	8,04 (5,81)
	Médiane (Q1, Q3)	9,71 (3,79, 12,29)
	Min, Max	0,12,7
	Donnée Manquante	0 (0 %)
Décès ⁴		
- Non	n (%)	4 (100 %)

1 Le patient est toujours sous traitement : Si la page « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observation électronique n'est pas renseigné .
2 Le patient a interrompu le traitement : Si une « Raison de l'arrêt du traitement » est renseigné à la page « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observation électronique
3 (Date de la dernière administration* ou dernière visite évaluable** - date de la première administration) / 7
*Date de la dernière administration : Si le patient a interrompu le traitement (page du cahier d'observation électronique : « FIN DE TRAITEMENT »
** Dernière visite évaluable : Si le patient est toujours sous traitement.
4 Si « Le patient est-il toujours vivant ? = Non » dans la section « SURVIE » du cahier d'observation électronique ou « Décès » à la section « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observation électronique

Tableau 2. Résumé de la répartition des patients en pédiatrie cALD

		Nombre total de patients sélectionnés (n=5)
Patients présélectionnés	n (%)	5 (100 %)
- Echec à la sélection		0 (0 %)
- Patients sélectionnés	n (%)	5 (100 %)
Patients toujours sous traitement ¹	n (%)	5 (100 %)
Durée du traitement (semaines) ³	n	5
	Moyenne (ET)	7,14 (10,43)
	Médiane (Q1 ; Q3)	0, (0 ; 12,71)
	Min ; Max	0 ; 23
	Donnée Manquante	0 (0 %)
Décès ⁴		
- Non	n (%)	5 (100 %)
1 Le patient est toujours sous traitement : Si la page « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observations électronique n'est pas renseignée 2 Le patient a interrompu le traitement : Si une « Raison de l'arrêt de traitement » est renseigné à la page « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observations électronique 3 (Date de la dernière administration * ou dernière visite évaluable** - Date de la première administration) / 7 *Date de la dernière administration : Si le patient a interrompu le traitement (page du cahier d'observation électronique : « FIN DE TRAITEMENT ») ** Dernière visite évaluable : Si le patient est toujours sous traitement 4 Si « Le sujet est-il toujours vivant ? = Non » dans la section « SURVIE » du cahier d'observation électronique ou « Décès » dans la section « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observations électronique		

Caractéristiques générales des patients

Tous les nouveaux patients sélectionnés dans le programme PUT-SP actuellement approuvé sont des patients adultes de sexe masculin.

Les caractéristiques générales des patients adultes cALD et pédiatriques cALD, notamment l'âge, le sexe et le poids, sont incluses dans les tableaux ci-dessous. (Tableau 3 et Tableau 4).

Tableau 3. Caractéristiques générales des patients adultes exposés

		Patients exposés (n=4)
Age au moment de la sélection (années) ¹	n	4
	Moyenne (ET)	52,50 (12,82)
	Médiane (Q1 ; Q3)	52,50 (43,50 ; 61,50)
	Min ;Max	37 ; 68
	Donnée Manquante	0 (0 %)
Sexe		
- Masculin	n (%)	4 (100 %)
Poids (kg)	n	2
	Moyenne (ET)	59 (1,41)
	Médiane (Q1 ; Q3)	59 (58 ; 60)
	Min ; Max	58 ; 60
	Donnée Manquante	2 (50,0 %)
¹ an de visite de référence – Année de naissance		

Tableau 4. Caractéristiques générales des patients pédiatriques exposés

		Patients exposés (n=5)
Age au moment du dépistage (années) ¹	n	5
	Moyenne (σ)	9,80 (3,70)
	Médiane (Q1 ; Q3)	9 (9 ; 9)
	Min ; Max	6 ; 16
	Manquant	0 (0 %)
Sexe		
- Masculin	n (%)	5 (100 %)
Poids (kg)	n	5
	Moyenne (σ)	35,66 (12,96)
	SE	5,80
	Médiane (Q1 ; Q3)	35,40 (34,20 ; 38,80)
	Min ; Max	16,8 ; 53,1
	Donnée Manquante	0 (0 %)
¹ Année de la visite de référence - Année de naissance		

Caractéristiques de la maladie

Les principales caractéristiques de la maladie chez les patients adultes atteints de cALD et chez les patients pédiatriques atteints de cALD sont présentées dans les tableaux ci-dessous (Tableau 5 et Tableau 6) .

Tableau 5. Antécédents pathologiques chez les patients adultes exposés

		Patients exposés (n=4)
Durée de la maladie (années) 1	n	4
	Moyenne (σ)	10,56 (14,53)
	Médiane (Q1 ; Q3)	5,31 (0,44 ; 20,69)
	Min ; Max	0,4 ; 31,3
	Données Manquantes	0 (0 %)
Confirmation génétique d'ALD liée à l'X		
- Oui	n (%)	3 (75 %)
- Donnée Manquante	n (%)	1 (25 %)
Positivité au Gadolinium		
- Positif	n (%)	4 (100 %)
Stade clinique de l'ALD 2		
- Stade précoce	n (%)	3 (75 %)
- Donnée Manquante	n (%)	1 (25 %)
Insuffisance surrénalienne		
- Oui	n (%)	4 (100 %)
Symptômes d'AMN		
- Oui	n (%)	4 (100 %)
Patient éligible à la HSCT		
- Non	n (%)	2 (50 %)
- Oui	n (%)	2 (50 %)
Donneur de cellules souches identifié		
- Non	n (%)	4 (100 %)
1 (Date de la visite de référence - Date d'apparition (cALD) OU date du diagnostic d'ALD / 365,25 (si les deux sont remplis, prendre la date la plus ancienne). Si le mois et l'année sont déclarés, ceux-ci sont utilisés pour les calculs ; pour ceux dont seule l'année est renseignée, le calcul est effectué en considérant le 15 juin (milieu de l'année) de l'année indiquée. 2 La définition du stade précoce ou du stade avancé, est basée sur le score de Loes (LS) et le score l'AACS-C pour les patients adultes. Pour les patients adultes, un stade précoce correspond à un score LS $\leq$ 12 et AACS-C $\leq$ 6 et un stade avancé correspond à un score LS > 12 et/ou un score AACS-C > 6.		

Tableau 6. Antécédents pathologiques chez les patients pédiatriques exposés

		Patients exposés (n=5)
Durée de la maladie (années) ¹	n	5
	Moyenne (σ)	1,56 (3,01)
	Médiane (Q1 ; Q3)	0,24 (0,18 ; 0,29)
	Min ; Max	0,1 ; 6,9
	Donnée Manquante	0 (0 %)
Confirmation génétique d'ALD liée à l'X		
- Oui	n (%)	5 (100 %)
Stade clinique de l'ALD ²		
- Stade avancé	n (%)	2 (40 %)
- Donnée Manquante	n (%)	3 (60 %)
Insuffisance surrénalienne		
- Oui	n (%)	4 (80 %)
- Non	n (%)	1 (20 %)
Donneur de cellules souches identifié		
- Non	n (%)	4 (80 %)
- Donnée Manquante	n (%)	1 (20 %)
¹ (Date de la visite de référence (année) – Date du diagnostic de l'adrénoleucodystrophie (ALD) (année) date) / 365,25 pour les adultes – (Date de visite de référence (mois/année) – Date du diagnostic de l'adrénoleucodystrophie (ALD) (mois/année)) / 365,25 pour les patients pédiatriques. ² Défini comme stade précoce ou stade avancé, sur la base du score de Loes et du MFD pour la pédiatrie. En pédiatrie, un stade précoce correspond à un score LS $\leq$ 10 et un score MFD = 0 et stade avancé correspond à un score LS > 10 et/ou un score MFD > 1.		

Caractéristiques des prescripteurs

Un médecin d'un centre de référence des leucodystrophies de la Pitié-Salpêtrière, Paris (France) est en charge des patients adultes atteints de cALD. Le prescripteur est également impliqué dans l'étude ADVANCE (MT-2-01 ; Eudra CT 2017-000748-16) en tant qu'investigateur principal.

Un médecin de l'hôpital Bicêtre du Kremlin-Bicêtre (France) est en charge des patients pédiatriques cALD. Le prescripteur est également impliqué dans l'étude NEXUS (MT-2-02 ; Eudra CT 2024-513774-21-00) en tant qu'investigateur principal.

b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose initiale de leriglitzone (MIN-102) recommandée pour les adultes est de 10 mL une fois par jour, de préférence à la même heure de la journée. Un mois après le début du traitement, la dose doit être augmentée à 12 mL, sauf en cas de prise de poids modérée ou sévère ou en cas d'augmentation des enzymes hépatiques, auquel cas la dose sera maintenue

à 10 mL. Des ajustements de dose chez les patients adultes et pédiatriques sont possibles à tout moment en cas d'effets indésirables conformément au PUT-SP.

Dans le cadre du Programme d'usage compassionnel (PUT-SP), la leriglitzone (MIN-102) 13,66 mg/mL (sous forme de chlorhydrate de leriglitzone 15mg/mL) est réservée à un usage hospitalier.

La prescription doit être effectuée exclusivement par des médecins spécialisés en neurologie adulte et pédiatrique. Les deux centres de référence sont l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) et l'hôpital Bicêtre du Kremlin-Bicêtre. En cas de prescription en dehors de ces centres de référence, un avis collégial avec l'un de ces deux centres est obligatoire.

c. Données d'efficacité

Evaluations de l'efficacité

L'efficacité clinique a été évaluée par le médecin à l'aide des échelles d'évaluation physique suivantes :

- Pour les patients adultes : score AACS (questionnaires Score clinique de l'ALD/AMN) et score EDSS (Expanded Disability Status Scale, Echelle étendue d'évaluation du Handicap) ;
- Pour les patients pédiatriques : score NFS-MFD (Echelle de Fonction Neurologique – Déficiences Fonctionnelles Majeures).

AACS¹

Valeurs de référence (3 patients) :

- score moyen (écart-type) AACS-C : 1,00 (1,73) ;
- score total moyen (écart-type) AACS: 8,50 (5,77), valeurs comprises entre 2,5 et 14,0.

- EDSS²

Valeur de référence (3 patients) :

- score total moyen (écart-type) EDSS de 6,17 (2,36). Minimum : 3,5. Maximum : 8,0.

Visite 1 (1 patient) :

- Score total moyen EDSS (écart type) de 3,5.

NFS-MFD³

Visite de référence:

Aucun patient pédiatrique (100 %) ne présentait de MFD.

- Score NFS total moyen (écart-type) : 2,00 (1,58), valeurs comprises entre 0 et 4 (nombre de patients).

Visite 1 (3 mois):

Les informations n'étaient disponibles que pour deux patients pédiatriques :

- score total moyen NFS (écart-type) : 1,50 (2,12).

Remarques:

¹ Le système de cotation du score AACS s'échelonne de 0 à 24 points, les scores les plus élevés indiquant une plus grande déficience. L'AACS-C, avec un score maximal de 12 points, représente un handicap fonctionnel majeur, défini comme une « démence avec perte de toutes les fonctions intellectuelles nécessitant une surveillance ou une assistance constante ».

² L'EDSS est une échelle largement utilisée dans la sclérose en plaques pour évaluer la progression de la maladie, qui a également été utilisée pour les sujets atteints d'ALD. Elle s'échelonne de 0 à 10 par incréments de 0,5 unité, qui représentent des niveaux d'invalidité croissants.

³ La NFS est une échelle composite de 25 points, comprenant six domaines, connus sous le nom de MFD (déficiences fonctionnelles majeures), de la plus haute importance clinique dans l'ALD, car lorsque les déficiences correspondantes surviennent, le patient est privé de sa capacité à fonctionner de manière autonome. Les MFD sont donc des indicateurs fiables et cliniquement significatifs de la progression de la maladie neurologique : perte de communication, cécité corticale, alimentation par sonde, incontinence totale, dépendance au fauteuil roulant et perte complète des mouvements volontaires. Les domaines NFS et MFD ont été validés pour évaluer la cALD en pédiatrie.

Score de Loes

Tous les patients ont été évalués par imagerie par résonance magnétique (IRM) :

- Pour les adultes : le score de Loes, la présence de contraste au Gadolinium, la volumétrie, l'imagerie IRM modèle tenseur de diffusion (IRMd) ont été évalués ;
- Pour les enfants : le score de Loes et la présence de contraste au Gadolinium ont été évalués.

Population adulte :

Visite de référence

- Score Loes moyen (σ) : 6,38 (2,14) ; médiane (Q1; Q3) de 7,00 (4,75 ; 8,00), avec respectivement un score minimum et maximum de 3,5 et 8,0.

Visite 2, seuls 2 patients ont été évalués,

- Score Loes moyen (σ) : 6,00 (2,83).

Population pédiatrique :

Visite de référence : 2 patients (sur 5) ont réalisé une IRM cérébrale,

- Score Loes moyen (σ) : 15,0 (4,24).

Données de survie :

Au cours de la période du 21 juin 2023 au 21 décembre 2023, aucun décès n'a été rapporté chez les patients adultes cALD ni chez les patients pédiatriques cALD.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Patients adultes : au cours de la période du 21 juin 2023 au 21 décembre 2023, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté et trois effets indésirables non graves ont été rapportés.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé était un œdème (66,7 %).

Parmi ces effets, deux (œdème) ont été considérés comme attendus, et un (brouillard mental) comme inattendu.

Tableau 7. Effets indésirables survenus en France et liés à la leriglitzazone (MIN-102) pendant la période d'intervalle (21 juin 2023 au 21 décembre 2023), regroupés selon les critères grave/non grave et attendu/inattendu suivants pour les patients adultes atteints de l'adrénoleucodystrophie cérébrale liée à l'X (cALD)

SOC/PT	Grave		Non grave		Total	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Total	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (100%)	0 (0 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (66,7 %)	0 (0 %)	2 (66,7 %)	0 (0 %)
Œdème périphérique	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (66,7 %)	0 (0 %)	2 (66,7 %)	0 (0 %)
Troubles du Système Nerveux	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (33,3 %)	0 (0 %)	1 (33,3 %)
Brouillard mental	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (33,3 %)	0 (0 %)	1 (33,3 %)

Patients pédiatriques : Au cours de la période du 21 juin 2023 au 21 décembre 2023, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté, et six effets indésirables non graves ont été rapportés.

L'événement rapporté le plus fréquemment était une prise de poids (50 %).

Tableau 8. Les effets indésirables survenus en France et liés à la leriglitzazone (MIN-102) pendant la période d'intervalle (21 juin 2023 au 21 décembre 2023) ont été regroupés par grave/non grave et attendu/inattendu pour les patients pédiatriques atteints de cALD

SOC/PT	Grave		Non grave		Total	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Total	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (100 %)	0 (0 %)	6 (100 %)	0 (0 %)
Troubles gastro-intestinaux	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)
Augmentation de la graisse abdominale	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)
Investigations	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (50 %)	0 (0 %)	3 (50 %)	0 (0 %)
- Prise de poids	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (50 %)	0 (0 %)	3 (50 %)	0 (0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)
- Augmentation de l'appétit	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)
- Gonflement de la peau	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)

Aucun effet indésirable grave lié à la leriglitzazone (MIN-102) conduisant à un décès ou engageant le pronostic vital n'a été rapporté au cours de la période de référence ou avant le 21 juin 2023, ni chez les adultes cALD ni chez les patients pédiatriques atteints de cALD.

Au total,

- Chez les patients adultes atteints de cALD : 2 effets indésirables (œdème et brouillard mental) ont conduit à un changement de traitement, conduisant tous deux à l'arrêt du traitement.
- Chez les patients pédiatriques atteints de cALD, aucun effet indésirable n'a conduit à une interruption/modification (diminution de la dose) ou arrêt du traitement en raison d'effet indésirable.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié pendant la période d'intervalle (21 juin 2023 au 21 décembre 2023).

3- Conclusion

Il s'agit du premier rapport périodique du PUT-SP de leriglitzone (MIN-102) en France. Ce rapport couvre période du 21 juin 2023 au 21 décembre 2023.

D'après les données collectées durant cette période, les conditions d'utilisation de la leriglitzone (MIN-102) sont conformes au PUT-SP.

En termes de pharmacovigilance, sur la période couverte :

- chez les patients adultes atteints d'adrenoleucodystrophie cérébrale (cALD) liée à l'X, trois effets indésirables non graves ont été rapportés.
- dans la population pédiatrique, six effets indésirables non graves ont été rapportés.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de la période.

Le rapport bénéfices/risques de la leriglitzone (MIN-102) reste inchangé pour les patients adultes et pédiatriques âgés de ≥ 2 ans ayant un diagnostic d'adrenoleucodystrophie cérébrale (cALD), liée à l'X, progressive, non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux thérapies actuellement disponibles.