
Résumé du rapport périodique de synthèse n° 4

Autorisation d'accès compassionnel

lériglitazone 15 mg/ml

Rapport n°4 Période du 22 décembre 2024 au 21 juin 2025

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°4 contient des données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique du 22 décembre 2024 au 21 juin 2025 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, 3 demandes d'accès au traitement ont été accordées et la lériglitazone (MIN-102) a été administrée à ces 3 patients. Au total, 32 patients (8 adultes et 24 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 57 patients atteints de cALD (25 adultes et 32 enfants) ont été traités jusqu'à présent par la lériglitazone (MIN-102).

Les données ont été collectées pour 32 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=0)	Nombre total de patients dépistés - Cumulatif (n=8)
Dépistage des patients	n (%)	0 (0 %)	8 (100 %)
Echec de dépistage		0 (0 %)	0 (0 %)
Patients inscrits	n (%)	0 (0 %)	8 (100 %)
Patients toujours sous traitement ¹	n (%)	0 (0 %)	3 (37,5 %)
Patients ayant arrêté le traitement ²	n (%)	0 (0 %)	5 (62,5 %)
Raison de l'arrêt du traitement (options) ²			
Apparition d'un effet indésirable	n (%)	0 (0 %)	1 (20 %) ^a
Décès [#]	n (%)	0 (0 %)	1 (20 %) ^b
Autre (GCSH)	n (%)	0 (0 %)	3 (60 %) ^c
Apparition d'un effet indésirable			
Lié à la lériglitazone ^{##}	n (%)	0 (0 %)	1 (100 %)
Durée du traitement (semaines) ³	n	0 (0 %)	8
	Moyenne (ET)	0 (0 %)	35,21 (23,33)
	Médiane (Q1, Q3)	0 (0 %)	31,43 (16,14, 52,21)
	Min, Max	0 (0 %)	7,6, 74,6

		Nombre total de patients dépistés - Intervalle (n=0)	Nombre total de patients dépistés - Cumulatif (n=8)
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Décès ⁴			
Oui	n (%)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
Non	n (%)	0 (0 %)	7 (87,5 %)
¹ Le patient est toujours sous traitement : si la page « FIN DE TRAITEMENT » dans l'eCRF n'est pas signalée ² Le patient a interrompu le traitement : si une « Raison de fin de traitement » est renseignée dans la page « FIN DE TRAITEMENT » de l'eCRF a 1020-ATU-22 (Intervalle précédent) ^b 1020-ATU-24 (intervalle précédent) ^c 1020-ATU-20 (période actuelle), 1020-ATU-25 (période actuelle) et 1020-ATU-26 (période précédente) 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 évaluable est manquante ou >21/06/2025, alors la date du 21/06/2025 est utilisée. 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 Remarque : #décès dû à la progression de la maladie ; ##œdème et brouillard cérébral chez un patient			

Tableau 2. Résumé du traitement des patients cALD en pédiatrie

		Nombre total de patients dépistés - Intervalle (n=3)	Nombre total de patients dépistés - Cumulatif (n=24)
Dépistage des patients	n (%)	3 (100 %)	24 (100 %)
Pannes d'écran		0 (0 %)	0 (0 %)
Patients inscrits	n (%)	3 (100 %)	24 (100 %)
Patients toujours sous traitement 1	n (%)	3 (100 %)	21 (87,5 %)
Patients ayant arrêté le traitement 2	n (%)	0 (0 %)	3 (12,5 %)
Raison de l'arrêt du traitement (options) 2			
Progression de la maladie	n (%)		1 (33,3 %) ^a
Autre (GCSH)	n (%)		2 (66,6 %) ^b
Durée du traitement (semaines) 3	n	3	24
	Moyenne (ET)	8,29 (12,90)	31,96 (25,43)
	Médiane (Q1, Q3)	1,71 (0,00, 23,14)	28,50 (2,93, 52,21)
	Min, Max	0,0, 23,1	0,0, 80,6
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Décès 4			
Non	n (%)	3 (100 %)	24 (100 %)

	Nombre total de patients dépistés - Intervalle (n=3)	Nombre total de patients dépistés - Cumulatif (n=24)
1 Le patient est toujours sous traitement : si la page « FIN DE TRAITEMENT » dans l'eCRF n'est pas signalée 2 Le patient a interrompu le traitement : si une « Raison de fin de traitement » est renseignée dans la page « FIN DE TRAITEMENT » de l'eCRF ^a 1030-ATU-10 (période précédente) ^b 1030-ATU-15 et 1030-ATU-20 (période précédent) 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. 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 En raison d'une erreur de saisie de données, le participant 1030-ATU-14 a été considéré comme « interrompu » dans la période de rapport précédente 3, mais il est comptabilisé comme « toujours en traitement » pour ce rapport.		

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), aucun nouveau patient adulte et trois 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. Caractéristiques générales des patients adultes exposés

		Patients inscrits - Intervalle (n=0)	Patients inscrits - Cumulatif (n=8)
Âge au moment du dépistage (années) ¹	n	0	8
	Moyenne (ET)	0 (0 %)	47,00 (16,07)
	Médiane (Q1, Q3)	0 (0 %)	52,00 (33,00, 58,00)
	Min, Max	0 (0 %)	22,0, 68,0
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Sexe			
Mâle	n (%)	0 (0 %)	8 (100 %)
Poids (kg)	n	0 (0 %)	5
	Moyenne (ET)	0 (0 %)	77,00 (25,62)
	Médiane (Q1, Q3)	0 (0 %)	71,00 (60,00, 75,00)
	Min, Max	0 (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=3)	Patients inscrits - Cumulatif (n=24)
Âge au moment du dépistage (années) 1	n	3	24
	Moyenne (ET)	10,33 (5,03)	9,88 (2,83)
	Médiane (Q1, Q3)	11,00 (5,00, 15,00)	10,00 (7,00, 11,50)
	Min, Max	5,0, 15,0	5,0, 16,0
	Données manquantes	0 (0 %)	0 (0 %)
Poids (kg)	n	3	24
	Moyenne (ET)	39,87 (24,75)	35,91 (14,33)
	Médiane (Q1, Q3)	28,90 (22,50, 68,20)	31,85 (24,60, 45,80)
	Min, Max	22,5, 68,2	16,8, 68,2
	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=0)	Patients inscrits - Cumulatif (n=8)
Durée de la maladie (années) 1	n	0	8
	Moyenne (ET)	0 (0 %)	13,63 (12,43)
	Médiane (Q1, Q3)	0 (0 %)	16,03 (0,44, 22,43)
	Min, Max	0 (0 %)	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 (%)	0 (0 %)	6 (75 %)
Positivité au gadolinium			
Positif	n (%)	0 (0 %)	8 (100 %)
Stade clinique de l'ALD 2			
Stade précoce	n (%)	0 (0 %)	6 (75 %)
Stade avancé	n (%)	0 (0 %)	1 (12,5 %)

		Patients inscrits - Intervalle (n=0)	Patients inscrits - Cumulatif (n=8)
Données manquantes ³	n (%)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
Insuffisance surrénalienne			
Non	n (%)	0 (0 %)	2 (25 %)
Oui	n (%)	0 (0 %)	6 (75 %)
Symptômes de l'AMN			
Non	n (%)	0 (0 %)	2 (25 %)
Oui	n (%)	0 (0 %)	6 (75 %)
Patient éligible à la HSCT			
Non	n (%)	0 (0 %)	3 (37,5 %)
Oui	n (%)	0 (0 %)	4 (50 %)
Données manquantes	n (%)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
Donneur de cellules souches identifié			
Non	n (%)	0 (0 %)	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. ³ 1020-ATU-20 a un LS < 10 mais l'AACS-C est manquant, donc le stade clinique de l'ALD est manquant.			

Tableau 6. Antécédents pathologiques chez les patients pédiatriques exposés

		Patients inscrits - Intervalle (n=3)	Patients inscrits - Cumulatif (n=24)
Durée de la maladie (années) 1	n	1	17
	Moyenne (ET)	0,49 (,)	2,02 (2,92)
	Médiane (Q1, Q3)	0,49 (0,49, 0,49)	0,58 (0,24, 2,20)
	Min, Max	0,5, 0,5	0,1, 10,9
	Données manquantes	2 (66,7 %)	7 (29,2 %)
Confirmation génétique X-link ALD			
Oui	n (%)	1 (33,3 %)	20 (83,3 %)
Non	n (%)	1 (33,3 %)	1 (4,2 %)
Données manquantes	n (%)	1 (33,3 %)	3 (12,5 %)
Stade clinique de l'ALD ²			
Stade avancé	n (%)	2 (66,7 %)	11 (45,8 %)
Stade précoce	n (%)	0 (0 %)	1 (4,2 %)
Données manquantes	n (%)	1 (33,3 %)	12 (50 %)
Insuffisance surrénalienne			
Oui	n (%)	0 (0 %)	13 (54,2 %)

		Patients inscrits - Intervalle (n=3)	Patients inscrits - Cumulatif (n=24)
Non	n (%)	2 (66,7 %)	9 (37,5 %)
Données manquantes	n (%)	1 (33,3 %)	2 (8,3 %)
Donneur de cellules souches identifié			
Non	n (%)	1 (33,3 %)	21 (87,5 %)
Données manquantes	n (%)	2 (66,7 %)	3 (12,5 %)
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, tous deux à Paris. 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 et EDSS chez l'adulte et questionnaire NFS-MFD pour les patients pédiatriques.

AACS¹

Évaluation initiale (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 : 9,30 (4,35).

Visite 3 (4 patients) : Moyenne (écart-type) de l'AACS total : 5,33 (4,93).

Visite 4 (1 patient) : Moyenne (écart-type) de l'AACS total : 2,00.

Visite 5 (1 patient) : Moyenne (écart-type) de l'AACS total : 2,50.

Visite 6 : Non réalisée.

Visite 7 (1 patient) : Moyenne (écart-type) de l'AACS total : 2,00.

EDSS²

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

Visite 2 (6 patients) : Moyenne (écart-type) du score EDSS total de 4,50 (1,82). Minimum : 3,0. Maximum : 8,0

Visite 3 (4 patients) : Moyenne (écart-type) de 4,13 (2,66). Minimum : 2,0. Maximum : 8,0.

Visite 4 (4 patients) : Moyenne (écart-type) de 3,75 (2,87). Minimum : 2,0. Maximum : 8,0.

Visite 5 (3 patients) : Moyenne (écart-type) de 4,50 (3,12). Minimum : 2,0. Maximum : 8,0.

Visite 6 : Non réalisée.

Visite 7 (1 patient): Moyenne (écart-type) de 2,00.

NFS-MFD³

À l'inclusion : 22 des 23 patients pédiatriques étaient exempts de MFD (91,7 %). Les données d'un patient étaient manquantes. Le score NFS total moyen (écart-type) était de 1,78 (2,78), avec une étendue de 0 à 11. (23 patients)

Visite 1 : 14 des 16 patients pédiatriques étaient toujours exempts de MFD (87,5 %). Le score NFS total moyen (écart-type) était de 1,07 (1,91), avec une étendue de 0 à 5. (15 patients)

Visite 2 : 10 des 16 patients pédiatriques étaient toujours exempts de MFD (62,5 %). Les données de trois patients étaient manquantes. Le score NFS total moyen (écart-type) était de 2,15 (3,58), avec une étendue de 0 à 9. (13 patients)

Visite 3 : 4 des 5 patients pédiatriques étaient toujours exempts de MFD (80 %). La moyenne (écart-type) était de 1,80 (3,49), avec une étendue de 0,0 à 8,0 (5 patients).

Visite 4 : 4 patients pédiatriques sur 6 sont restés indemnes de MFD (57,1 %). La moyenne (écart-type) était de 5,00 (8,37), avec une étendue de 0 à 20 (6 patients).

Visite 5 : 2 patients pédiatriques sont restés indemnes de MFD (66,7 %). Les données d'un patient étaient manquantes. Aucune donnée NFS n'était disponible pour cette visite.

Visite 6 : Aucune donnée NFS n'était disponible pour cette visite.

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 score minimum et maximum de 1 et de 11. Aux visites 2 et 3, trois patients ont été évalués à chaque visite (données manquantes pour quatre patients et 1 patient à chaque visite), avec respectivement une moyenne (ET) de 6 (2) et 5,67 (1,53). Lors de la visite 4 et de la visite 5, la moyenne (ET) était de 5,00 dans les deux cas (2,20) et 5,00 (1,41), respectivement, avec un minimum et un maximum de 2,5 à 7,5 et de 4,0 à 6,0. Lors de la visite 7, un patient a été évalué, montrant un score de Loes de 5,00.

Au sein de la population pédiatrique, 24 patients ayant réalisé une IRM cérébrale lors de la visite initiale ont montré une moyenne (ET) du score de Loes de 7,98 (7) avec une plage de 0,5 à 18. Lors de la visite 1 (3 mois), la moyenne (ET) du score de Loes était de 8,36 (7,31) en considérant quatorze patients (sur seize) (les données pour 2 patients manquaient) avec une fourchette de 1 à 18. Lors de la visite 2, les données de seize patients (100 %) étaient disponibles, avec un score de Loes moyen (ET) de 8,72 (7,91) et une fourchette de 0 à 18. La moyenne (ET) du score de Loes était de 5,30 (7,14) et 11,64 (8,84) pour les patients évalués respectivement aux visites 3 et 4. Lors de la visite 5, un patient a été évalué avec un score de Loes moyen de 6 (les données pour deux patients étaient manquantes) (66,7 %), et lors de la visite 6, un patient a été évalué avec un score moyen de Loes de 19. Le score de Loes évalué chez le patient 1030-ATU-21 lors d'une visite non programmée réalisée en octobre 2024, a montré un score de Loes moyen (ET) de 2.

Donnée de survie :

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

Au total, un patient est décédé (cette information a été recueillie au cours de la période considérée). 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 ³ (n=5)
Décès ¹			
Oui	n (%)	1 (12,5 %)	0 (0 %)
Non	n (%)	7 (87,5 %)	5 (100 %)
Survie globale (mois) ²			
	25 ^e percentile (IC à 95 %)	4,1 (3,1, 8,4)	8,4 (3,1, 12,3)
	Médiane (IC à 95 %)	7,1 (3,1, 12,3)	11,7 (3,1,)
	75 ^e percentile (IC à 95 %)	12,0 (4,4,)	12,3 (3,1,)
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 2 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. Si le jour de données est manquant, le premier jour du mois a été imputé pour calculer la durée. ³ L'analyse de survie n'a inclus que les patients à risque dans cet intervalle (sans les patients interrompus (décédés ou qui ont abandonné) au cours des périodes précédentes). Mais les patients interrompus dans cet intervalle sont comptabilisés ici)			

d. Données nationales de pharmacovigilance

Aucun nouveau cas n'a été signalé pendant la période (du 22 juin 2024 au 21 décembre 2024) chez les patients adultes.

Cumulativement, 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 8).

Tableau 8. 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

Durant la période couverte par ce rapport (du 22 juin 2024 au 21 décembre 2024), un cas a été enregistré, correspond à 1 nouveaux effets indésirables non grave (augmentation du poids) chez les patients pédiatriques atteints de cALD (Tableau 9). Aucun cas mortel n'a été signalé pendant l'intervalle.

Tableau 9. 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 %)	1 (4,2 %)	0 (0 %)	1 (4,2 %)	0 (0 %)
Augmentation du poids	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (4,2 %)	0 (0 %)	1 (4,2 %)	0 (0 %)

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

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

Tableau 10. Les effets indésirables survenus en France et liés à la lériglitzazone (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 %)	7 (29,2 %)	0 (0 %)	7 (29,2 %)	0 (0 %)
Augmentation du poids	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (29,2 %)	0 (0 %)	7 (29,2 %)	0 (0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (8,3 %)	0 (0 %)	2 (8,3 %)	0 (0 %)
Augmentation de l'appétit	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (8,3 %)	0 (0 %)	2 (8,3 %)	0 (0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (8,3 %)	0 (0 %)	2 (8,3 %)
Gonflement cutané	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (8,3 %)	0 (0 %)	2 (8,3 %)

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

Le traitement par la lériglitzazone (MIN-102) n’a pas été interrompu/modifié ou interrompu en raison d’effet indésirable chez n’importe quel patient pendant la période d’intervalle. 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 quatrième rapport périodique de l’AAC de lériglitzazone (MIN-102) en France. Ce rapport couvre la période du 22 décembre 2024 au 21 juin 2025.

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

En termes de pharmacovigilance, sur la période couverte, aucun nouveau cas chez patients adultes n’été reçu. Cumulativement, 8 effets non graves ont été rapportés. Dans la population pédiatrique, 1 nouveau cas a été reçu sur la période. Cumulativement, 11 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 lériglitzazone (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.