
Résumé du rapport périodique de synthèse n° 2

Autorisation d'accès compassionnel

Leriglitzazone 13,66 mg/mL

suspension buvable

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

Rapport n° 2 Période du 22 décembre 2023 au 21 juin 2024

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°2 contient des données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique du 22 décembre 2023 au 21 juin 2024 et des données cumulées depuis l'approbation 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, 5 demandes d'accès au programme d'usage compassionnel en France ont été accordées, et ces 5 patients ont reçu la leriglitzazone (MIN-102). Au total, 14 patients (5 adultes et 9 enfants) reçoivent la leriglitzazone (MIN-102) dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) en France.

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 la leriglitzazone (MIN-102) dans le cadre d'un usage compassionnel nominatif en France.

Ainsi, en France, un total de 39 patients atteints de cALD (22 adultes et 17 enfants) ont été traités jusqu'à présent par la leriglitzazone (MIN-102).

Les analyses d'efficacité et de sécurité reposent sur les données collectées auprès des 14 patients ayant reçu au moins une dose de traitement (population exposée) depuis l'instauration du PUT-SP.

Les données concernant les patients adultes et pédiatriques ainsi que leur évolution sont présentées respectivement dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Les données de sécurité incluent tous les effets indésirables survenus après l'approbation du PUT-SP (21 juin 2023), y compris chez les patients ayant débuté leur traitement avant cette date.

Tableau 1. Résumé de l'évolution des patients Adultes cALD

		Nombre total de patients sélectionnés - Intervalle (n=1)	Nombre total de patients sélectionnés - Cumulatif (n=5)
Patients présélectionnés	n (%)	1 (100 %)	5 (100 %)
- Echs à la sélection		0 (0 %)	0 (0 %)
- Patients sélectionnés	n (%)	1 (100 %)	5 (100 %)
Patients toujours sous traitement ¹	n (%)	1 (100 %)	4 (80 %)
Patients ayant arrêté le traitement ²	n (%)		1 (20 %)
Raison de l'arrêt du traitement (options) ^a			
- Survenue d'un effet indésirable	n (%)		1 (100 %)
- Lié à la leriglitzazone	n (%)		1 (100 %)
Durée du traitement (semaines) ³	n	1	5
	Moyenne (σ)	0 (-)	14,37 (11,58)
	Médiane (Q1, Q3)	0 (0, 0)	12 (7,57, 25,57)
	Min ;Max	0 ; 0	0 ; 26,7
	Donnée manquante	0 (0 %)	0 (0 %)

		Nombre total de patients sélectionnés - Intervalle (n=1)	Nombre total de patients sélectionnés - Cumulatif (n=5)
Décès ⁴			
- Non	n (%)	1 (100 %)	5 (100 %)
1 Le patient est toujours sous traitement : si la page « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observation électronique n'est pas renseignée 2 Le patient a interrompu le traitement : si une « Raison de l'arrêt du traitement » est mentionnée dans la page « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observation électronique a Si apparition d'un effet indésirable 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. Si la dernière visite disponible est manquante ou >21/12/2023, puis 21/12/2023 est mentionné. 4 Si « Le patient est-il toujours vivant ? = Non » à 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 l'évolution des patients pédiatriques cALD

		Nombre total de patients sélectionnés- Intervalle (n=4)	Nombre total de patients sélectionnés - Cumulatif (n=9)
Patients présélectionnés	n (%)	4 (100 %)	9 (100 %)
- Echecs à la sélection		0 (0 %)	0 (0 %)
- Patients sélectionnés	n (%)	4 (100 %)	9 (100 %)
Patients toujours sous traitement ¹	n (%)	3 (75 %)	6 (66,7 %)
Patients ayant arrêté le traitement ²	n (%)	1 (25 %)	1 (11,1 %)
Durée du traitement (semaines) ³	n	4	9
	Moyenne (σ)	9,82 (6 ; 58)	19,52 (10 ; 89)
	Médiane (Q1 ; Q3)	12,64 (6,29 ; 13,36)	19,57 (12,71 ; 25,86)
	Min ; Max	0 ; 14	0 ; 35,3
	Donnée manquante	0 (0 %)	0 (0 %)
Décès*			
- Non	n (%)	4 (100 %)	9 (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 renseignée à la page « FIN DU TRAITEMENT » du cahier d'observation électronique a Si apparition d'un effet indésirable 3 (Date de dernière administration* ou date de dernière visite disponible** - Date de la première administration) / 7 *Date de la dernière administration : si le patient a arrêté le traitement (page du cahier d'observation électronique : « FIN DE TRAITEMENT » ** Dernière visite disponible : le patient est toujours sous traitement 4 Si « Le patient est-il toujours vivant ? = Non » dans la rubrique « SURVIE » du cahier d'observation électronique ou « Décès » dans la rubrique « FIN DE TRAITEMENT » du cahier d'observation électronique *1030-ATU-11 et 1030-ATU-13 n'ont pas été renseignés à la visite 1, ils ont été considérés comme vivants dans l'analyse périodique sur la base de la visite de référence. 1030-ATU-12 a été renseigné comme vivant lors de la visite 1 (date 03/06/2024 et il a été considéré comme vivant dans l'analyse périodique. 1030-ATU-09 a été renseigné comme vivant lors de la visite 2 (29/01/2024) et il a été considéré comme vivant dans l'analyse périodique			

Caractéristiques générales des patients

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

Du 22 décembre 2023 au 21 juin 2024 (ci-après dénommée période d'intervalle), un patient adulte et quatre patients pédiatriques ont été sélectionnés.

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

Tableau 3. Caractéristiques générales des patients adultes exposés

		Patients exposés - Intervalle (n=1)	Patients exposés - Cumulatif (n=5)
Age au moment du dépistage (années) ¹	n	1	5
	Moyenne (σ)	61 (-)	54,20 (11,73)
	Médiane (Q1 ; Q3)	61 (61 ; 61)	55 (50 ; 61)
	Min ; Max	61 ; 61	37 ; 68
	Donnée manquante	0 (0 %)	0 (0 %)
Sexe			
- Masculin	n (%)	1 (100 %)	5 (100 %)
Poids (kg)	n	0	2
	Moyenne (σ)	NA	59 (1,41)
	Médiane (Q1 ; Q3)	NA	59 (58 ; 60)
	Min ; Max	NA	58 ; 60
	Donnée manquante	1 (100 %)	3 (60 %)
1 an après la visite de référence - Année de naissance			

Tableau 4. Caractéristiques générales des patients pédiatriques exposés

		Patients exposés - Intervalle (n=4)	Patients exposés - Cumulatif (n=9)
Age au moment du dépistage (années) ¹	n	4	9
	Moyenne (σ)	9,25 (2,87)	9,56 (3,17)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8,50 (7 ; 11,50)	9 (7 ; 10)
	Min ; Max	7 ; 13	6 ; 16
	Donnée manquante	0 (0 %)	0 (0 %)
Poids (kg)	n	3	8
	Moyenne (σ)	36,07 (15,62)	35,81 (12,87)
	Médiane (Q1 ; Q3)	27,30 (26,80 ; 54,10)	34,80 (27,05 ; 45,95)
	Min ; Max	26,8 ; 54,1	16,8 ; 54,1
	Donnée manquante	1 (25 %)	1 (11,1 %)
1 an après 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 - Intervalle (n=1)	Patients exposés - Cumulatif (n=5)
Durée de la maladie (années) ¹	n	1	5
	Moyenne (σ)	0 (-)	8,45 (13,44)
	Médiane (Q1 ; Q3)	0 (0 ; 0)	0,51 (0,37 ; 10,11)
	Min ; Max	0 ; 0	0,0 ; 31,3
	Donnée manquante	0 (0 %)	0 (0 %)
Confirmation génétique d' ALD liée à l'X			
- Donnée manquante	n (%)		1 (20 %)
- Non	n (%)	1 (100 %)	1 (20 %)
- Oui	n (%)		3 (60 %)
Positivité au Gadolinium			
- Positif	n (%)	1 (100 %)	5 (100 %)
Stade clinique de l'ALD ²			
- Stade précoce	n (%)		3 (60 %)
- Donnée manquante	n (%)	1 (100 %)	2 (40 %)
Insuffisance surrénalienne			
- Non	n (%)	1 (100 %)	1 (20 %)
- Oui	n (%)		4 (80 %)
Symptômes de l'AMN			
- Non	n (%)	1 (100 %)	1 (20 %)
- Oui	n (%)		4 (80 %)
Patient éligible à la HSCT			
- Non	n (%)	1 (100 %)	3 (60 %)
- Oui	n (%)		2 (40 %)
Donneur de cellules souches identifié			
- Non	n (%)	1 (100 %)	5 (100 %)
1 (Date de la visite de référence - Date d'apparition (cALD, OU date du diagnostic de l'ALD)) / 365,25, (si les deux sont remplis, prendre la date la plus ancienne). Si le mois et l'année sont renseignés, ceux-ci sont utilisés pour les calculs ; Pour ceux dont seule l'année est renseignée, et s'il s'agit de la même année que l'inscription du patient dans l'étude, le calcul est effectué en considérant la date de la visite de référence. 2 Définition du stade précoce ou avancé, basée sur le score de Loes et l'AACS-C pour les adultes et sur le score de Loes et le MFD pour la pédiatrie. Pour les adultes, le stade précoce signifie $LS \leq 12$ et $AACS-C \leq 6$ et le stade avancé signifie $LS > 12$ et/ou $AACS-C > 6$. Pour les enfants, le stade précoce signifie $LS < 10$ et $MDF = 0$ et le stade avancé signifie $LS > 10$ et/ou $MDF > 1$.			

Tableau 6. Antécédents pathologiques chez les patients pédiatriques exposés

		Patients exposés - Intervalle (n=4)	Patients exposés - Cumulatif (n=9)
Durée de la maladie (années) ¹	n	4	9
	Moyenne (σ)	1,35 (1,02)	1,46 (2,22)
	Médiane (Q1 ; Q3)	1,54 (0,51 ; 2,18)	0,29 (0,18 ; 2,16)
	Min ; Max	0,1 ; 2,2	0,1 ; 6,9
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Confirmation génétique d' ALD liée à l'X			
- Oui	n (%)	4 (100 %)	9 (100 %)
ALD stade clinique ²			
- Stade avancé	n (%)	1 (25 %)	3 (33,3 %)
- Donnée manquante	n (%)	3 (75 %)	6 (66,7 %)
Insuffisance surrénalienne			
- Oui	n (%)	3 (75 %)	7 (77,8 %)
- Non	n (%)	1 (25 %)	2 (22,2 %)
Donneur de cellules souches identifié			
- Non	n (%)	3 (75 %)	7 (77,8 %)
- Donnée manquante	n (%)	1 (25 %)	2 (22,2 %)
¹ (Date de la visite de référence (année) - Date du diagnostic de l' ALD (année) / 365,25 pour les adultes (Date de la visite de référence (mois/année) – Date du diagnostic de l'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 les patients pédiatriques. Pour la pédiatrie, « précoce » signifie LS < 10 et MDF = 0 et « avancé » signifie LS > 10 et/ou MFD > 1.			

Caractéristiques des prescripteurs

Un médecin du 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 que chercheur principal.

Un médecin de l'hôpital Bicêtre du Kremlin-Bicêtre (France) est en charge des patients pédiatriques atteints de 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.

Tous les patients ont reçu le traitement dans les conditions stipulées par le 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 est exclusivement réalisée par des médecins spécialisés en neurologie adulte et pédiatrique. Les deux centres de référence sont l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière 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 (4 patients) :

- score moyen (écart-type) AACS-C : 3,00 (4,24) ;
- score total moyen (écart-type) AACS : 9,63 (5,22) ;
- Valeurs comprises entre : AACS-C : 0 – 9 ; AACS total : 2,5–14,0.

Visite 2 (3 patients) :

- Score moyen (écart-type) AACS-C : 2,00 (1,73) ;
- score total moyen (écart-type) AACS total : 8,17 (5,75) ;
- Valeurs comprises entre : AACS-C : 0–3 ; AACS total : 2,5–14,0.

Visite 3 (2 patients) :

- Score total moyen (écart-type) AACS : 7,00 (5,66) ;
- Valeurs comprises entre : 3–11.

EDSS²

Valeurs de référence (4 patients) :

- score total moyen (écart-type) : 5,88 (2,02). Minimum: 3,5. Maximum:8,0.

Visite 2 (3 patients) :

- score total moyen (écart-type) : 5,00 (2,60). Minimum : 3,5. Maximum:8,0.

Visite 3 (2 patients) :

- score total moyen (écart-type) : 5,00 (4,24). Minimum : 2,0. Maximum : 8,0.

NFS-MFD³

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

- Score NFS total moyen (écart-type) : 1,11 (1,54), valeurs comprises entre 0 et 4 (8 patients).

Visite 1 (3 mois) : 7 des 8 patients pédiatriques sont restés exempts de MFD (87,5 %).

- Score NFS total moyen (écart-type): 1,63 (2,33).

Visite 2 (6 mois) : 2 des 4 patients pédiatriques sont restés exempts de MFD (40 %).

- Score NFS total moyen (écart-type) : 4,25 (4,92).

Données manquante pour un patient .

Remarques:

¹ Le système de cotation du score AACCS s'échelonne de 0 à 24 points, les scores les plus élevés indiquant une plus grande déficience. L'AACCS-C, avec un maximum 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, également utilisée pour les sujets atteints d'ALD. Elle s'échelonne de 0 à 10 par incréments de 0,5 unité, ce qui représente des niveaux de déficience plus élevés.

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 comme évaluations dans la cALD pédiatrique

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 en 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) : 7,30 (2,77); médiane (Q1 ; Q3): 8 (6 ; 8), avec respectivement des extrêmes de 3,5 et de 11.

Visite 2 : 2 patients ont été évalués (1 patient ne s'est pas présenté à la visite 2),

- Score Loes moyen (σ) : de 6 (2).

Visite 3 : 2 patients ont été évalués,

- Score Loes moyen (σ) : 5,5 (2,12).

Population pédiatrique :

Visite de référence : 4 patients (sur 9) ont réalisé une IRM cérébrale,

- Score Loes moyen (σ) : 12,13 (8,25) avec des extrêmes de 0,5 et 18.

Visite 1 (3 mois) : 7 patients sur 8 ont été évalués (donnée manquante pour 1 patient),

- Score Loes moyen (σ) : 10 (7,6) avec des extrêmes de 1,5 et 18.

Visite 2 : 5 patients (100 %) ont été évalués,

- Score Loes moyen (σ) : 14 (7,34) avec des extrêmes des 1 et 18.

Donnée de survie :

Au cours de la période couverte par ce rapport ainsi que de manière cumulative, aucun décès n'a été rapporté chez les patients adultes cALD ni aucun chez les patients pédiatriques atteint de cALD.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Patients adultes : Au cours de la période considérée, 22 décembre 2023 – 21 juin 2024, aucun nouveau cas d'effet indésirable (y compris aucun cas grave ou décès) n'a été rapporté.

Un follow-up a été réalisé pendant la période de ce rapport, pour un effet non grave survenu au cours de la période précédente chez un patient adulte atteint de cALD. Pour ce patient, l'issue de l'œdème est passée de « non résolu » à « guéri/résolu ».

De manière cumulative, au total, quatre cas ont été enregistrés parmi les patients adultes (trois à la visite initiale et un à la visite de suivi), comprenant trois effets indésirables non graves. Aucun cas grave ou décès n'a été rapporté depuis l'approbation du protocole (Tableau 7).

Tableau 7. Effets indésirables survenus en France et liés à la lériglitzazone (MIN-102), regroupés de manière cumulative selon graves/non graves et attendus/non attendus pour les patients adultes atteints de cALD

	Grave		Non grave		Total	
	Attendu (N=0)	Inattendu (N=0)	Attendu (N=2)	Inattendu (N=1)	Attendu (N=2)	Inattendu (N=1)
Total (n (n/N %))	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	1 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)
Troubles généraux et pathologies au site d'administration	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	0 (0 %)
- Oedème périphérique	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	0 (0 %)
Troubles du système nerveux	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
- Brouillard mental	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)

Entre le 22 décembre 2023 et le 22 juin 2024, un nouvel effet indésirable non grave a été rapporté (prise de poids). Cet effet indésirable a été évalué comme attendu (tableau 8). Aucun décès n'a été rapporté durant cette période.

Tableau 8. Effets indésirables survenus en France et liés à la lériglitzazone (MIN-102), au cours de la période d'intervalle, regroupés selon graves/non graves et attendus/inattendus pour les patients adultes atteints de cALD

	Grave		Non grave		Total	
	Attendu (N=0)	Inattendu (N=0)	Attendu (N=1)	Inattendu (N=0)	Attendu (N=1)	Inattendu (N=0)
Total (n (n/N %))	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
Investigations	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
- Prise de poids	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)

Chez les patients adultes, aucune interruption ni ajustement de traitement par la lériglitzazone (MIN-102) n'est intervenu en raison d'effet indésirable pendant la période d'intervalle.

En cumulatif, 2 effets indésirables (œdème et brouillard mental) ont conduit à un arrêt de traitement chez les patients adultes cALD traités.

Patients pédiatriques :

De manière cumulative, aucun effet indésirable grave et six effets indésirables non graves ont été rapportés chez quatre patients pédiatriques atteints de cALD (Tableau 9).

Les effets non graves étaient principalement des prises de poids (4 cas, 80 %), augmentation de l'appétit (1 cas, 20 %) et gonflement de la peau (1 cas, 20 %).

Parmi ces effets, cinq ont été évalués comme attendus et un comme inattendu.

Aucun cas de décès n'a été rapporté pendant l'intervalle.

Tableau 9. Les effets indésirables survenus en France et liés à la lériglitzone (MIN-102) regroupés par grave/non grave et attendu/inattendu pour les patients pédiatriques atteints de cALD.

	Grave		Non grave		Total	
	Attendu (N=0)	Inattendu (N=0)	Attendu (N=5)	Inattendu (N=1)	Attendu (N=5)	Inattendu (N=1)
Total* (n (n/N %))	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (100 %)	1 (100 %)	5 (100 %)	1 (100 %)
Investigations	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (80 %)	0 (0 %)	4 (80 %)	0 (0 %)
- Prise de poids	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (80 %)	0 (0 %)	4 (80 %)	0 (0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	0 (0 %)
- Augmentation de l'appétit	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	0 (0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
- Gonflement de la peau	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)

* Par rapport au rapport précédent, l'événement indésirable « augmentation de la graisse abdominale » n'est plus rapporté, car supprimé du cahier d'observation électronique par le site, il n'est donc pas inclus dans l'analyse actuelle

Chez les patients pédiatriques, aucun effet indésirable n'a conduit à une interruption/modification de traitement (diminution de la dose) ou à un arrêt du traitement .

Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre du PUT-SP pendant la période couverte par ce rapport.

3- Conclusion

Il s'agit du deuxième rapport périodique du PUT-SP de lériglitzone (MIN-102) en France. Ce rapport couvre la période du 22 décembre 2023 au 21 juin 2024.

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

En termes de pharmacovigilance, sur la période couverte,

- Chez les patients adultes, aucun nouveau cas d'effet indésirable n'a été rapporté et cumulativement, trois effets indésirables non graves ont été rapportés dont deux attendus (œdème périphérique) et un inattendu (brouillard cérébral).
- Chez la patients pédiatriques, un nouveau cas a été rapporté : prise de poids (effet attendu), et cumulativement, six effets indésirables non graves ont été rapportés dont cinq attendus (prise de poids et augmentation de l'appétit) et un inattendu (gonflement de la peau).

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 atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD) progressive, liée à l'X, non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux thérapies actuellement disponibles.