
Résumé du rapport périodique de synthèse n° 3

Autorisation d'accès compassionnel
lériglitazone 15 mg/ml

Rapport n°3 Période du 22 juin 2024 au 21 décembre 2024

1- Introduction

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) délivre une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour la lériglitazone (MIN-102) 15 mg/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 reçu un diagnostic d'adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD), liée à l'X, progressive, non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux thérapies actuellement disponibles.

Aucune AMM n'est accordée pour la lériglitazone (MIN-102) en France ou dans d'autres pays.

Ce résumé du rapport périodique de synthèse n°3 contient des données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique du 22 juin 2024 au 21 décembre 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, 15 demandes d'accès au traitement ont été accordées et la lériglitazone (MIN-102) a été administrée à ces 15 patients. Au total, 29 patients (8 adultes et 21 enfants) reçoivent de la lériglitazone (MIN-102) dans le cadre du PUT-SP en France. Avant l'approbation du PUT-SP, un total de 17 patients adultes atteints de cALD (16 hommes et 1 femme) et 8 patients pédiatriques atteints de cALD (garçons) ont commencé la lériglitazone (MIN-102) dans le cadre de l'AAC. Ainsi, en France, un total de 54 patients atteints de cALD (25 adultes et 29 enfants) ont été traités jusqu'à présent par la lériglitazone (MIN-102).

Les données ont été collectées pour 29 patients ayant reçu le traitement, et ces patients ont été pris en compte pour l'ensemble d'analyse des patients exposés. La population ayant reçu au moins une dose de traitement et les informations concernant l'évolution des patients sont présentées respectivement dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessous pour les patients adultes et pédiatriques.

Tableau 1. Résumé de l'évolution du patient dans le cALD chez l'adulte

		Nombre total de patients dépistés - Intervalle (n=3)	Nombre total de patients dépistés - Cumulatif (n=8)
Dépistage des patients	n (%)	3 (100 %)	8 (100 %)
Échec de dépistage	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Patients inscrits	n (%)	3 (100 %)	8 (100 %)
Patients toujours sous traitement ¹	n (%)	3 (100 %)	6 (75 %)
Patients ayant arrêté le traitement ²	n (%)	0 (0 %)	2 (25 %)
Raison de l'arrêt du traitement (options) ²			
Apparition d'un effet indésirable	n (%)	0 (0%)	1 (50 %)
Décès	n (%)	0 (0%)	1 (50 %)
Apparition d'un effet indésirable			
Lié à la lériglitazone	n (%)	0 (0%)	1 (100 %)
Durée du traitement (semaines) ³	n	3	8
	Moyenne (ET)	9,05 (7,84)	25,98 (21,48)
	Médiane (Q1 ; Q3)	13,29 (0,00 ; 13,86)	18,43 (10,43 ; 46,71)
	Min ; Max	0,0 ; 13,9	0,0 ; 56,7
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Décès ⁴			

		Nombre total de patients dépistés - Intervalle (n=3)	Nombre total de patients dépistés - Cumulatif (n=8)
Oui	n (%)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
Non	n (%)	3 (100 %)	7 (87,5 %)
¹ Le patient est toujours sous traitement : si la page « FIN DE TRAITEMENT » dans l'eCRF n'est pas signalée ² Les patients qui ont interrompu le traitement : si aucune « Raison de fin de traitement » n'est mentionnée dans la page « FIN DE TRAITEMENT » de l'eCRF 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 eCRF : 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 employé. ⁴ Si « Le sujet est-il toujours vivant ? = Non » dans la rubrique « SURVIE » de l'eCRF ou « Décès » dans la rubrique « FIN DE TRAITEMENT » de l'eCRF			

Un patient adulte a arrêté le traitement en raison d'effets indésirables (œdème et brouillard cérébral) ; et un patient adulte est décédé pendant la période d'intervalle en raison de la progression de la maladie.

Tableau 2. Résumé du traitement des patients cALD en pédiatrie

		Nombre total de patients dépistés - Intervalle (n=12)	Nombre total de patients dépistés - Cumulatif (n=21)
Dépistage des patients	n (%)	12 (100 %)	21 (100 %)
Patients inscrits	n (%)	12 (100 %)	21 (100 %)
Patients toujours sous traitement 1	n (%)	11 (91,7 %)	18 (85,7 %)
Patients ayant arrêté le traitement 2	n (%)	1 (8,3 %)	3 (14,3 %)
Raison de l'arrêt du traitement (options) ²			
Progression de la maladie	n (%)	0 (0%)	1 (33,3 %)
Souhait du patient d'interrompre le traitement		0 (0%)	1 (33,3 %) #
Autre	n (%)	1 (100 %)	1 (33,3 %) ##
Durée du traitement (semaines) ³	n	12	21
	Moyenne (ET)	1,46 (2,98)	14,22 (17,87)
	Médiane (Q1, Q3)	0,00 (0,00, 1,93)	4,14 (0,00, 25,86)
	Min, Max	0,00, 9,6	0,0, 51,4
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Décès ⁴			
Non	n (%)	12 (100 %)	21 (100 %)

	Nombre total de patients dépistés - Intervalle (n=12)	Nombre total de patients dépistés - Cumulatif (n=21)
1 Patient toujours sous traitement : si la page « FIN DE TRAITEMENT » de l'eCRF n'est pas signalée 2 Patient ayant arrêté le traitement : si une « Raison de fin de traitement » à la page « FIN DE TRAITEMENT » de l'eCRF est signalée 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 eCRF : fin du traitement) **Dernière visite disponible : si le patient est toujours sous traitement 4 Si « Le sujet est-il toujours vivant ? = Non » dans la rubrique « SURVIE » de l'eCRF ou « Décès » dans la rubrique « FIN DE TRAITEMENT » de l'eCRF *1030-ATU-11 et 1030-ATU-13 n'ont pas signalé la visite 1 et ils ont été considérés comme vivants dans l'analyse périodique sur la base de la visite de référence. 1030-ATU-12 a été signalé vivant lors de la visite 1 (date 06/03/2024 et il était considéré comme vivant dans l'analyse périodique. 1030-ATU-09 a été signalé vivant lors de la visite 2 (29/01/2024) et il était considéré comme vivant dans l'analyse périodique # Patient toujours sous traitement. L'étude 1030-ATU-14 a été considérée comme « abandonnée » en raison d'une erreur de saisie de données dans le formulaire eCRF. ##En raison de la HSCT		

Caractéristiques générales des patients

Tous les patients inscrits dans le PUT-SP actuellement approuvé sont de sexe masculin, adultes et pédiatriques. Du 22 juin 2024 au 21 décembre 2024 (ci-après comme période d'intervalle), trois patients adultes et douze patients pédiatriques ont été inscrits.

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 inscrits - Intervalle (n=3)	Patients inscrits - Cumulatif (n=8)
Âge au moment du dépistage (années) ¹	n	3	8
	Moyenne (ET)	35,00 (16,82)	47,00 (16,07)
	Médiane (Q1, Q3)	29,00 (22,00, 54,00)	52,00 (33,00, 58,00)
	Min ; Max	22,0 ; 54,0	22,0 ; 68,0
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Sexe			
Masculin	n (%)	3 (100 %)	8 (100 %)
Poids (kg)	n	3	5
	Moyenne (ET)	89,00 (27,78)	77,00 (25,62)
	Médiane (Q1, Q3)	75,00 (71,00, 121,00)	71,00 (60,00, 75,00)
	Min, Max	71,0, 121,0	58,0, 121,0
	Données manquantes	0 (0 %)	3 (37,5 %)
¹ an après la visite de référence - Année de naissance			

Tableau 4. Caractéristiques générales des patients pédiatriques exposés

		Patients inscrits - Intervalle (n=12)	Patients inscrits - Cumulatif (n=21)
Âge au moment du dépistage (années) ¹	n	12	21
	Moyenne (ET)	10,00 (2,17)	9,81 (2,58)
	Médiane (Q1, Q3)	10,00 (8,00, 11,50)	10,00 (7,00, 11,00)
	Min, Max	7, 13	6, 16
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Poids (kg)	n	12	21
	Moyenne (ET)	35,38 (14,36)	35,35 (13,13)
	Médiane (Q1, Q3)	31,15 (23,65, 45,80)	32,50 (24,70, 44,20)
	Min, Max	20,2, 65,7	16,8, 65,7
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
¹ an après la visite de référence - Année de naissance			

Caractéristiques de la maladie

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

Tableau 5. Antécédents pathologiques chez les patients adultes exposés

		Patients inscrits - Intervalle (n=3)	Patients inscrits - Cumulatif (n=8)
Durée de la maladie (années) ¹	n	3	8
	Moyenne (ET)	22,27 (0,27)	13,63 (12,43)
	Médiane (Q1, Q3)	22,42 (21,96, 22,43)	16,03 (0,44, 22,42)
	Min, Max	22,0, 22,4	0,0, 31,3
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Confirmation génétique X-link ALD			
Données manquantes	n (%)	0 (0%)	1 (12,5 %)
Non	n (%)	0 (0%)	1 (12,5 %)
Oui	n (%)	3 (100 %)	6 (75 %)
Positivité au gadolinium			
Positif	n (%)	3 (100 %)	8 (100 %)
Stade clinique de l'ALD ²			
Stade précoce	n (%)	3 (100 %)	6 (75 %)
Données manquantes	n (%)	0 (0%)	2 (25 %)
Insuffisance surrénalienne			

		Patients inscrits - Intervalle (n=3)	Patients inscrits - Cumulatif (n=8)
Non	n (%)	1 (33,3 %)	2 (25 %)
Oui	n (%)	2 (66,7 %)	6 (75 %)
Symptômes de l'AMN			
Non	n (%)	1 (33,3 %)	2 (25 %)
Oui	n (%)	2 (66,7 %)	6 (75 %)
Patient éligible à la HSCT			
Données manquantes	n (%)	1 (33,3 %)	1 (12,5 %)
Non	n (%)	0 (0%)	3 (37,5 %)
Oui	n (%)	2 (66,7 %)	4 (50 %)
Donneur de cellules souches identifié			
Non	n (%)	3 (100 %)	8 (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 indiqués, nous les utilisons pour les calculs et pour ceux qui n'ont que l'année nous calculons en prenant le 15 juin (milieu de l'année) de l'année indiquée. 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<=12 et AACS-C<=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 MFD>1.			

Tableau 6. Antécédents pathologiques chez les patients pédiatriques exposés

		Patients inscrits - Intervalle (n=12)	Patients inscrits - Cumulatif (n=21)
Durée de la maladie (années) ¹	n	5	14
	Moyenne (ET)	3,65 (4,36)	2,25 (3,17)
	Médiane (Q1, Q3)	2,95 (0,31, 3,91)	0,61 (0,20, 2,95)
	Min, Max	0,2, 10,9	0,1, 10,9
	Données manquantes	7 (58,3 %)	7 (33,3 %)
Confirmation génétique X-link ALD			
Oui	n (%)	10 (83,3 %)	19 (90,5 %)
Données manquantes	n (%)	2 (16,7 %)	2 (9,5 %)
Stade clinique de l'ALD ²			
Stade avancé	n (%)	4 (33,3 %)	9 (42,9 %)
Stade précoce	n (%)	0 (0%)	1 (4,8 %)
Données manquantes	n (%)	8 (66,7 %)	11 (52,4 %)
Insuffisance surrénalienne			
Oui	n (%)	6 (50 %)	13 (61,9 %)
Non	n (%)	5 (41,7 %)	7 (33,3 %)
Données manquantes	n (%)	1 (8,3 %)	1 (4,8 %)
Donneur de cellules souches identifié			
Non	n (%)	11 (91,7 %)	20 (95,2 %)
Données manquantes	n (%)	1 (8,3 %)	1 (4,8 %)

	Patients inscrits - Intervalle (n=12)	Patients inscrits - Cumulatif (n=21)
¹ (Date de la visite de référence, année) - Date du diagnostic de l'adrénoleucodystrophie (ALD) (année) /365,25 pour les adultes (Date de la 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 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) est en charge des patients adultes atteints de cALD. Le prescripteur est également impliqué dans les études ADVANCE (MT-2-01) et CALYX (MT-3-01) en tant que chercheur principal.

Un médecin de l'hôpital Bicêtre du Kremlin-Bicêtre (Paris) supervise les patients pédiatriques atteints de cALD. Le prescripteur est également impliqué dans l'étude NEXUS (MT-2-02) en tant qu'investigateur principal.

b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose initiale de lériglitzone (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 modifications de dose chez les patients adultes et pédiatriques sont possibles à tout moment en cas d'effets indésirables selon le PUT-SP.

Tous les patients ont reçu un traitement dans les conditions prévues par le PUT-SP.

Dans le cadre de l'AAC, la lériglitzone (MIN-102) 15 mg/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

Évaluations de l'efficacité

L'efficacité clinique a été évaluée par le médecin à l'aide des échelles d'évaluation physique suivantes : questionnaires AACS (Adulthood ALD/AMN Clinical Score, Score clinique ALD/AMN chez l'adulte) et EDSS (Expanded Disability Status Scale, Échelle étendue du statut d'invalidité) chez l'adulte et questionnaire NFS-MFD (Neurologic Function Scale – Major Functional Deficiencies, Échelle de fonction neurologique - déficiences fonctionnelles majeures) pour les patients pédiatriques.

AACS¹

Valeurs initiales (7 patients) : Moyenne (écart-type) de l'AACS-C : 3,43 (3,21) ; moyenne (écart-type) de l'AACS total : 8,90 (4,70).

Visite 2 (4 patients) : Moyenne (écart-type) de l'AACS-C : 2,25 (1,50) ; moyenne (écart-type) de l'AACS total : 8,88 (4,91).

Visite 3 (3 patients) : Moyenne (écart-type) de l'AACS total : 7 (5,66).

EDSS²

Évaluation initiale (7 patients) : Moyenne (écart-type) de 5,36 (1,86). Minimum: 3,0. Maximum: 8,0.

Visite 2 (5 patients) : Moyenne (écart-type) du score EDSS total de 4,50 (2,03). Minimum : 3,0. Maximum : 8,0.

Visite 3 (3 patients) : Moyenne (écart-type) de 4,50 (3,12). Minimum : 2,0. Maximum : 8,0.

Visite 4 (3 patients) : Moyenne (écart-type) de 4,00 (3,46). Minimum : 2,0. Maximum : 8,0.

Visite 5 (2 patients) : Moyenne (écart-type) de 5,00 (4,24). Minimum : 2,0. Maximum : 8,0.

NFS-MFD³

À l'inclusion : 18 des 21 patients pédiatriques étaient exempts de MFD (85,7%). Les données de deux patients étaient manquantes. Le score NFS total moyen (écart-type) était de 1,42 (2,76), avec une étendue de 0 à 11 (19 patients).

Visite 1 : 9 des 10 patients pédiatriques sont restés exempts de MFD (90,0%). Le score NFS total moyen (écart-type) était de 1,30 (2,16), avec une étendue de 0 à 5 (10 patients).

Visite 2 : 5 des 8 patients pédiatriques sont restés exempts de MFD (62,5%). Les données d'un patient étaient manquantes. Le score NFS total moyen (écart-type) était de 2,43 (4,16), avec une étendue de 0 à 9. (7 patients)

Visite 3 : 2 des 3 patients pédiatriques sont restés exempts de MFD (66,7%). La moyenne (écart-type) était de 3,00 (4,36), avec une étendue de 0 à 8. (3 patients)

Visite 4 : 1 patients pédiatriques sur 2 sont restés indemnes de MFD (50%). La moyenne (écart-type) était de 5,00 (7,07), avec une étendue de 0 à 10. (2 patients)

Remarques:

¹ Le système de notation AACS s'échelonne de 0 à 24 points, les scores les plus élevés indiquant une déficience plus importante. L'AACS-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'échelle 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 L'échelle NFS est une échelle composite de 25 points, comprenant six domaines, appelés déficiences fonctionnelles majeures (DFM), de la plus haute importance clinique dans l'ALD chronique, car leur apparition prive le sujet de sa capacité à fonctionner de manière autonome. Les DFM 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

De plus, tous les patients ont été évalués par imagerie par résonance magnétique (IRM) :

- Pour les adultes : le score de Loes, la présence de rehaussement au gadolinium, la volumétrie, l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) ont été évalués.
- Pour les enfants : le score de Loes et la présence de rehaussement au gadolinium ont été évalués.

Dans la population adulte, pour le score de Loes, la moyenne (ET) au départ était de 5,63 (3,24) et la médiane (T1, T3) de 5,00 (3,50, 8,00), avec respectivement un minimum et un maximum de 1 et de 11. Lors de la visite 2, 3 patients ont été évalués, avec une moyenne (ET) de 6,00 (2,00), et les données manquaient pour trois patients. Lors des visites 3 et 4, 3 patients ont été évalués lors de chaque visite, avec une moyenne (ET) de 5,67 (1,53) et 5,83 (1,76), respectivement. Enfin, lors de la visite 5, un patient a été évalué (les données manquaient pour un patient), avec une moyenne de 4,00 (min. 4,00, max. 4,00).

Au sein de la population pédiatrique, 21 patients ont passé une IRM cérébrale lors de la visite de référence, montrant une moyenne (ET) pour le score de Loes de 7,36 (7,01 avec une plage de 0,5 à 18,0. Lors de la visite 1 (3 mois), la moyenne (ET) pour le score de Loes était de 9,78 (7,25) pour huit patients (sur neuf) (les données manquaient pour 1 patient) avec une plage de 1,5 à 18. Lors de la visite 2, les données de huit patients (100 %) étaient disponibles, avec un score de Loes moyen (ET) de 9,56 (8,28) et une fourchette de 0,5 à 18. Lors de la visite 3 (9 mois), le score de Loes moyen (ET) pour les trois patients évalués était de 7,83 (8,81), avec une plage de 2,5 à 18,0. Deux patients ont été évalués lors de la Visite 4, avec un score de Loes de 19,00 (plage de 19,0 à 19,0). Une IRM a été réalisée pour le patient 1030-ATU-21 (visite non programmée 1) montrant un score de Loes de 2.

Donnée de survie :

Concernant les données de survie, seul un patient adulte atteint de cALD (Tableau 7) est décédé durant la période en raison d'une progression de la maladie.

Aucun patient pédiatrique atteint de cALD n'est décédé au cours de la période couverte par ce rapport ou de manière cumulative.

Tableau 7. Données de survie chez les patients adultes atteints de cALD

		Données de survie - Cumulatif (n=8)	Données de survie - Intervalle (n=7)
Décès ¹			
Oui	n (%)	1 (12,5 %)	1 (14,3 %)
Non	n (%)	7 (87,5 %)	6 (85,7 %)
Survie globale (mois) ²			
	25 ^e percentile (IC à 95 %)	3,1 (0, 5,3)	3,1 (0, 5,3)

		Données de survie - Cumulatif (n=8)	Données de survie - Intervalle (n=7)
	Médiane (IC à 95 %)	4,5 (0,0, 12,3)	5,3 (0,0, 12,3)
	75 ^e percentile (IC à 95 %)	10,7 (3,2, ,)	12,3 (3,2, ,)
¹ Décès : si « Le sujet est-il toujours vivant ? = Non » dans la rubrique « SURVIE » de l'eCRF ou « Décès » dans la rubrique « FIN DE TRAITEMENT » de l'eCRF Survie globale : Temps (en mois) entre la date d'instauration du traitement et le décès du patient (quelle qu'en soit la cause). Pour le décès : (date du décès** - date du diagnostic d'adrénoleucodystrophie (ALD))/30,4375. Pour les données censurées : (Dernière date de vie** - Date de diagnostic de l'adrénoleucodystrophie [ALD]) / 30,4375. ² Méthode Kaplan-Meier. Les estimations des 25 ^e , 50 ^e (médiane) et 75 ^e percentiles sont présentées, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 %. Chez les patients dont la durée de survie globale a pu être calculée.			

d. Données nationales de pharmacovigilance

Entre le 22 juin 2024 et le 21 décembre 2024, trois effets indésirables non graves ont été rapportés (œdème périphérique, diarrhée et prise de poids ; un cas pour chaque). Deux d’entre eux (œdème périphérique et prise de poids) ont été considérés comme attendus, et un (diarrhée) comme inattendu.

Ces cas ne rapportaient pas d’effet grave ou de décès (tableau 8).

Tableau 8. Effets indésirables survenus en France et liés à la lériglitzone (MIN-102), au cours de la période d’intervalle, regroupés selon qu’ils étaient graves/non graves et attendu/inattendu pour les patients adultes atteints de cALD

	Grave		Non grave		Total	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles généraux et pathologies au site d'administration	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
Œdème périphérique	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
Problèmes gastro-intestinaux	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)
Diarrhée	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)
Expérimentations	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
Augmentation du poids	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)

Remarque : les pourcentages sont calculés sur le nombre total de patients

Cumulativement depuis l'approbation de PUT_SP, huit cas ont été enregistrés parmi les patients adultes (sept à la visite initiale et un à la visite de suivi), comprenant sept effets indésirables non graves (trois cas d’œdème périphérique, deux cas de prise de poids, un cas de diarrhée et un cas de brouillard cérébral). Les cas d’œdème périphérique et de prise de poids ont été considérés comme conformes aux attentes, tandis que les cas de diarrhée et de brouillard cérébral ont été considérés comme inattendus. Aucun cas de décès ou cas grave n’a été signalé depuis l’approbation du protocole (Tableau 9).

Tableau 9. Effets indésirables survenus en France et liés à la lériglitazone (MIN-102), regroupés de manière cumulative selon qu'ils étaient graves/non graves et attendu/inattendu pour les patients adultes atteints de cALD

	Grave		Non grave		Total	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles généraux et pathologies au site d'administration	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (37,5 %)	0 (0 %)	3 (37,5 %)	0 (0 %)
Œdème périphérique	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (37,5 %)	0 (0 %)	3 (37,5 %)	0 (0 %)
Expérimentations	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	2 (25 %)	0 (0 %)
Augmentation du poids	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	2 (25 %)	0 (0 %)
Problèmes gastro-intestinaux	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
Diarrhée	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
Troubles du système nerveux	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
Brouillard cérébral	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)

Remarque : les pourcentages sont calculés sur le nombre total de patients

Entre le 22 juin 2024 et le 21 décembre 2024, trois nouveaux effets indésirables non graves ont été rapportés (deux cas de prise de poids et un cas d'augmentation de l'appétit). Tous ces effets indésirables ont été évalués comme attendu. (tableau 10). Aucun décès n'a été signalé durant cette période.

Tableau 10. Effets indésirables survenus en France et liés à la lériglitazone (MIN-102), au cours de la période d'intervalle, regroupés suivant qu'ils étaient graves/non graves et attendu/inattendu pour les patients adultes atteints de cALD

	Grave		Non grave		Total	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Expérimentations	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (10,5 %)	0 (0 %)	2 (10,5 %)	0 (0 %)
Augmentation du poids	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (10,5 %)	0 (0 %)	2 (10,5 %)	0 (0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5,3 %)	0 (0 %)	1 (5,3 %)	0 (0 %)
Augmentation de l'appétit	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5,3 %)	0 (0 %)	1 (5,3 %)	0 (0 %)

Remarque : les pourcentages sont calculés sur le nombre total de patients

Cumulativement, aucun effet indésirable grave et 10 effets indésirables non graves ont été signalés chez sept patients pédiatriques atteints de cALD (Tableau 11). Aucun cas de décès n'a été signalé pendant l'intervalle.

Tableau 11. Les effets indésirables survenus en France et liés à la lériglitazone (MIN-102) ont été cumulés par graves/non graves et attendu/inattendu pour les patients pédiatriques atteints de cALD.

	Grave		Non grave		Total	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Expérimentations	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (28,6 %)	0 (0 %)	6 (28,6 %)	0 (0 %)
Augmentation du poids	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (28,6 %)	0 (0 %)	6 (28,6 %)	0 (0 %)

	Grave		Non grave		Total	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (9,5 %)	0 (0 %)	2 (9,5 %)	0 (0 %)
Augmentation de l'appétit	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (9,5 %)	0 (0 %)	2 (9,5 %)	0 (0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (9,5 %)	0 (0 %)	2 (9,5 %)
Gonflement de la peau Gonflement cutané	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2* (9,5 %)	0 (0 %)	2 (9,5 %)

*Un gonflement de la peau est survenu chez le patient 1030-ATU-09 avant la période mais n'a pas été saisi dans l'eCRF jusqu'à la période actuelle. Par conséquent, le cas été inclus dans le tableau cumulatif.
Remarque : les pourcentages sont calculés sur le nombre total de patients

Aucun patient adulte n'a modifié (diminution de la dose) ou interrompu (arrêt du traitement) le traitement par la lériglitazone (MIN-102) en raison d'un effet indésirable pendant la période du rapport. Cumulativement, 2 effets indésirables (œdème et brouillard mental), tous deux survenus chez le même patient, ont conduit à l'arrêt du traitement. Concernant les patients pédiatriques atteints de cALD, aucun effet indésirable n'a conduit à une modification (diminution de la dose) ou à un arrêt du traitement en raison d'effets indésirables.

Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAC pendant la période couverte par ce rapport.

3- Conclusion

Il s'agit du troisième rapport périodique de l'AAC de lériglitazone (MIN-102) en France. Ce rapport couvre la période du 22 juin 2024 au 21 décembre 2024.

Compte tenu des données collectées pendant la période d'intervalle pour le programme d'accès anticipé de la lériglitazone (MIN-102), les conditions d'utilisation de la lériglitazone (MIN-102) sont conformes aux conditions prévues par l'AAC.

En termes de pharmacovigilance, sur la période couverte, 3 nouveaux cas et 1 suivi de cas chez patients adultes ont été reçus. Cumulativement, 8 effets non graves ont été rapportés. Dans la population pédiatrique, 3 nouveaux cas et 1 suivi de cas ont été reçus sur la période. Cumulativement, 10 cas non graves ont été rapportés dans cette population.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de la période. Le rapport bénéfices/risques de la lériglitazone (MIN-102) reste inchangé pour les patients adultes et pédiatriques âgés de ≥ 2 ans ayant reçu un diagnostic d'adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD), liée à l'X, progressive, non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux thérapies actuellement disponibles.