

## **DOJOLVI<sup>MC</sup>**

### ***Troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne***

#### **Avis transmis au ministre en novembre 2021**

**Marque de commerce :** Dojolvi

**Dénomination commune :** Triheptanoïne

**Fabricant :** Ultragenyx

**Forme :** Liquide

**Teneur :** 100 %

#### **Refus d'inscription**

---

#### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Dojolvi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour les troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

La triheptanoïne est un triglycéride de synthèse à chaîne moyenne et à nombre impair, soit sept, atomes de carbone (C7). Elle constitue une source d'acides gras et un substitut pour la production d'énergie. En effet, les métabolites anaplérotiques de la triheptanoïne ont le potentiel de remplacer les acides gras intermédiaires déficients du cycle de l'acide tricarboxylique, ce qui entraîne une production nette de glucose comme nouvelle source d'énergie pour le traitement des TOAG-LC. La triheptanoïne est disponible sous forme de liquide oral qu'il est préférable de mélanger à des aliments semi-solides ou d'autres liquides. La voie entérale peut être utilisée au besoin. La posologie quotidienne recommandée représente jusqu'à 35 % de l'apport calorique quotidien (ACQ) total prescrit au patient, converti en volume (8,3 kcal/ml) et réparti sur au moins quatre doses administrées lors des repas ou des collations. Elle est indiquée « comme source de calories et d'acides gras pour le traitement des adultes et des enfants atteints des troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC) ».

#### **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

Il s'agit de la première évaluation de Dojolvi<sup>MC</sup> par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le dépistage néonatal constitue le principal moyen de diagnostic des TOAG-LC. Ce dépistage est fait depuis 2018 au Québec dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Bien qu'il n'y ait pas d'estimation de la prévalence rapportée pour le Canada ni pour le Québec, l'incidence estimée dans le monde est d'environ 1 cas pour 100 000 naissances (Merritt 2021). Le nombre de naissances avec un TOAG-LC estimé au Canada est d'environ 10 à 15 par année (NSO 2018). En 2019-2020, 10 patients étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMH), mais ce chiffre sous-estime le nombre réel de Québécois atteints, puisque tous ne nécessitent pas des suppléments en triglycérides à longues chaînes (TCM) provenant de ce programme.

Les TOAG-LC comprennent six maladies autosomiques récessives rares et potentiellement mortelles causées par des défauts dans six gènes qui codent pour les enzymes mitochondriales impliquées dans la conversion des acides gras, appelés également triglycérides à longue chaîne en énergie (carnitine-acyl carnitine translocase [CACT]; carnitine palmitoyl transférase I et II [CPT I et CPT II], 3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase à longue chaîne [LCHAD], acyl-CoA déshydrogénase à très longue chaîne [VLCAD] et protéines trifonctionnelles [TFP]). Ces enzymes contribuent au transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale et au métabolisme de ces acides gras en substrats, utilisés pour l'énergie. L'oxydation des acides gras est réduite ou absente en raison du déficit enzymatique, ce qui entraîne l'accumulation d'acylcarnitines potentiellement toxiques (arythmogènes) ainsi qu'une diminution de production d'acétylcoenzyme A, à l'origine d'un état énergétique défaillant affectant plusieurs organes. L'origine de ces problèmes de métabolisme serait liée à une reconstitution réduite des intermédiaires du cycle de l'acide citrique pendant les périodes de demande énergétique accrue. L'exercice ou les périodes de restrictions caloriques lors d'une infection épuisent les réserves de glycogène dans le foie. Le déficit énergétique qui en résulte peut alors provoquer des crises métaboliques.

Les crises aiguës peuvent mettre la vie des patients en danger, notamment pendant les périodes de demande énergétique accrue telles que l'adolescence, la grossesse, l'accouchement ou au cours d'un exercice modéré (Merritt 2018). Ces crises métaboliques touchent essentiellement le foie et les muscles squelettiques et cardiaques. Les manifestations cliniques du catabolisme sont, entre autres, la cardiomyopathie, les arythmies, les myopathies squelettiques, la rhabdomyolyse, l'hypoglycémie, l'insuffisance hépatique et, à plus long terme, la dégénérescence rétinienne. Les crises peuvent entraîner des hospitalisations et le décès. La carence énergétique a également un impact sur les activités de la vie quotidienne. Les patients les plus gravement atteints sont diagnostiqués peu après la naissance, jusqu'à la première année de vie, et ceux-ci décèdent souvent rapidement. La mortalité est plus fréquente dans les sous-types CACT, CPT II et VLCAD. Les patients diagnostiqués à l'âge adulte présentent moins souvent des manifestations graves de la maladie, mais davantage d'intolérance à l'effort.

Aucun traitement ne permet de guérir la maladie. Actuellement, le traitement des TOAG-LC se fait selon une approche diététique. Celle-ci repose principalement sur des modifications alimentaires qui incluent une alimentation pauvre en triglycérides à longue chaîne (TLC) et riche en glucides, l'évitement du jeûne et la supplémentation en TCM (Spiekerkoetter 2009). La prise en charge diététique doit permettre de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

répondre aux besoins énergétiques afin de réduire ou d'éliminer les crises métaboliques récurrentes. La rigueur de la diète varie en fonction de l'âge et des besoins énergétiques de chaque patient, ainsi que du sous-type de TOAG-LC et de la sévérité de la maladie. Lorsqu'une supplémentation est nécessaire, des produits commercialisés contenant des acides gras à chaîne moyenne peuvent être recommandés aux patients afin de leur fournir un apport adéquat en substrat énergétique. Deux produits sont actuellement inscrits sur la *Liste des médicaments* soit Portagen<sup>MC</sup>, poudre à base de protéines de lait et d'huile de noix de coco fractionnée, et le TCM<sup>MC</sup>, l'huile de noix de coco fractionnée. Plusieurs produits sont également disponibles par le PAQTMMH. Des suppléments vitaminiques peuvent également être requis.

### **Besoin de santé**

Plusieurs patients atteints de TOAG-LC présentent des crises métaboliques aiguës malgré une prise en charge par les traitements actuels (Vockley 2015) et la mortalité prématurée avant l'âge de 6 ans est importante dans certains sous-types de TOAGLC (Baruteau 2013). Il existe donc un besoin de nouveaux traitements qui permettent de prévenir et de réduire les crises métaboliques aiguës, notamment la survenue de rhabdomyolyse, d'hypoglycémie et de cardiomyopathie qui causent des hospitalisations et le décès. L'amélioration de la qualité de vie et la réduction de l'impact de la carence énergétique sur les activités de la vie quotidienne de ces patients sont également recherchées. De plus, en raison de la probabilité pour les patients de présenter des symptômes récurrents à vie, un nouveau traitement devrait présenter un profil d'innocuité acceptable à court et à long termes.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études CL201 (Vockley 2017, Vockley 2019) et CL202 (Vockley 2020) ainsi que l'étude de Gillingham (2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données en contexte de vie réelle provenant d'une affiche (Shah 2020) n'ont pas été analysées, en raison, notamment, du peu d'informations sur les caractéristiques des patients et de leur suivi avant et après le traitement par la triheptanoïne.

#### Étude CL201

Il s'agit d'un essai de phase II, multicentrique, à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la triheptanoïne. Cette étude a été réalisée sur 29 patients atteints d'un TOAG-LC, dans laquelle chaque sujet est son propre contrôle. Pour être admis, les patients devaient être âgés d'au moins 6 mois et avoir un diagnostic confirmé de déficit en CPT II, VLCAD, LCHAD ou TFP. Le TOAG-LC devait être sévère en dépit d'une prise en charge par le traitement conventionnel. La sévérité est définie par des concentrations chroniques élevées de créatinine kinase (CK), associées à des événements cliniques majeurs (ECM), des CK élevées épisodiques avec dysfonctionnement musculaire, des niveaux de CK très augmentés chez des patients asymptomatiques, des épisodes d'hypoglycémie graves et fréquents ou des signes de cardiomyopathie. Les traitements des patients, y compris la diète, devaient être stables depuis au moins 60 jours avant l'inclusion dans l'étude. Cette diète comprenait un régime pauvre en graisses et riche en glucides, l'évitement du jeûne et une supplémentation en TCM et en carnitine. Les données médicales des participants dans les 18 à 24 mois précédant le début de l'étude devaient être disponibles. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent les déficits en CACT et en CPT I et les défauts de métabolisme de corps cétoniques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Les patients ont reçu la triheptanoïne en mode ouvert à l'issue d'une période d'intégration de quatre semaines, durant laquelle tous étaient traités par la diète, avec ou sans TCM, afin de fournir des données initiales sur le contrôle de la maladie. Selon le protocole de l'étude, tout supplément de TCM devait être cessé avant la prise de triheptanoïne, laquelle était administrée en ajout à la diète. La triheptanoïne était administrée quatre fois par jour par voie orale avec les repas ou par sonde de gastrostomie. La dose de départ était la même que celle des TCM, puis elle était titrée jusqu'à l'atteinte d'une dose cible de 25 à 35 % des ACQ ou d'une dose maximale tolérée. Les patients ont été suivis durant une période de 24 semaines, à l'issue de laquelle ils pouvaient poursuivre le traitement pendant 54 semaines, pour une durée totale de 78 semaines.

Les paramètres d'évaluation d'efficacité sont regroupés en paramètres d'évaluation clés. Les paramètres associés à la fonction cardiaque, à la tolérance à l'effort et à la qualité de vie des patients ont été évalués à 24 semaines (Vokley 2017), alors que ceux associés aux ECM ont été mesurés à 78 semaines de traitement (Vokley 2019). Un ECM est défini par une hospitalisation, une visite à l'urgence ou une intervention d'urgence à la maison en raison d'un épisode de rhabdomyolyse, d'hypoglycémie ou de cardiomyopathie. L'appréciation de la gravité des ECM associés à la maladie était laissée à la discrétion de l'investigateur principal. Les analyses statistiques sont, pour la plupart, descriptives en l'absence de test hiérarchique permettant de tenir compte de la multiplicité des comparaisons. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Principaux résultats d'efficacité intra-patients de l'étude CL201 (Vockley 2019)

Paramètre d'évaluation à la semaine 78 <sup>a</sup>	Phase rétrospective (pré triheptanoïne) <sup>b</sup> (n = 29)	Phase prospective (post triheptanoïne) <sup>c</sup> (n = 29)	Différence <sup>d</sup> , valeur p
TAUX ANNUALISÉ D'ÉVÉNEMENTS <sup>e</sup> (événements/année)			
ECM <sup>f</sup> totaux	1,69	0,88	-48 %, p = 0,02
Rhabdomyolyse	1,30	0,83	-36 %, p = 0,12
Hypoglycémie	0,32	0,02	-93 %, p = 0,07
Cardiomyopathie	0,07	0,02	-70 %, p = 0,31
Hospitalisations <sup>g</sup>	1,39	0,65	-53 %, p = 0,02
DURÉE ANNUALISÉE D'ÉVÉNEMENTS <sup>e</sup> (jours/année)			
ECM <sup>f</sup> totaux	5,96	2,96	-50 %, p = 0,03
Rhabdomyolyse	3,95	2,79	-29 %, p = 0,20
Hypoglycémie	1,41	0,02	-98 %, p = 0,09
Cardiomyopathie	0,60	0,15	-75 %, p = 0,29
Hospitalisations <sup>g</sup>	5,66	2,74	-52 %, p = 0,03

ECM : Événements cliniques majeurs; TCM : Triglycérides à chaînes moyennes.

a Paramètres exploratoires en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

b Données rétrospectives de 78 semaines des patients traités par la diète (régime pauvre en graisses et riche en glucides) et la supplémentation en TCM. Cette phase rétrospective précède l'introduction de la supplémentation en triheptanoïne.

c Données prospectives des patients traités par la diète (régime pauvre en graisses et riche en glucides) et la supplémentation en triheptanoïne.

d Différence des taux ou des durées annualisés d'événements avant et après le traitement par la triheptanoïne, exprimée en pourcentage. Comparaison statistique intra-patients entre les données rétrospectives de 78 semaines et celles des 78 semaines en traitement par la triheptanoïne.

e Défini par le nombre d'événements cliniques d'intérêt ou la durée totale des événements d'intérêt en fonction de la durée de la période de collecte des données en jours/365,25.

f Définis par les hospitalisations, les visites à l'urgence et toutes interventions d'urgence en raison de rhabdomyolyse, de cardiomyopathie ou d'hypoglycémie.

g Hospitalisations causées par les ECM totaux.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de très faible qualité méthodologique; il s'agit d'un essai de phase II, à devis ouvert.
- Un biais de confusion est présent puisque les données rétrospectives sont comparées aux données prospectives. En effet, ces maladies ont souvent une évolution favorable avec l'âge, de sorte qu'on s'attend à voir de moins en moins d'épisodes aigus (ex. : hypoglycémie) au fil du temps. Du fait que les antécédents de chaque patient constituent le comparateur, il est difficile d'éliminer la possibilité que certaines améliorations dans le temps proviennent des changements diététiques, de l'effet de la croissance ou du développement de ces enfants.
- Phase rétrospective : l'absence des données sur la diète des patients est une limite importante, car même si la dose initiale de TCM a été documentée, plusieurs informations cliniques pertinentes susceptibles d'influencer la progression de la maladie chez ces patients sont manquantes. Il s'agit, entre autres, des données sur la variation de la dose de TCM, l'observance thérapeutique et la restriction en TLC. De plus, il est estimé que la diète n'a pas été optimisée chez 20 % des patients, ce qui entraîne une incertitude, puisque l'information a été documentée dans 80 % des questionnaires.
- Phase prospective : Avant leur inclusion, les patients avaient reçu environ 17 % de leur ACQ sous forme de graisse à chaîne moyenne provenant des formules de TCM. Or, il y a eu une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

augmentation d'environ 10 % de la dose de TCM lorsque les patients sont passés des formulations de TCM à la triheptanoïne. Cette augmentation montre que les patients n'étaient pas traités par une dose optimale de TCM avant l'étude, ce qui, combiné à l'absence de données complètes sur la diète des patients durant la phase rétrospective, entraîne une incertitude sur les bénéfices réels attribuables à la triheptanoïne.

- Les paramètres d'évaluation primaires et secondaires ne sont pas identifiés; ils sont regroupés en critères d'évaluation clés. Le taux d'hospitalisation, la durée des hospitalisations ainsi que la qualité de vie sont des paramètres jugés utiles et pertinents en clinique pour évaluer l'efficacité du traitement. Cependant, ceux-ci n'incluent pas certains des paramètres d'intérêt identifiés par les cliniciens, telles la survie, la fatigue, la réduction de la médication ou l'augmentation de la productivité.
- Le plan statistique n'inclut pas de mesures d'ajustements pour la multiplicité des analyses, ce qui est une limite importante.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées. Il s'agit d'une population constituée de garçons (59 %) et de filles (41 %) âgés en moyenne de 12 ans et présentant au moins un antécédent de manifestations de TOAG-LC, dont la rhabdomyolyse (90 %), les douleurs musculaires (76 %), l'intolérance à l'exercice (72 %), l'hypoglycémie (62 %) et la faiblesse musculaire (55 %).
- Selon les experts, les résultats de l'étude peuvent être généralisés aux patients présentant un déficit en CACT ou en CPT I, en dépit de leur exclusion de l'étude, puisqu'il s'agit de groupes de troubles d'oxydation partageant la même physiopathologie et une similitude de la symptomatologie, et que seul le défaut du type d'enzyme est différent. La population de l'étude est tout de même représentative de la population à traiter au Québec pour cette condition.
- L'absence d'une comparaison directe avec un supplément de TCM est déplorée.

Les résultats obtenus à la semaine 78 montrent que, par rapport à la période précédente, la triheptanoïne diminue le taux moyen annualisé d'événements et le taux moyen annualisé de durée des ECM totaux. Ces résultats sont statistiquement significatifs, mais en raison des nombreuses limites de l'étude, il n'est pas possible d'en apprécier la signification clinique. En ce qui concerne les ECM pris individuellement, bien qu'une diminution numérique des taux annualisés et des durées annualisées soit observée pour les événements de rhabdomyolyse, de cardiomyopathie ou d'hypoglycémie, les différences ne sont pas statistiquement significatives. L'étude n'a cependant pas la puissance statistique pour les démontrer. De plus, la majorité des ECM documentés durant la phase prospective étaient dus à la rhabdomyolyse. Ces résultats sont exploratoires en l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

Pour ce qui est des hospitalisations, la triheptanoïne a entraîné une diminution du taux moyen annualisé et de la durée moyenne annualisée des hospitalisations des ECM totaux. Bien que les différences soient statistiquement significatives, ces résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire étant donné l'absence d'un plan statistique adéquat. Quant à la fonction cardiaque, celle-ci est évaluée en mesurant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) moyenne. Les résultats obtenus à la semaine 24 indiquent qu'il n'y a eu aucune variation significative sur ce paramètre. La tolérance à l'effort a été mesurée au moyen du test d'ergométrie en cycle et du test de marche de 12 minutes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(*Twelve-minute Walk Test*, 12MWT) aux semaines 24 et 18, respectivement. Globalement, les résultats indiquent que la tolérance à l'effort s'améliore avec la triheptanoïne. Il y a toutefois une incertitude en lien avec les larges intervalles de confiance associés aux variations moyennes par rapport aux valeurs initiales. De plus, le 12MWT n'est pas un outil validé en TOAG-LC. Pour toutes ces raisons et la nature exploratoire des résultats, leur interprétation doit être faite avec prudence.

Une analyse de la qualité de vie liée à la santé a été effectuée à la semaine 24. Les données proviennent des questionnaires *Medical Outcomes Study 10-Item Short Form* (SF-10), administrés aux enfants de 5 à 17 ans, et *Medical Outcomes Study 12-Item Short Form version 2* (SF-12v2), administrés aux adultes, soit des outils non validés et non reconnus chez les patients atteints d'un TOAG-LC. De plus, il est difficile d'apprécier la signification clinique des résultats sur la qualité de vie, notamment en l'absence d'une différence minimale cliniquement importante établie pour ces scores.

De façon globale, en raison des limites et biais précédemment mentionnés, les experts considèrent que l'ensemble des résultats d'efficacité issus de cette étude ne sont qu'exploratoires.

#### Étude CL202

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert, d'une durée de cinq ans. Il a été réalisé sur 75 patients atteints d'un TOAG-LC. Pour être admis, les patients devaient être âgés d'au moins 6 mois, avoir un diagnostic confirmé et présenter l'un des six sous-types de la maladie. Trois groupes de patients ont été inclus, soit :

- une cohorte de 24 patients provenant de l'étude CL201 (cohorte 1);
- une cohorte de 20 patients n'ayant jamais reçu de triheptanoïne avant l'inclusion dans l'étude CL202 et pour qui la prise en charge par des mesures diététiques pouvant inclure une supplémentation en TCM était insuffisante (cohorte 2);
- une cohorte de 31 patients ayant reçu la triheptanoïne au cours d'un essai parrainé par le fabricant ou grâce à un programme d'aide compassionnel (cohorte 3).

Chaque sujet était son propre comparateur, puisque l'historique de chacun avait été documenté pendant 18 mois avant le début du traitement. La triheptanoïne était administrée par voie orale pour atteindre 25 à 35 % des ACQ en tenant compte de la tolérance et des besoins énergétiques de chaque patient. Le dosage de la triheptanoïne en dehors de cette plage était autorisé si le patient tolérait une dose différente avant le début de l'étude. Le régime alimentaire permettait une modification de la dose moyenne d'acides gras (généralement TCM) tout en maintenant un régime isocalorique ainsi qu'un apport de macronutriments conforme aux lignes directrices. Les patients passant du TCM à la triheptanoïne conservaient la même dose d'acides gras, mais, par la suite, celle-ci était titrée à la discrétion de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux annualisé d'ECM, comme défini dans l'étude CL201. Ces événements étaient rapportés par les patients ou les proches aidants lors de visites à la clinique ou lors d'appels téléphoniques prévus au protocole. Les analyses statistiques sont pour la plupart descriptives. Les principaux résultats sur l'efficacité de deux des trois cohortes, obtenus sur une durée moyenne de traitement de 26 mois (date limite 1 juin 2018), sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude CL202 (Vockley 2020)

Paramètre d'évaluation	Cohorte de patients provenant de l'étude CL201 <sup>a</sup>		Cohorte de patients n'ayant jamais reçu de triheptanoïne <sup>b</sup>	
	Cohorte 1 (n = 24)		Cohorte 2 (n = 20)	
ECM <sup>c,d</sup> (événements/année)	Avant 1,76 (1,64)	Après 0,96 (10,9)	Avant 2,33	Après 0,71
Différence <sup>e</sup>	45 %		70 %	
Valeur p	p = 0,03		p = 0,10	
Hospitalisations <sup>d</sup>	Avant 1,43 (1,32)	Après 0,76 (1,01)	Avant 2,00	Après 0,33
Différence <sup>e</sup>	47 %		84 %	
Valeur p	p = 0,043		p = 0,28	

a Les comparaisons statistiques ont été effectuées entre les données moyennes recueillies pendant la période de 18 mois sans triheptanoïne et celle des 36 mois de traitement par la triheptanoïne, composée des 18 premiers mois de l'étude CL201 et des 18 premiers mois de l'étude CL202.

b Les comparaisons statistiques ont été effectuées entre les données recueillies pendant la période de 18 mois sans triheptanoïne et celle des 18 premiers mois de l'étude CL202.

c Un ECM est un événement clinique majeur défini par une hospitalisation, une visite à l'urgence ou une intervention d'urgence à la maison pour un épisode de rhabdomyolyse, d'hypoglycémie ou de cardiomyopathie.

d Taux annualisé d'événements défini par le nombre d'événements cliniques en fonction de la durée de la période de collecte des données en jours/365,25.

e Différence des taux annualisés d'événements avant et après le traitement à la triheptanoïne.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude dont la qualité méthodologique est jugée très faible. L'inclusion de trois groupes de patients de diverses provenances et pour lesquels aucune comparaison directe avec d'autres patients qui auraient consommé un supplément de TCM n'est disponible, représente une limite importante.
- Il n'y a pas eu de comparaison avant et après l'administration de la triheptanoïne pour la cohorte 3, laquelle avait reçu ce traitement dans le cadre d'un essai ou d'un programme d'aide, en raison du peu d'informations sur l'historique médical de ces patients. Aucun résultat n'est donc disponible à des fins d'analyse pour cette cohorte.
- Les limites et biais observés précédemment dans la cohorte CL201 restreignent l'évaluation de l'efficacité de la triheptanoïne dans la cohorte provenant de cette étude.
- La période rétrospective de la cohorte 1 est d'une durée de 18 mois. Celle-ci correspond à la moitié de la période en traitement de 36 mois, ce qui constitue un biais de confusion puisque l'âge du patient est un facteur qui modifie le pronostic. De plus, les résultats de la période de suivi de 36 mois proviennent de deux études différentes. En effet, les résultats des 18 premiers mois de l'étude CL201 sont ajoutés à ceux des 18 premiers mois de l'étude CL202. Méthodologiquement, cette procédure est inadéquate et ces résultats ne peuvent être retenus.
- Le plan statistique de l'étude CL201 n'inclut pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Par conséquent, les résultats des paramètres d'évaluation secondaires sont considérés comme étant de nature exploratoire seulement.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été relevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont peu ou pas détaillées, à l'exception de ceux de la cohorte de l'étude CL201.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



- Seule la population provenant de l'étude CL201 est représentative de celle traitée au Québec. Il est difficile de se prononcer sur la validité externe de la cohorte inexpérimentée à la triheptanoïne (cohorte 2) étant donné le peu d'informations sur l'encadrement (la variation de la dose de TCM, l'observance thérapeutique et la restriction en TLC) de cette cohorte avant son inclusion dans l'étude.
- L'absence d'une comparaison directe comparativement à un supplément d'acides gras à chaîne moyenne, tel le TCM<sup>MC</sup>, est déplorée.

Seuls les résultats de la cohorte provenant de l'étude CL201 sont discutés, puisque les validités interne et externe des deux autres cohortes sont trop entachées. Les résultats de la prolongation de cette cohorte semblent montrer que la triheptanoïne réduit de manière statistiquement significative le taux annualisé des ECM chez des patients atteints d'un TOAG-LC. À noter que la majorité des événements étaient liés à des cas de rhabdomyolyse, car la durée des épisodes de cardiomyopathie ou d'hypoglycémie était trop courte, tant avant qu'après l'utilisation de la triheptanoïne, pour être comparée. Du fait du devis ouvert et de la faiblesse méthodologique de l'étude, aucune conclusion sur le plan clinique ne peut être tirée à partir de ces résultats statistiques.

En raison de l'absence de plan statistique tenant compte de la multiplicité des analyses, les résultats des autres paramètres, dont le taux d'hospitalisations, ne peuvent être retenus qu'à titre exploratoire. Du fait de la présence de nombreux biais et limites, il est impossible de statuer sur l'effet de la triheptanoïne quant à la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'un TOAG-LC.

#### Comparaison directe

L'essai de Gillingham est une étude de phase II à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles d'une durée de 16 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la triheptanoïne, un TCM impair (C7) à celles de la trioctanoïne (un TCM pair [C8] non commercialisé au Canada), chez des personnes atteintes de TOAG-LC. Cette étude a été réalisée sur 32 patients ayant reçu un diagnostic confirmé de déficit en CPT II, VLCAD, TFP ou LCHAD, documenté à l'examen des dossiers médicaux. Pour être admis, les sujets devaient être âgés d'au moins 7 ans et présenter un TOAG-LC défini par la présence d'au moins un épisode de rhabdomyolyse documenté, une augmentation spécifique des concentrations sanguines ou plasmatiques d'acylcarnitines, une faible activité enzymatique dans les fibroblastes en culture et une ou plusieurs mutations pathogènes connues du CPT II des gènes *ACADVL*, *HADHA* ou *HADHB*. Les participants devaient suivre une diète stable incluant la supplémentation en TCM. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent la neuropathie périphérique et les déficits en CACT et CPT I. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le diagnostic du TOAG-LC (CPT II, VLCAD ou TFP/LCHAD). Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir la triheptanoïne ou la trioctanoïne, toutes deux administrées quotidiennement à la dose cible de 20 % des ACQ.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la variation à la semaine 16 par rapport aux valeurs initiales des dépenses énergétiques totales, de la FEVG, de la tolérance à l'effort et de la récupération de la phosphocréatine après un exercice aigu. L'analyse des paramètres d'efficacité est effectuée sur la population en intention de traiter.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

- La variation moyenne de la FEVG, par rapport à la valeur initiale, est augmentée de 7,4 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : -0,1 à 15 %,  $p = 0,046$ ), chez les patients recevant la triheptanoïne comparativement au groupe recevant la trioctanoïne.
- Les patients qui recevaient la triheptanoïne avaient une fréquence cardiaque maximale moyenne plus faible de sept battements par minutes (bpm) (IC95 %: 0,34 à 13,6 bpm,  $p = 0,040$ ) que ceux qui recevaient la trioctanoïne.
- La triheptanoïne ne s'est pas distinguée de la trioctanoïne pour ce qui est des dépenses énergétiques totales, de la récupération de la phosphocréatine après un exercice aigu et des biomarqueurs sanguins.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. La répartition aléatoire a été stratifiée selon un élément cliniquement pertinent. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les paramètres cliniques d'efficacité évalués sont peu pertinents, hormis celui de la fonction cardiaque mesurée par l'échocardiogramme. La récupération de la phosphocréatine après un exercice aigu n'est pas d'intérêt en clinique, elle est surtout utilisée en recherche.
- Des paramètres cliniques d'intérêt tels que la survie, les ECM, la qualité de vie ou l'amélioration des symptômes (fatigue) n'ont pas été évalués. Cela est déploré par les experts, car seule la survie aurait été difficile à mesurer en raison des caractéristiques de base de la population étudiée, qui inclut des patients âgés de 7 ans ou plus, alors que la mortalité due aux TOAG-LC survient surtout dans une population plus jeune.
- En raison des données incomplètes sur la diète alimentaire qui étaient recueillies à partir du journal d'aliments sur trois jours, il n'a pas été possible de comparer les deux groupes de traitements.
- Le plan statistique n'a pas prévu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui est une limite importante dans l'appréciation notamment de la fonction cardiaque, seul paramètre considéré comme cliniquement important par les experts.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient majoritairement des femmes (62,5 %) âgées en moyenne de 27 ans (groupe triheptanoïne) et 22 ans (groupe trioctanoïne). Une proportion similaire de patients avait un diagnostic de TOAG-LC en CPT II, VLCAD et LCHAD/TFP. Les critères de sévérité de la maladie sont moins stricts et moins bien décrits que ceux des deux premières études. À l'exception d'un patient, tous les sujets avaient une fonction cardiaque normale.
- Tous les participants avaient reçu un traitement par une formulation commerciale de TCM et suivaient une diète stable et pauvre en acide gras à longues chaînes. Cependant, aucune information spécifique à cette diète n'est disponible. La population de l'étude est tout de même représentative de la population qui serait traitée au Québec pour cette condition, puisque les patients ont été sélectionnés en fonction de la sévérité et du sous-type du TOAG-LC.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix de la trioctanoïne, un TCM avec huit atomes de carbone (C8), est pertinent. Bien que la proportion en C8 varie beaucoup selon la formulation

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de TCM considérée, cela reste malgré tout équivalent et comparable à l'huile TCM<sup>MC</sup> inscrite sur la *Liste des médicaments*.

Bien que la différence en faveur de la triheptanoïne observée sur la FEVG soit statistiquement significative, elle n'est pas cliniquement significative selon les experts puisqu'elle n'atteint pas une variation minimale d'environ 10 %. De plus, la majorité des patients avaient une fonction cardiaque normale et les variations se situaient dans un intervalle de valeurs normales. Quant à la tolérance à l'effort, mesurée par ergonomie sur tapis roulant, les résultats montrent qu'après 16 semaines, les patients traités par la triheptanoïne avaient une fréquence cardiaque maximale moyenne plus faible. Finalement, puisqu'il n'y a pas d'ajustement prévu pour la multiplicité des analyses, ces résultats sont considérés comme exploratoires.

### **Innocuité**

À la semaine 78, tous les patients ont subi au moins un événement indésirable au cours de l'étude CL201. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 66 % des patients, les plus fréquents étant la rhabdomyolyse et la gastroentérite virale. Aucun de ces effets n'a été considéré comme lié au traitement, à l'exception d'un cas de gastroentérite modérée chez un enfant, qui s'est résorbé après huit jours sans modification du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont la rhabdomyolyse, les symptômes gastro-intestinaux et les infections des voies respiratoires supérieures. Le traitement a été cessé chez trois patients en raison d'effets indésirables graves d'origine gastro-intestinale. Deux décès ont été signalés, mais ceux-ci ne sont pas considérés comme causés par la triheptanoïne. Il en est de même pour les épisodes de rhabdomyolyse. Les effets indésirables rapportés dans l'étude CL202 et celle de Gillingham sont similaires à ceux rapportés dans l'étude CL201. Somme toute, la triheptanoïne est bien tolérée. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une réduction de dose ou une modification de la prise du traitement, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de la triheptanoïne, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés ainsi que de la consultation d'experts menée par l'ACMTS (CADTH 2021).

La sévérité du tableau clinique dépend de l'âge au moment du diagnostic et de la gravité de l'atteinte; ainsi, une rhabdomyolyse sera aussi préoccupante qu'une cardiomyopathie décompensée à un très jeune âge. Les TOAG-LC, et particulièrement les déficits en VLCAD et LCHAD, ont trois présentations cliniques :

- La présentation néonatale précoce survient dans la première année de vie, notamment pendant la période néonatale. Cette présentation sévère est associée à des cardiomyopathies et des atteintes hépatiques à l'origine de la défaillance de ces organes, lesquelles ont occasionné beaucoup de décès avant l'instauration du dépistage néonatal en 2018 au Québec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La présentation intermédiaire est d'apparition plus tardive, soit durant la petite enfance jusqu'à l'adolescence. Elle se manifeste par des hypoglycémies, des cardiomyopathies, des myopathies et des rhabdomyolyses importantes qui peuvent conduire à des insuffisances rénales.
- La présentation tardive peut survenir à l'adolescence, mais surtout à l'âge adulte. Elle se caractérise par la présence de rhabdomyolyse importante intermittente, des douleurs musculaires ou de la myoglobulinurie provoquée par l'exercice modéré. Une exposition au froid ou un jeûne peuvent conduire à des dommages rénaux aigus.

Il y aurait une association entre la sévérité de la présentation clinique et le degré d'activité enzymatique résiduelle. La relation génotype-phénotype est moins claire. Il peut y avoir une variabilité phénotypique intra-familiale.

Dans la pratique clinique actuelle, le traitement chronique des TOAG-LC repose, dans un premier temps, sur la restriction en acides gras à longues chaînes. Le degré de cette restriction dépend de la sévérité de l'atteinte et des manifestations de celle-ci. La supplémentation en TCM est utilisée pour procurer de l'énergie. Un expert mentionne les difficultés pour les enfants d'adhérer aux diètes restrictives, surtout après l'âge de 10 ans alors que le contrôle parental est moins présent. Le traitement doit être maintenu à vie, cependant, si à l'âge adulte une diminution de la sévérité de l'atteinte et l'absence de décompensation sont observées, le traitement peut être moins restrictif. Le suivi de l'efficacité du traitement est effectué tous les trois à quatre mois par le dosage des concentrations sériques en vitamines A et D et en acides gras essentiels.

Selon les experts, les résultats des études CL201, CL202 et de Gillingham semblent similaires à ceux décrits dans des séries de cas publiés (Vockley 2016, Zöggeler 2021). Les cliniciens ont d'ailleurs observé des bénéfices chez leurs patients traités par la triheptanoïne, ce qui est biologiquement plausible selon eux.

Les experts canadiens ont déclaré que les traitements actuels peuvent aider certains patients, alors que d'autres présentent une récurrence des symptômes malgré une thérapie optimisée. Un besoin de traitement est bien présent pour les patients atteints de TOAG-LC, en particulier ceux avec des formes graves de la maladie. La supplémentation en TCM réduit certaines complications pour des patients, mais sa tolérabilité digestive est un problème qui affecte l'adhésion au traitement. La triheptanoïne serait réservée aux cas les plus graves ou comme traitement de deuxième intention après échec des suppléments de TCM. Ces deux produits ne seront pas utilisés en concomitance, car ils peuvent compétitionner pour les mêmes voies métaboliques. La triheptanoïne pourrait être un traitement de première intention pour des nourrissons présentant des problèmes cardiovasculaires ou métaboliques aigus mettant leur vie en danger. Si les résultats après traitement ne se différencient pas des valeurs initiales ou si les gains ne se maintiennent pas, la triheptanoïne doit être cessée. Le traitement doit également être interrompu en cas d'effets indésirables inacceptables.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le TOAG-LC est une maladie métabolique héréditaire rare au cours de laquelle des manifestations cliniques varient selon les sous-types et diffèrent selon l'âge d'apparition et l'évolution clinique. Les manifestations courantes de la maladie sont l'hypoglycémie, la myopathie, la rhabdomyolyse et la cardiomyopathie. Des crises métaboliques peuvent conduire à des hospitalisations et même au décès.
- La thérapie actuelle consiste en une optimisation diététique dont le but est de diminuer la prise d'aliments contenant des acides gras à longue chaîne. La consommation de formules nutritives ne contenant que des acides gras à chaîne moyenne peut être recommandée aux patients afin de leur fournir un apport en substrat énergétique.
- Les études CL201 et CL202 sont à devis ouvert, avec une comparaison intra-patient (avant et après le traitement avec la triheptanoïne). Toutefois, du fait du manque d'informations sur la diète et l'encadrement qu'auraient eu les patients avant le début du traitement, les résultats ne peuvent être appréciés. De plus, le plan statistique ne tient pas compte de la multiplicité des analyses. Bien que les résultats montrent une réduction des ECM, ils ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.
- L'étude de Gillingham n'a pas inclus les paramètres considérés comme importants par les cliniciens, soit : la survie, la fatigue et la qualité de vie mesurée par des échelles validées. De plus, les résultats sur la fonction cardiaque ne montrent pas de différence significative pour le groupe qui recevait la triheptanoïne comparativement à celui qui recevait la trioctanoïne, TCM considéré comme similaire à l'huile de noix de coco fractionnée inscrite sur *la Liste des médicaments*.
- Le profil d'innocuité à court et à moyen termes de la triheptanoïne est acceptable. La majorité des effets indésirables affectent le système digestif et peuvent être traités en clinique. Aucun effet indésirable grave ni décès liés à ce produit n'a été observé.
- La majorité des patients inclus dans les études avaient reçu un traitement préalable par un produit commercialisé à base d'acides gras à chaîne moyenne. Il n'y a aucune donnée clinique pour soutenir l'utilisation de la triheptanoïne comme traitement de première intention pour la plupart des patients atteints de TOAG-LC.
- Pour l'instant, les données ne permettent pas de considérer la triheptanoïne à titre d'option de traitement au même titre que les formules commercialisées d'acides gras à chaîne moyenne. Selon les cliniciens, son usage pourrait être, tout au plus, envisagé en cas d'échec du traitement par ces dernières, en dernier recours.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la triheptanoïne n'est pas reconnue pour le traitement des troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- La triheptanoïne semble entraîner une diminution des événements cliniques majeurs par rapport à un supplément de triglycérides à chaîne moyenne (TCM), chez un même patient. Cependant, les données sont empreintes de nombreuses limites méthodologiques, ce qui

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

empêche de tirer des conclusions sur l'efficacité de ce traitement.

- Les données suggèrent une amélioration des paramètres cardiaques. Cependant, l'appréciation de la significativité clinique de ces paramètres est difficile en raison des limites méthodologiques présentes.
- Aucune donnée ne porte sur des paramètres d'évaluation jugés d'intérêt, telles la mortalité, la fatigue ou la survie.
- La triheptanoïne présente un profil d'innocuité acceptable.
- L'INESSS est d'avis que les études analysées ne peuvent servir de données pivots, mais seulement de données complémentaires en raison de l'absence de données cliniques pertinentes. Une étude prospective de bonne qualité méthodologique qui compare la triheptanoïne au traitement standard actuel, sur des paramètres cliniquement pertinents, est requise.
- Compte tenu de la présence d'autres options thérapeutiques actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments* ou disponibles dans le cadre du Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires, la documentation examinée ne permet pas de conclure que la triheptanoïne comblerait un besoin de santé.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baruteau J, Sachs P, Broué P, et coll.** Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):795–803.
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Septembre 2021. CADTH reimbursement recommendation (draft) triheptanoïn (Dojolvi). Disponible à : <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0684%20Dojolvi%20%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20September%209%2C%202021.pdf>.
- **Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, et coll.** Triheptanoïn versus trioctanoïn for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(6):831-43.
- **Merritt JL, Norris M, Kanungo S.** Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* 2018;6(24):473-87.
- **Merritt JL, Vockley J.** Overview of fatty acid oxidation disorders. [En ligne. Page consultée le 20 octobre 2021] Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-fatty-acid-oxidation-disorders>.
- **Newborn Screening Ontario (NSO).** Annual Report to the Newborn Screening Ontario Advisory Council – Public Version .2018. Disponible à : [https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2018\\_nso\\_annual\\_report\\_public\\_final.pdf](https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2018_nso_annual_report_public_final.pdf).
- **Shah J, Bedrosian C, Marsden D.** Improved outcomes with triheptanoïn (UX007) in patients with long chain fatty acid oxidation disorders (LC FAOD) treated Via an Expanded Access Program (EAP). Affiche #298 présentée virtuellement au congrès du collège américain de génétique médicale et de génomique du 17 au 21 mars 2020.
- **Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et coll.** Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(4):498–505.
- **Vockley J, Burton B, Berry G, et coll.** Effects of triheptanoïn (UX007) in patients with long chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis* 2020;44(1):253-63.
- **Vockley J, Burton B, Berry G, et coll.** Results from a 78-week, single-arm, open-label phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD). *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):169–77.
- **Vockley J, Burton B, Berry GT, et coll.** UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24 weeks of treatment. *Mol Genet Metab* 2017;120(4):370-7.
- **Vockley J, Charrow J, Ganesh J, et coll.** Triheptanoïn treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chainfatty acid oxidation disorders. *Mol Genet Metab* 2016;119(3):223–31.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Vockley J, Marsden D, McCracken E, et coll.** Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment. A retrospective chart review. *Mol Genet Metab* 2015;116:53–60.
- **Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, et coll.** Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:28.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).