

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Triheptanoïne (Dojolvi)

Indication : Comme source de calories et d'acides gras dans le traitement de troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC) chez l'adulte et l'enfant.

Promoteur : Ultragenyx Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Dojolvi?

L'ACMTS recommande que les régimes d'assurance médicaments publics remboursent Dojolvi comme source de calories et d'acides gras dans le traitement de troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC) chez l'adulte et l'enfant, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Dojolvi ne doit être remboursé que dans le traitement des patients ayant ou non un diagnostic confirmé de TOAG-LC qui présentent des symptômes aigus engageant le pronostic vital qui s'apparentent à ceux de ces troubles. Dojolvi ne doit être remboursé que chez les patients qui ont besoin d'un traitement autre que l'huile de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) à nombre pair d'atomes de carbone en vente libre.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Dojolvi doit être prescrit par un clinicien possédant de l'expérience de la prise en charge des TOAG-LC, et son prix doit être réduit. Le remboursement doit être renouvelé tous les 12 mois si les objectifs personnels du patient sont atteints.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- D'après les données probantes issues de trois études, Dojolvi pourrait améliorer certains aspects de la maladie, par exemple, un moins grand nombre d'épisodes annuels, une meilleure tolérance à l'effort et des améliorations de certaines mesures du fonctionnement cardiaque.
- Il n'existe pas d'autres options de traitement pour les patients qui subissent des épisodes qui engagent leur pronostic vital et qui ont besoin d'un traitement autre que l'huile de TCM en vente libre.
- D'après les prix accessibles au public, Dojolvi n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée chez la population indiquée, comparativement aux soins usuels, soit l'huile TCM en vente libre. Une réduction de prix est donc nécessaire. D'après les données probantes économiques, une réduction de prix de 96 % est nécessaire pour que Dojolvi soit rentable au seuil établi.
- D'après les prix accessibles au public, l'impact budgétaire triennal du remboursement de Dojolvi serait de 150 522 015 \$.

Autres renseignements

Que sont les troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne?

Les TOAG-LC forment un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par l'incapacité de l'organisme à décomposer certains types de graisses pour les transformer en énergie. Les patients peuvent manifester de nombreux symptômes, notamment de la fatigue, de l'irritabilité, une hypertrophie importante du foie, des battements cardiaques irréguliers, de l'insuffisance cardiaque, un faible tonus musculaire et des douleurs musculaires intenses et intermittentes dues à la fonte musculaire. Selon les estimations, de 10 à 15 bébés atteints de cette maladie naissent chaque année au Canada. Certains patients peuvent présenter des symptômes qui engagent leur pronostic vital.

Besoins non comblés en contexte de troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne

Il est nécessaire d'accroître le nombre de traitements qui élèvent le niveau d'énergie des patients et améliorent leur capacité à participer aux activités de la vie quotidienne, qui maintiennent le tonus musculaire, réduisent le stress sur les organes, diminuent les hospitalisations et améliorent la qualité de vie.

Combien coûte Dojolvi?

On s'attend à ce que le coût du traitement par Dojolvi se situe approximativement entre 118 678 \$ et 466 971 \$ par patient par année à la dose recommandée de 35 % de l'apport calorique quotidien du patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser la triheptanoïne comme source de calories et d'acides gras dans le traitement de troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC) chez l'adulte et l'enfant qui présente des symptômes aigus engageant leur pronostic vital, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Des données probantes issues de trois études menées chez des patients atteints de TOAG-LC (une étude ouverte à groupe unique de phase II [étude CL201, N = 29]; une étude de prolongation ouverte de longue durée, toujours en cours [étude CL202, N = 75] et une étude comparative randomisée à double insu [Gillingham et coll., N = 32]) ont montré que le traitement par la triheptanoïne entraînait des baisses sur le plan de certains critères d'évaluation mesurés. L'étude CL201 n'a pas de critères d'évaluation principal et secondaires prédéfinis, et aucune des études n'a été ajustée en vue de la réalisation de comparaisons multiples. Chez les patients inscrits à l'étude CL201, on a noté une baisse du taux moyen annualisé d'événements (différence de 0,81 événement) et une réduction de la durée moyenne des événements cliniques majeurs (ECM) (différence de 3 jours), tels que les hospitalisations, les consultations aux urgences ou aux soins de courte durée ou des interventions d'urgence en raison d'un épisode de rhabdomyolyse, d'hypoglycémie ou de cardiomyopathie. La plupart des patients qui sont passés de l'étude CL201 à l'étude CL202 (N = 24) ont continué de présenter des améliorations sur le plan du taux moyen annualisé d'événements (différence de 0,80 ECM), qui était le critère d'évaluation principal de l'étude CL202. Les patients n'ont pas tous présenté des améliorations au chapitre du taux annualisé et de la durée des ECM. L'étude de Gillingham et coll. (2017) a comparé la triheptanoïne à la trioctanoïne, un triglycéride à chaîne moyenne (TCM) classique à nombre pair d'atomes de carbone, chez des patients ayant un diagnostic confirmé de TOAG-LC, qui avaient subi au moins un épisode de rhabdomyolyse et qui suivaient une diétothérapie stable comprenant un TCM. La triheptanoïne s'est avérée légèrement supérieure à la trioctanoïne sur le plan de la tolérance à l'effort et des paramètres cardiaques (soit la fraction d'éjection du ventricule gauche et la masse ventriculaire gauche à l'échocardiographie), bien que la pertinence clinique de ces observations ne soit pas claire. On a considéré que les patients qui avaient le plus grand besoin d'un nouveau traitement étaient ceux présentant une décompensation cardiaque ou métabolique aiguë qui engageait le pronostic vital; ces patients nécessitent un traitement de rechange aux TCM classiques à nombre pair d'atomes de carbone. Malgré la nature hétérogène du tableau clinique et de l'évolution de la maladie, la triheptanoïne pourrait répondre aux besoins de cette population particulière de patients à laquelle on ne peut proposer aucune autre option thérapeutique.

Au prix indiqué par le promoteur de 6 365,00 \$ le flacon de triheptanoïne de 500 ml, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) pour la triheptanoïne est de 1 347 825 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement aux soins usuels. Avec ce RCED, la triheptanoïne n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez des adultes et des enfants présentant des symptômes cliniques graves de TOAG-LC malgré la prise en charge actuelle. Une réduction de prix d'au moins 96 % serait nécessaire pour que la triheptanoïne soit rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Le traitement par la triheptanoïne n'est instauré que chez les patients suivants :</p> <p>1.1. patients ayant un diagnostic confirmé de TOAG-LC, qui présentent des symptômes aigus engageant le pronostic vital, dont l'état exige un traitement de rechange à la supplémentation classique en TCM à nombre pair d'atomes de carbone;</p> <p>1.2. patients sans diagnostic confirmé de TOAG-LC, qui présentent des symptômes aigus engageant le pronostic vital qui s'apparentent à ceux de ce trouble, dont l'état exige un traitement de rechange à la supplémentation classique en TCM à nombre pair d'atomes de carbone.</p>	<p>D'après toutes les études examinées, le traitement par la triheptanoïne peut être associé à un bénéfice clinique seulement chez les patients ayant un diagnostic confirmé de TOAG-LC.</p> <p>Les cliniciens experts sont d'avis que la triheptanoïne devrait être considérée comme une option thérapeutique chez certains patients présentant des symptômes aigus engageant le pronostic vital qui s'apparentent aux symptômes de TOAG-LC.</p>
Renouveaulement	
<p>2. Les avantages durables de la triheptanoïne et sa capacité à répondre aux objectifs thérapeutiques du patient sont réévalués tous les 12 mois.</p>	<p>Selon les cliniciens experts, étant donné la nature hétérogène de la maladie, les objectifs du traitement doivent être personnalisés en fonction de l'état de chaque patient.</p> <p>L'évaluation de la réponse doit être personnalisée selon les antécédents du patient. En général, un traitement d'une durée de 12 mois représente un laps de temps suffisant permettant de démontrer une amélioration ou le maintien de l'avantage au chapitre de divers symptômes présentés.</p>
Prescription	
<p>3. La triheptanoïne est prescrite par un clinicien possédant de l'expérience dans la prise en charge des TOAG-LC.</p>	<p>Le diagnostic juste de TOAG-LC est important, car il permet de s'assurer que la triheptanoïne est prescrite aux patients à qui elle convient.</p>
Prix	
<p>4. Une réduction du prix.</p>	<p>Le RCED de la triheptanoïne est de 1 347 825 \$ l'AVAQ gagnée, comparativement aux soins usuels.</p> <p>Une réduction de prix de 96 % est nécessaire pour que la triheptanoïne ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport aux soins usuels.</p>

RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TCM = triglycérides à chaîne moyenne; TOAG-LC = troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne

Mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CCEM et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1	Le diagnostic de TOAG-LC devrait être posé par un spécialiste des maladies métaboliques et inclure tous les aspects d'un diagnostic clinique, biochimique ou moléculaire. Le traitement ne peut être amorcé sans un examen préalable effectué par un groupe de spécialistes des maladies métaboliques; un examen rétrospectif pourrait cependant être acceptable lorsqu'une instauration urgente du traitement s'impose. Chez les patients dont le diagnostic n'est pas confirmé, il faut s'efforcer d'établir rapidement un diagnostic de TOAG-LC.
1	Chez un patient atteint de TOAG-LC, un évènement aigu qui engage le pronostic vital peut être l'élément révélateur de la maladie ou il peut se manifester chez un patient dont le diagnostic est connu, mais qui était jusqu'alors asymptomatique ou adéquatement pris en charge par le traitement usuel, et qui a décompensé par la suite. Parmi les symptômes qui engagent le pronostic vital, citons notamment : <ul style="list-style-type: none"> • un tableau clinique catastrophique avec une rhabdomyolyse aiguë ou récurrente s'accompagnant de douleurs intenses, d'un syndrome des loges, d'une insuffisance rénale aiguë dictant l'hospitalisation et des interventions nécessaires à la survie, comme la dialyse et le traitement de l'hyperkaliémie, ainsi que le traitement chirurgical du syndrome des loges; • une hypoglycémie grave, récurrente ou aiguë, avec ou sans convulsions; • une cardiomyopathie avec ou sans arythmie.
2	L'avantage continu de la triheptanoïne et sa capacité d'aider le patient à atteindre ses objectifs de traitement devraient être tranchés par un groupe de spécialistes des maladies métaboliques.

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; TOAG-LC = troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne

Points de discussion

- La majorité des patients ($\geq 90\%$) inscrits aux études a reçu un traitement antérieur par une préparation de TCM. De ce fait, aucune donnée probante n'appuie l'utilisation de la triheptanoïne en première intention.
- Il existe un important besoin non satisfait chez les patients présentant une décompensation cardiovasculaire ou métabolique (qui sont habituellement, mais pas toujours, des nourrissons) et qui ont besoin d'une solution de rechange à la supplémentation classique en TCM à nombre pair d'atomes de carbone. De plus, il n'existe pas d'options thérapeutiques autres que des mesures diététiques optimisées et la supplémentation classique en TCM à nombre pair d'atomes de carbone.
- Les cliniciens experts ont indiqué que, par le passé, le traitement des patients atteints de TOAG-LC a été guidé par des études de cas et des séries de cas dans lesquels on avait signalé des améliorations apportées par un traitement à la triheptanoïne aux symptômes de cardiomyopathie, de rhabdomyolyse et de faiblesse musculaire chroniques.
- L'amorce du traitement doit suivre un examen préalable par un groupe de spécialistes des maladies métaboliques étant donné que les TOAG-LC sont très hétérogènes sur le plan de leur tableau clinique, de leur évolution et des objectifs du traitement. Compte tenu de l'incertitude des données probantes, il est impossible actuellement de déterminer à l'avance quels patients pourraient bénéficier de manière certaine d'un traitement par la triheptanoïne.

- On ne peut pas tirer de conclusions au sujet des effets de la triheptanoïne sur la survie et sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), qui sont des caractéristiques importantes pour les patients atteints de TOAG-LC. Aucune des études n'a mesuré les effets de la triheptanoïne sur la survie, alors que les résultats des études concernant la QVLS sont entachés d'une grande incertitude à cause du risque élevé de biais, de possibles facteurs de confusion et de l'absence de tests statistiques.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi de la triheptanoïne comme source de calories et d'acides gras dans le traitement de TOAG-LC chez l'adulte et l'enfant. La triheptanoïne est un TCM composé de trois chaînes d'acides gras à 7 carbones (heptanoates). Elle est offerte sous la forme d'un liquide à prendre par voie orale, contenant 100 % p/p de l'ingrédient actif, la triheptanoïne. La valeur calorique de chaque millilitre est de 8,3 kcal.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'analyse d'une étude ouverte de phase II à groupe unique, d'une étude de prolongation ouverte en cours et d'un essai comparatif randomisé (ECR) à double insu;
- les points de vue des patients recueillis par un groupe, appelé MitoAction;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de cinq spécialistes cliniques ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement des TOAG-LC;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens de l'Association canadienne des centres de traitement pour les maladies métaboliques héréditaires, aussi connue sous le nom d'Association Garrod;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, MitoAction (Massachusetts, É.-U.), a répondu à l'appel d'observations des patients de l'ACMTS aux fins du présent examen. Aucune observation n'a été reçue de la part de groupes de patients canadiens. MitoAction a interagi avec la communauté de patients par le biais d'appels de soutien hebdomadaires, de groupes Facebook et d'une ligne d'assistance téléphonique, Mito411. MitoAction a reçu des commentaires directs de patients des États-Unis à propos de leur expérience avec la triheptanoïne.

Le groupe de patients a insisté sur le fait que la déplétion énergétique que connaissent les personnes atteintes de TOAG-LC peut être invalidante; souvent, les personnes atteintes ne peuvent pas accomplir leurs activités quotidiennes. Elles doivent ménager leurs efforts tout au long de la journée et une simple tâche peut être physiquement épuisante. Les restrictions sur le plan des activités peuvent mener à la dépression, à l'isolement et à d'autres troubles de santé mentale, très courants chez les patients atteints d'une maladie rare. Les symptômes des TOAG-LC peuvent aussi entraîner des hospitalisations et des lésions organiques. MitoAction précise également dans sa communication qu'avant l'autorisation de mise en marché de Dojolvi, il n'existait pas de traitement indiqué précisément dans le traitement des TOAG-LC; les patients devaient se limiter à des huiles de TCM en vente libre et au traitement de leurs symptômes. Certains patients continuent de souffrir d'une fatigue invalidante et d'autres symptômes des TOAG-LC malgré le recours aux huiles de TCM, ce qui fait ressortir un important besoin non satisfait.

La description de l'expérience des patients indique clairement que ces derniers apprécieraient un traitement qui leur assurerait un niveau d'énergie accru, ce qui leur permettrait de participer davantage aux activités normales de la vie quotidienne, d'éviter la perte de tonus musculaire, de réduire le stress sur les organes et de diminuer le nombre d'hospitalisations. Ces facteurs pourraient apporter l'espoir d'une meilleure qualité de vie. MitoAction note qu'avec un traitement et une prise en charge appropriés, on peut espérer que les patients atteints de TOAG-LC pourront vivre pleinement malgré leur diagnostic.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Voici les commentaires transmis par les cliniciens experts :

Bien que les traitements actuels puissent aider certains patients, il reste des patients qui continueront de souffrir de symptômes récurrents, malgré des traitements optimisés. Il existe un besoin pour un traitement plus efficace chez les patients atteints de TOAG-LC qui manifestent toujours des symptômes, en particulier ceux qui sont atteints d'une forme grave de la maladie. La prise de suppléments de TCM à nombre pair d'atomes de carbone a réellement entraîné une réponse positive et a permis de réduire les complications chez certains patients. Toutefois, la tolérabilité pose des problèmes (p. ex., effets indésirables gastro-intestinaux [GI]), lesquels, à leur tour, mènent à l'inobservance du schéma thérapeutique.

La triheptanoïne serait normalement réservée aux cas plus graves de TOAG-LC ou administrée en deuxième intention, après les produits de TCM à nombre pair d'atomes de carbone. On s'attend à ce que la plupart des patients reçoivent la triheptanoïne s'ils ne répondent pas suffisamment aux mesures diététiques optimisées et à la supplémentation classique en TCM à nombre pair d'atomes de carbone. La triheptanoïne peut être administrée en première intention à certains patients (habituellement des nouveau-nés ou des enfants en bas âge) qui présentent une décompensation cardiovasculaire ou métabolique aiguë mettant leur vie en danger; si une réponse se manifeste, le traitement à la triheptanoïne devrait être poursuivi après leur sortie de l'hôpital.

En général, il serait approprié que le patient qui commence un traitement par la triheptanoïne bénéficie d'une période d'essai adéquate et que l'amélioration de son état ou le maintien de l'effet soit évalué tous les ans, bien que les évaluations initiales puissent être plus fréquentes (p. ex., tous les trois ou six mois). On insiste sur le fait que l'évaluation de la réponse au

traitement devrait être personnalisée. Les objectifs du traitement varient en fonction de l'âge du patient, du type de TOAG-LC, des symptômes qu'il manifeste et de leur gravité (p. ex., agir sur l'évolution du dysfonctionnement ventriculaire gauche, la fréquence de symptômes comme la rhabdomyolyse ou des hospitalisations, la durée des hospitalisations, les épisodes récurrents de décompensation métabolique, l'intolérance à l'effort, les douleurs musculaires à l'effort et la qualité de vie). Par exemple, chez les enfants en bas âge présentant un tableau clinique catastrophique, la survie serait une issue pertinente et le suivi devrait être effectué fréquemment. Chez les enfants plus âgés et les adultes dont l'état est stable, le suivi pourrait être effectué tous les 6 à 12 mois. La décision d'arrêter le traitement doit être prise en fonction de paramètres personnalisés, qui se fondent sur les antécédents médicaux du patient. Si les paramètres utilisés pour mesurer la réponse du patient reviennent aux niveaux observés avant le traitement ou si les gains ne peuvent être maintenus, on devrait arrêter le traitement par la triheptanoïne lors de l'évaluation annuelle. On devrait également arrêter le traitement si des effets indésirables inacceptables se manifestent.

Groupes de cliniciens

Cette section a été préparée par le personnel de l'ACMTS d'après les commentaires transmis par un groupe de cliniciens.

Nous avons reçu des observations d'un groupe de cliniciens, soit le comité chargé de l'élaboration de directives de l'Association Garrod, aux fins de l'examen en vue du remboursement de la triheptanoïne. Ce groupe de cliniciens note que les traitements actuellement offerts pour la prise en charge des patients atteints de TOAG-LC relèvent surtout de la nutrition médicale. Le groupe fait remarquer qu'il s'agit habituellement de la restriction de consommer des acides gras à longue chaîne et de la prescription d'une supplémentation en TCM.

Le groupe de cliniciens note que le besoin non satisfait le plus important est ressenti chez les patients atteints de formes graves de TOAG-LC plutôt que chez ceux atteints de formes plus légères, puisque dans les formes graves, les symptômes peuvent persister malgré une bonne observance des soins usuels. Le comité chargé de l'élaboration de directives de l'Association Garrod précise que le médicament en cours d'examen devra remplacer les suppléments de TCM et non s'y ajouter. Le groupe recommande de ne pas administrer en association les deux suppléments (la triheptanoïne et les TCM), car il existe en théorie le risque que l'huile de TCM et la triheptanoïne entrent en compétition pour l'activité des mêmes enzymes. Le comité de l'Association Garrod note que les patients atteints d'une forme modérée ou grave de TOAG-LC répondront vraisemblablement au médicament en cours d'examen et qu'ils seraient les meilleurs candidats à ce traitement.

S'appuyant sur le jugement clinique du médecin traitant qui fait partie du groupe, le groupe estime que la triheptanoïne devrait être utilisée en traitement de première ou de deuxième intention. Il ajoute que les patients atteints de TOAG-LC léger qui sont asymptomatiques et dont la maladie est diagnostiquée lors de programmes de dépistage néonatal seraient de moins bons candidats au traitement par le médicament en cours d'examen. De plus, les patients présentant des déficits en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase à longue chaîne (LCHAD) et en protéine mitochondriale trifonctionnelle risquent de présenter une rétinopathie et une neuropathie périphérique. Les cliniciens ajoutent que ni la supplémentation en TCM ni la triheptanoïne ne peuvent traiter ces symptômes.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
Comparateurs pertinents	
Est-ce que la supplémentation en TCM est un comparateur pertinent chez cette population? Existe-t-il une préparation ou une composition d'huile de TCM à privilégier dans le traitement des TOAG-LC (p. ex., C8, C10, C12)?	La supplémentation en TCM est un comparateur pertinent chez cette population, car elle fait partie des schémas thérapeutiques destinés aux patients canadiens atteints de TOAG-LC. Aucune préparation ou composition n'est à privilégier, et le choix est guidé par les directives sur le financement des autorités compétentes.
Amorce du traitement	
Est-ce que les tests utilisés pour diagnostiquer les TOAG-LC sont offerts dans toutes les provinces et tous les territoires canadiens?	<p>Après l'obtention d'un résultat positif lors d'un dépistage néonatal (offert partout au Canada), des tests biochimiques de confirmation, notamment le profil des acylcarnitines et le dosage des acides organiques urinaires), sont également largement accessibles au Canada. Les tests moléculaires sont offerts par le biais des programmes provinciaux ou territoriaux de dépistage néonatal ou des laboratoires de diagnostic génomique (situés dans la province ou à l'extérieur). Dans les provinces ou les territoires où un dépistage néonatal est réalisé à l'aide de la spectrométrie de masse en tandem et de l'analyse des acylcarnitines, on a la capacité de reconnaître les TOAG-LC. Il est toutefois possible que les résultats ne soient pas toujours tous déclarés.</p> <p>Au Canada, on diagnostique la plupart des cas de TOAG-LC grâce aux programmes de dépistage néonatal. Il se peut que des adultes nés avant la mise en œuvre de ces programmes et n'ayant pas reçu de diagnostic manifestent des symptômes; chez ces personnes, on pose un diagnostic de maladie à apparition tardive.</p>
Comment doit-on définir une maladie « grave »? Les patients atteints d'une forme légère ou modérée de TOAG-LC seront-ils traités par la triheptanoïne?	<p>La classification des phénotypes ne se fait pas selon leur gravité, mais plutôt selon les organes touchés (p. ex., cardiomyopathie, rhabdomyolyse, rétinopathie, neuropathie). Chaque patient est unique sur le plan de la symptomatologie; au sein de chaque appareil ou système, les symptômes peuvent être considérés comme légers, modérés ou graves. Ainsi, dans le cas des TOAG-LC, les classifications générales sont utiles, mais seulement à titre indicatif.</p> <p>En général, l'apparition précoce (c'est-à-dire chez les sujets plus jeunes) laisse présager d'une maladie plus grave quant à l'étendue de l'atteinte organique. Cependant, une maladie d'apparition tardive peut aussi être très grave ou engager le pronostic vital. On peut souvent distinguer les formes légères de la maladie du tableau clinique classique grâce à des tests biochimiques ou génétiques.</p> <p>Les cas les plus légers de TOAG-LC n'exigent pas de diétothérapies particulières; les adultes asymptomatiques ne devraient pas avoir besoin d'interventions au long cours, notamment de traitements à base de TCM, comme la triheptanoïne. Les cas modérés ou graves dictent des modifications diététiques et une supplémentation en TCM ou un traitement par la triheptanoïne.</p> <p>Les patients présymptomatiques présentant des marqueurs biochimiques (profil des acylcarnitines, activité enzymatique), des résultats aux tests moléculaires ou une évaluation du fonctionnement cardiaque (échocardiographie, électrocardiogramme) qui évoquent une maladie plus importante sont actuellement traités par diétothérapie ou supplémentation en TCM. Chez la plupart des patients, la triheptanoïne serait vraisemblablement utilisée en deuxième intention.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
<p>Peut-on traiter des patients de moins de 6 mois avec de la triheptanoïne?</p> <p>L'indication accordée par Santé Canada ne fait état d'aucune restriction quant à l'âge, mais on note que l'étude CL201 a porté sur des patients âgés de 6 mois ou plus (l'âge médian était de 5 ans [de 0,9 à 59 ans]).</p>	<p>Les principes thérapeutiques généraux pour tous les groupes d'âge de patients atteints de TOAG-LC sont les mêmes. Chez les nouveau-nés et les enfants en bas âge, la supplémentation en TCM de préparations pour bébés peut être administrée en première intention. Bien que les études CL201 et CL202 n'aient porté que sur des patients âgés de plus de 6 mois, on s'attend à ce que la triheptanoïne soit prescrite à des patients plus jeunes atteints de formes graves de TOAG-LC qui ne sont pas adéquatement traités par les autres mesures disponibles. Par ailleurs, les enfants en bas âge dont le tableau clinique est catastrophique devraient être traités immédiatement par n'importe quel traitement offert, dont la triheptanoïne. Une fois sortis de l'hôpital, ces enfants devraient poursuivre le traitement par la triheptanoïne, sans qu'ils aient besoin de se soumettre à un essai par un TCM à nombre pair d'atomes de carbone.</p>
<p>Si les patients doivent suivre un schéma thérapeutique stable (notamment une diétothérapie), comme l'exigeaient les critères d'inclusion de l'étude CL201, avant de pouvoir être admissibles à la triheptanoïne, comment doit-on définir un « schéma thérapeutique stable » (à savoir traitements antérieurs et durée d'essai des traitements)?</p> <p>Est-ce que l'alimentation d'un patient peut avoir des répercussions sur le résultat du traitement par des huiles de TCM ou par la triheptanoïne?</p>	<p>Puisque le tableau clinique n'est pas le même chez tous les patients, le traitement doit être personnalisé en tenant compte du type de TOAG-LC, des organes touchés et de la fréquence des épisodes survenus. De ce fait, le type et la durée des traitements antérieurs varient d'une personne à l'autre et il n'existe pas de protocole normalisé pour cette population. Les traitements usuels sont notamment des mesures diététiques, l'évitement du jeûne, les produits de TCM et, chez certains patients, la carnitine.</p> <p>Les mesures diététiques devraient être optimisées avant l'amorce d'une supplémentation en TCM ou d'un traitement par la triheptanoïne.</p>
<p>Doit-on prescrire une huile de TCM à nombre pair d'atomes de carbone avant la triheptanoïne?</p> <p>Quand doit-on administrer la triheptanoïne en première intention et pour quelle raison?</p>	<p>On s'attend à ce que l'utilisation de produits à base de TCM à nombre pair d'atomes de carbone se poursuive pendant le traitement au long cours des TOAG-LC. La triheptanoïne sera probablement administrée aux patients qui ne répondent pas à ces produits ou aux jeunes patients qui présentent une crise aiguë de TOAG-LC d'apparition récente.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Comment doit-on définir la réponse à la triheptanoïne? Comment doit-on mesurer les résultats et à quel moment doit-on évaluer la réponse? Les mesures des résultats seront-elles différentes selon l'âge du patient?</p>	<p>La réponse à la triheptanoïne devrait être évaluée de la même façon que celle à d'autres traitements des TOAG-LC. La mesure des résultats devrait s'adapter à chaque patient et dépendra de l'atteinte organique et de l'état clinique. Idéalement, les mesures devraient se fonder sur celles qui peuvent quantifier objectivement l'amélioration clinique, comme un changement dans la fréquence ou la durée des hospitalisations. Des tests de tolérance à l'effort en bonne et due forme peuvent également donner des indications sur la réponse du patient au traitement. Des paramètres subjectifs, comme des douleurs résiduelles ou les activités quotidiennes, peuvent également être pris en ligne de compte. Chez les enfants en bas âge qui présentent un tableau clinique catastrophique, la survie est une mesure importante, tout comme l'est la fréquence des hospitalisations ou des visites aux urgences; chez les enfants, la croissance et le développement à long terme devraient également être suivis.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse des cliniciens experts
Généralisabilité	
Connait-on des types particuliers de TOAG-LC pour lesquels un traitement par la triheptanoïne n'apporterait pas de bienfaits?	Les principes thérapeutiques généraux ainsi que les approches pour les différents types de TOAG-LC sont les mêmes. Bien que l'étude CL201 et celle menée par Gillingham et coll. (2017) n'aient pas porté sur des patients présentant des déficits en carnitine-acylcarnitine translocase ou en carnitine palmitoyltransférase de type 1, on s'attend à ce que la triheptanoïne soit prescrite aux patients atteints de formes graves de ces déficits qui ne sont pas traités adéquatement par les autres mesures à disposition.
Existe-t-il des données probantes appuyant l'utilisation de la triheptanoïne dans le traitement de maladies autres que les TOAG-LC, notamment les erreurs innées du métabolisme (comme le déficit en GLUT1)?	On ne possède pas actuellement suffisamment de données probantes qui appuient l'utilisation de la triheptanoïne dans le traitement de maladies autres que celles mentionnées dans l'indication actuelle, notamment les patients présentant d'autres erreurs innées du métabolisme.

GLUT1 = transporteur du glucose de type 1; TCM = triglycérides à chaîne moyenne; TOAG-LC = troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Ce rapport examine trois études soumises par le promoteur. À part ces trois études pivots, aucune autre citation relevée n'a rempli les critères d'inclusion de la revue systématique de l'ACMTS. Deux des études (CL201 et CL202) ont été financées par le promoteur, alors que la troisième (Gillingham et coll. [2017]) a été menée par un chercheur indépendant.

L'étude CL201 (N = 29) est une étude de phase II, multicentrique, ouverte et à groupe unique, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de la triheptanoïne chez des adultes et des enfants (âgés de 6 mois et plus) présentant des symptômes de TOAG-LC graves malgré le traitement en cours. Les patients devaient être atteints d'une forme grave de TOAG-LC et avoir reçu un diagnostic de déficit en carnitine palmitoyltransférase de type 2 (CPT II), en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase à très longue chaîne (VLCAD), en LCHAD ou en protéine trifonctionnelle (TFP) et avoir suivi un traitement stable (comprenant des mesures diététiques). Lors de la visite initiale, on a arrêté la prise de tout autre TCM prescrit antérieurement, et on a amorcé le traitement par la triheptanoïne (ajoutée aux soins usuels). La dose cible de triheptanoïne a été de 25 % à 35 % de l'apport calorique quotidien (ACQ) ou la dose maximale tolérée et le traitement s'est poursuivi pendant 78 semaines (18 mois) au maximum.

L'étude CL202 (N = 75) est une étude de prolongation ouverte, toujours en cours, qui évalue l'innocuité et l'efficacité à long terme de la triheptanoïne chez des patients âgés de plus de 6 mois atteints de TOAG-LC. Les patients admis devaient avoir un diagnostic confirmé de déficit en CPT I, CPT II, VLCAD, LCHAD, TFP ou encore en carnitine-acylcarnitine translocase (CACT). L'étude porte sur trois cohortes : patients ayant participé auparavant à l'étude CL201 (cohorte de prolongation de l'étude CL201, N = 24), patients n'ayant pas répondu au traitement classique et continuant de présenter des symptômes cliniques des TOAG-LC (cohorte jamais traitée par la triheptanoïne, N = 20) et patients ayant participé à d'autres

programmes d'accès à la triheptanoïne, comme des essais parrainés par des chercheurs (EPC) ou l'offre à titre humanitaire (cohorte EPC/autre, N = 31). Toutes les cohortes sont formées d'un groupe unique, aucune n'inclut de groupe comparateur parallèle. La dose cible de triheptanoïne est de 25 % à 35 % de l'ACQ et le traitement est poursuivi pendant 5 ans (60 mois) pendant la participation à l'étude CL202. Les données présentées dans ce rapport sont issues d'une analyse intermédiaire des données collectées en date du 1^{er} juin 2018; la durée moyenne du traitement a été de 25,92 mois. La durée moyenne du traitement par cohorte a été de 23,01 mois pour la cohorte de prolongation de l'étude (sans prendre en ligne de compte la durée de l'étude CL201), de 15,68 mois pour la cohorte jamais traitée par la triheptanoïne et de 34,77 mois pour la cohorte EPC/autre.

Lors d'un ECR à double insu, Gillingham et coll. (2017, N = 32) ont cherché à savoir si le traitement par la triheptanoïne (un triglycéride dont les acides gras ont un nombre impair d'atomes de carbone) présente un avantage thérapeutique sur le traitement classique des TOAG-LC. Avant l'inscription à l'étude, les patients devaient avoir subi au moins un épisode de rhabdomyolyse et avoir suivi une diétothérapie stable contenant des TCM. Des adultes et des enfants âgés de 7 ans et plus, ayant un diagnostic confirmé de déficit en CPT II, VLCAD, TFP ou LCHAD, ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant un régime alimentaire contenant de la triheptanoïne et l'autre, de la trioctanoïne (un triglycéride dont les acides gras ont un nombre pair d'atomes de carbone), les deux TCM étant dosés à 20 % de l'ACQ estimé. La randomisation a eu lieu séparément dans deux centres de recherche et a été stratifiée selon le diagnostic (CPT II, VLCAD ou TFP/LCHAD). Les évaluations de départ ont été effectuées lors de l'inscription et les patients ont été admis au centre de recherche pendant 4 jours pour les mesures des résultats. À leur sortie, ils ont poursuivi le traitement par la diétothérapie et la supplémentation en TCM assignées, et ce, pendant quatre mois. À la fin des quatre mois, les évaluations de départ ont été répétées.

Au départ, l'âge moyen des patients de l'étude CL201 et de l'étude CL202 était inférieur à celui des patients admis à l'essai de Gillingham et coll. (2017). Dans les deux études financées par le promoteur, on a surtout admis des enfants (âge < 18 ans); l'âge moyen était de 12,06 ans (écart type [ÉT] : 13,21) pour l'étude CL201 et de 13,87 ans (ÉT : 13,19) pour l'étude CL202. L'âge moyen dans l'essai de Gillingham et coll. (2017) était de 24,75 ans (ÉT : 14,3). Le type le plus courant de TOAG-LC diagnostiqué chez les patients inscrits à l'étude CL201 et à l'étude CL202 était le déficit en VLCAD et en LCHAD. Dans l'essai de Gillingham et coll. (2017), un nombre similaire de patients avaient reçu un diagnostic de déficits en VLCAD, LCHAD/TFP ou CPT II. Selon les données dont on dispose (à l'exclusion de la cohorte EPC/autre de l'étude CL202), la majorité des patients inscrits aux trois études avaient reçu un traitement antérieur par une préparation de TCM, et les patients suivaient tous une diétothérapie. Dans les études CL201 et CL202, environ 65 % des patients recevaient une supplémentation en carnitine. Avant l'inscription, les patients de l'étude CL201 recevaient environ 17 % de l'ACQ sous la forme d'acides gras à chaîne moyenne provenant de TCM.

Dans l'étude CL201, on a prescrit aux patients une dose moyenne de triheptanoïne équivalant à 31,20 % de l'ACQ (ÉT : 8,88 %). La dose moyenne de triheptanoïne qui a été consommée a été de 27,5 % (ÉT : 4,58 %) de l'ACQ. Au cours de l'étude, la quantité d'acides gras à chaîne moyenne consommée a augmenté de 10 % de l'ACQ (de 17,4 % en moyenne à 27,5 %) comparativement à la période ayant précédé la prise de triheptanoïne. Dans l'étude CL202, la dose moyenne de triheptanoïne prescrite a été de 26,95 % de l'ACQ (ÉT : 7,48 %); la dose moyenne de triheptanoïne (% de l'ACQ) effectivement consommée n'a pas été signalée, bien qu'en moyenne, la plupart des patients aient consommé plus de 90 % de la dose prescrite. Dans l'étude de Gillingham et coll. (2017), les patients ont consommé 16,62 % (ÉT : 2,66 %)

et 14,83 % (ÉT : 3,40 %) de leur ACQ sous forme de triheptanoïne et de trioctanoïne, respectivement.

L'étude CL201 n'a pas établi de critères d'efficacité principal et secondaires explicites, mais a divisé les critères d'évaluation en critères clés et critères accessoires. De nombreux critères clés pour divers domaines pathologiques ont été mesurés; les résultats cliniques évalués, qui sont pertinents pour le présent examen, sont les suivants : ECM (hospitalisations, consultations aux urgences ou aux soins de courte durée et interventions urgentes pour traiter la rhabdomyolyse, l'hypoglycémie ou la cardiomyopathie), tolérance à l'effort (test de marche de 12 minutes [12MWT], bicyclette ergométrique), handicap fonctionnel et développement cognitif (SF-10, SF-12) et fonctionnement cardiaque (échocardiogramme).

Le critère d'efficacité principal de l'étude CL202 est le taux annualisé d'ECM dus au TOAG-LC, incluant les épisodes de rhabdomyolyse, d'hypoglycémie et de cardiomyopathie. La durée annualisée du total des ECM a été considérée comme un critère d'efficacité secondaire, tout comme le taux annualisé d'événements et le nombre annualisé de jours de manifestation de l'évènement (aussi appelé taux de durée annualisé) pour chacun des ECM séparément (soit rhabdomyolyse, hypoglycémie et cardiopathie).

Les principaux critères évalués dans l'étude de Gillingham et coll. (2017) étaient notamment les changements dans la dépense énergétique totale, le fonctionnement cardiaque (mesuré par échocardiogramme), la tolérance à l'effort (mesurée par ergométrie sur tapis roulant) et le temps de récupération de la phosphocréatine après un exercice vigoureux.

Efficacité

Nous rapportons ici les résultats concernant les critères d'évaluation de l'efficacité prévus dans le protocole d'examen; dans ce sommaire, ne sont inclus que les paramètres et les critères d'évaluation de l'efficacité jugés révélateurs de changements favorables apportés par la triheptanoïne, signalés dans les comptes rendus des essais et les publications. Par ailleurs, aucun des résultats ayant fait l'objet de discussions ultérieures n'a été ajusté en raison de comparaisons multiples; de ce fait, on a évité de parler de différences « statistiquement significatives ». Il convient de noter qu'aucune des trois études n'a évalué les critères d'efficacité suivants établis dans le protocole d'examen de l'ACMTS : survie, soulagement des symptômes, réduction des médicaments administrés en concomitance ou productivité.

Évènements cliniques majeurs

On n'a pas mesuré les ECM dans le cadre des analyses de l'efficacité de l'étude de Gillingham et coll. (2017). Les ECM définis dans les études CL201 et CL202 étaient la rhabdomyolyse, l'hypoglycémie ou la maladie cardiaque dues aux TOAG-LC ou à une maladie intercurrente compliquée par les TOAG-LC, entraînant l'hospitalisation ou la consultation aux urgences ou aux soins de courte durée ou une intervention urgente (toute administration imprévue d'agents thérapeutiques à domicile ou en clinique). Ces mesures sont présentées sous la forme du taux annualisé d'événements et du nombre annualisé de jours de manifestation de l'évènement (aussi appelé taux annualisé de durée) globalement et séparément pour chacun des évènements majeurs de rhabdomyolyse et d'hypoglycémie ainsi que pour les évènements dus à la décompensation de la cardiomyopathie. Il convient de noter que la majorité des ECM signalés dans les études CL201 et CL202 était associée à des épisodes de rhabdomyolyse.

En raison de l'hétérogénéité des symptômes cliniques des TOAG-LC, les deux études ont eu recours à une analyse rétrospective pour comparer les ECM avant et pendant le traitement

par la triheptanoïne. La collecte rétrospective de données visait à fournir des comparaisons intrasujet des ECM; ainsi chaque sujet était son propre témoin. Dans l'étude CL201, les antécédents médicaux des 18 mois (78 semaines) ayant précédé l'admission à l'étude ont été collectés en vue de comparer les données antérieures au traitement par la triheptanoïne à celles recueillies pendant les 78 semaines de traitement par la triheptanoïne. Dans l'étude CL202, les antécédents médicaux ont été collectés chez les patients provenant de l'étude CL-201 et chez ceux de la cohorte jamais traitée par la triheptanoïne. Des comparaisons statistiques ont été effectuées entre les données sur les 18 mois antérieurs au traitement par la triheptanoïne et les 36 premiers mois de traitement à l'étude (cohorte de prolongation de l'étude CL201, incluant le traitement reçu pendant l'étude CL201) ou les 18 premiers mois (cohorte jamais traitée par la triheptanoïne). On n'a réalisé aucune comparaison statistique pour la cohorte EPC/autre de l'étude CL202 à cause du manque de données sur la période sans traitement par la triheptanoïne.

Dans l'étude CL201, on a observé une réduction dans le taux annualisé d'évènements et dans le nombre annualisé de jours de manifestation de l'évènement pour les trois tableaux cliniques grâce au traitement par la triheptanoïne, mais le résultat s'est révélé plus favorable lorsqu'on a pris en compte la mesure globale de tous les types d'évènements. Pour le total des ECM, incluant tous les sous-types d'évènements, la différence dans le taux moyen d'évènements annualisé a été de 0,81 évènement par année, alors que la différence dans le nombre moyen de jours de manifestation de l'évènement annualisé a été de 2,997 jours en faveur de la triheptanoïne.

Dans la cohorte de patients de l'étude CL201 qui sont passés à l'étude CL202, l'amélioration la plus notable obtenue avec la triheptanoïne a été constatée au chapitre du taux annualisé de tous les ECM. Pour ce critère d'efficacité principal, la différence dans le taux moyen annualisé de tous les ECM, incluant tous les sous-types d'évènements, a été de 0,80 évènement par année en faveur du traitement par la triheptanoïne. Pour le reste des taux annualisés d'évènements et du nombre annualisé de jours de manifestation de l'évènement (critères d'efficacité secondaire), on a constaté en général une réduction grâce au traitement par la triheptanoïne pour tous les paramètres comparés, mais aucune réduction n'a été notablement significative. Dans la cohorte jamais traitée par la triheptanoïne de l'étude CL202, on a observé une distribution fortement biaisée, ce qui a limité la possibilité d'interpréter les résultats. Aucun des changements observés au chapitre des ECM n'a été significatif.

Pour évaluer l'effet de la triheptanoïne sur les ECM dans différents sous-groupes, on a réalisé plusieurs analyses ponctuelles. Les deux sous-groupes pertinents établis dans le protocole d'examen de l'ACMTS, qui ont été analysés dans l'étude CL201 et dans l'étude CL202 ont été les suivants : âge à l'amorce du traitement par la triheptanoïne (< 6 ans, de ≥ 6 à < 18 ans et ≥ 18 ans) et le sous-type de diagnostic de TOAG-LC (déficit en LCHAD, VLCAD, CPT II et TFP). Dans l'étude CL201, les résultats des analyses par sous-groupes selon l'âge à l'amorce du traitement correspondaient en général à ce que l'on observe dans la population générale pour tous les groupes d'âge. Les résultats de l'étude CL202 ont été variables et incohérents. Dans l'étude CL201, les analyses selon les sous-types de diagnostic de TOAG-LC ont donné des résultats qui correspondaient à ceux observés dans la population générale, pour tous les sous-groupes à l'exception des patients présentant un déficit en TFP. Pour ce seul sous-type, on a observé une réduction dans le taux annualisé d'évènements, mais non dans la durée annualisée des évènements. De la même manière, dans l'étude CL202, pour la cohorte de prolongation de l'étude CL201 et la cohorte jamais traitée par la triheptanoïne, les résultats pour tous les sous-types correspondaient à ceux observés dans la population générale, sauf pour ce qui est du déficit en TFP. Les analyses et la capacité d'interpréter les données sur

les sous-groupes sont limitées à cause de la petite taille des échantillons des sous-groupes individuels et des données biaisées notées dans l'étude CL202.

Hospitalisations

Dans les études CL201 et CL202, les hospitalisations ont été analysées dans le cadre des ECM. Dans les deux études, la plupart des ECM qui se sont manifestés avant et pendant le traitement par la triheptanoïne ont été les hospitalisations dues à la rhabdomyolyse. Bien qu'on ait comptabilisé peu d'évènements dus à la cardiomyopathie durant ces deux essais, presque tous ont entraîné une hospitalisation à cause de la nature sérieuse de l'évènement.

Dans l'étude CL201, une réduction dans le taux annualisé d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation a été observée avec le traitement par la triheptanoïne pour les trois tableaux cliniques, mais les résultats les plus favorables ont été notés dans les mesures globales contenant tous les types d'évènements. Pour les hospitalisations dues à tous les ECM, incluant tous les sous-types d'évènements, la différence dans les taux moyens annualisés d'évènements a été de 0,74 hospitalisation par année, alors que la différence dans le nombre moyen annualisé de jours de manifestation de l'évènement a été de 2,92 en faveur de la triheptanoïne.

Dans l'étude CL202, chez la cohorte de prolongation de l'étude CL201, l'amélioration la plus notable obtenue grâce au traitement par la triheptanoïne a été observée sur le plan du taux annualisé des hospitalisations dues à tous les ECM confondus. La différence dans les taux moyens annualisés des hospitalisations dues à tous les ECM confondus a été de 0,67 évènement par année en faveur du traitement par la triheptanoïne. Pour le reste des taux annualisés d'hospitalisations et du nombre annualisé de jours d'hospitalisation associés à un sous-type particulier d'évènement, on a généralement observé une réduction pour tous les paramètres comparés grâce au traitement par la triheptanoïne, mais aucune réduction n'a été notablement significative. Une exception a été relevée sur le plan des hospitalisations dues à des évènements majeurs de rhabdomyolyse, pour lesquelles le nombre moyen annualisé de jours de manifestation de l'évènement a semblé s'accroître à cause du traitement, bien que la médiane de ce nombre ait diminué. Ce contraste pourrait être dû à la forte asymétrie de la distribution des jours de manifestation de l'évènement annualisé pour cette cohorte. Pour ce qui est de la cohorte jamais traitée par la triheptanoïne de l'étude CL202, on a observé une distribution fortement asymétrique, qui a limité la capacité d'interpréter les résultats. Aucun des changements observés sur le plan des hospitalisations n'a été significatif.

Dans l'étude de Gillingham et coll. (2017), on a signalé sept hospitalisations dues à une rhabdomyolyse aigüe dans chaque groupe d'intervention. Aucune différence n'a été constatée sur le plan de la durée des hospitalisations.

Recours aux urgences

Le recours aux urgences n'a pas été mesuré dans le cadre des analyses de l'efficacité de l'étude de Gillingham et coll. (2017). Dans les études CL201 et CL202, les consultations aux urgences ont été prises en compte dans le cadre de l'analyse des ECM. Globalement, très peu de consultations aux urgences ont été notées avant et pendant le traitement par la triheptanoïne, et toutes ont été motivées par la rhabdomyolyse. Dans l'étude CL201, on n'a pas observé de différence significative dans le taux annualisé des consultations aux urgences entre la période antérieure au traitement par la triheptanoïne et la période de traitement par la triheptanoïne. Dans l'étude CL202, aucune analyse statistique n'a été effectuée pour comparer les consultations aux urgences avant et pendant le traitement par la triheptanoïne.

Pour ce qui est du nombre de visites, on a noté un recours accru aux urgences pendant le traitement par la triheptanoïne au sein de la cohorte de prolongation de l'étude CL201, mais une baisse au sein de la cohorte jamais traitée par la triheptanoïne. Cependant, en raison du faible nombre d'évènements et de l'absence de tests statistiques, il est impossible de tirer de conclusions définitives.

Qualité de vie liée à la santé

La QVLS n'a pas été mesurée dans l'étude Gillingham et coll. (2017). Dans les études CL201 et CL202, les changements sur le plan de la QVLS ont été mesurés à l'aide du questionnaire en 10 points de l'étude sur l'état de santé SF-10 (*Medical Outcomes Study 10-Item Short Form*) chez les enfants âgés de 5 à 17 ans et de la version 2 du questionnaire en 12 points de l'étude sur l'état de santé SF-12, ou SF-12v2, chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Pour les deux évaluations, un score de 50 constituait le score normalisé de base, et chaque facteur de 10 représentait 1 ÉT au-dessus ou en dessous de la moyenne. Globalement, le nombre de patients inclus dans les évaluations de la QVLS était bien plus petit que le nombre de patients admis dans chaque étude ou cohorte.

Dans l'étude CL201, la principale comparaison statistique de la QVLS a été le changement observé à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Chez les enfants (SF-10), en moyenne, le score sommaire de l'état physique (PHS) de départ indiquait une incapacité, alors que le score sommaire de la santé psychosociale (PSS) était semblable à celui observé dans la population générale. À la semaine 24, on n'a pas relevé de changements notables par rapport aux valeurs de départ ni dans le score PHS (changement moyen : 2,16; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -2,62 à 6,94) ni dans le score PSS (changement moyen : 0,82; IC à 95 % de -4,34 à 5,97). Au-delà de la semaine 24, le score PHS s'est amélioré au fil du temps grâce au traitement à la semaine 48 et à la semaine 78; cependant, les scores sont restés en dessous des normes de la population. Chez les adultes (SF-12v2), la moyenne de départ du score sommaire pour la composante physique (PCS) a été plus basse que la moyenne dans la population. Le score sommaire pour la composante mentale (MCS) a été légèrement en dessous des normes. À la semaine 24, on a noté une amélioration notable grâce au traitement, autant sur le plan du score PCS (changement moyen : 8,87; IC à 95 % de 5,67 à 12,08) que du score MCS (changement moyen : 9,70; IC à 95 % de 1,87 à 17,54). Cet avantage s'est maintenu jusqu'à la semaine 78 pour le score PCS (changement moyen : 3,62; IC à 95 % de 0,25 à 6,99), mais pas pour le score MCS (changement moyen : 4,42; IC à 95 % de -8,78 à 17,62). Malgré les améliorations, les scores PCS moyens sont restés en dessous des normes de la population.

Dans l'étude CL202, on n'a effectué aucun test statistique pour comparer le changement des scores au fil du temps; de ce fait, on ne peut faire des observations que sur la tendance générale suivie par les scores lors du traitement de chacune des trois cohortes.

Dans la cohorte de prolongation de l'étude CL201, les scores PHS à l'échelle SF-10 ont semblé diminuer au cours des 18 mois de traitement; toutefois, ils sont restés au-dessus des valeurs initiales mesurées avant l'amorce du traitement par la triheptanoïne lors de l'étude CL201. Les scores PSS à l'échelle SF-10 sont restés généralement stables par rapport aux valeurs initiales tout au long de l'étude CL202; ces scores ont été comparables aux normes de la population. Pour ce qui est de l'échelle SF-12v2, les scores PCS mesurés pendant l'étude CL202 sont restés relativement stables et comparables aux valeurs obtenues avant le traitement. Les scores MCS à l'échelle SF-12 sont restés eux aussi relativement stables tout au long de l'étude CL202 et les valeurs moyennes sont restées dans les normes de la population.

Dans la cohorte jamais traitée par la triheptanoïne, la moyenne des scores PHS initiaux obtenus à l'échelle SF-10 a été inférieure à la norme de la population, ce qui indique une incapacité. Les scores ont semblé s'améliorer au fil du temps, et ont été comparables à la moyenne de la population pendant le traitement. La moyenne des scores PSS à l'échelle SF-10 a été comparable à la norme de la population initialement et elle s'est maintenue à ce niveau tout au long de l'étude CL202. Pour ce qui est de l'échelle SF-12v2, les changements dans la QVLS ont été difficiles à évaluer à cause du petit nombre de patients soumis à chaque évaluation après celle de départ.

Dans la cohorte EPC/autre, les scores aux questionnaires SF-10 et SF-12v2 sont restés relativement stables tout au long des 18 mois de traitement administré pendant l'étude CL202.

Fonctionnement physique et tolérance à l'effort

Le fonctionnement physique et la tolérance à l'effort ont été mesurés à l'aide des tests 12MWT et d'ergométrie sur bicyclette dans l'étude CL201 et du test d'ergométrie sur tapis roulant et du temps de récupération de la phosphocréatine dans l'étude de Gillingham et coll. (2017). Le fonctionnement physique et la tolérance à l'effort n'ont pas été mesurés lors de l'étude CL202.

Dans l'étude CL201, l'analyse principale du test 12MWT a été réalisée à la semaine 18, et 8 patients ont exécuté ce test à tous les principaux points de l'évaluation. Bien que les résultats aient montré une amélioration globale grâce au traitement par la triheptanoïne pour les divers paramètres, la plupart d'entre eux n'étaient pas significatifs et le changement moyen par rapport aux valeurs de départ a souvent été associé à un IC large, ce qui diminue la certitude des résultats. La seule amélioration notable des paramètres du test 12MWT a été l'indice de dépense énergétique mesuré depuis le départ jusqu'à la semaine 18, bien que cet indice ait été compris au départ dans la plage normale définie dans l'étude (de 0,14 battement/minute à 0,89 battement/minute).

Dans l'étude CL201, l'analyse principale du test d'ergométrie sur bicyclette a été réalisée à la semaine 24, et 7 patients ont exécuté ce test initialement et lors d'une évaluation ultérieure. À la semaine 24, on a noté une amélioration globale comparativement aux valeurs initiales dans le travail musculaire et la durée, bien qu'aucun résultat n'ait été significatif.

Dans l'étude de Gillingham et coll. (2017), tous les patients ont exécuté le test d'ergométrie sur tapis roulant pour mesurer leur tolérance à l'effort. Après quatre mois de traitement, la seule différence notable observée entre les deux groupes d'intervention a été la fréquence cardiaque maximale, pour laquelle la différence moyenne entre les groupes quant au changement par rapport aux valeurs de départ a été de 6,98 battements/minute (IC à 95 % de 0,34 à 13,63) en faveur de la triheptanoïne. Aucune différence entre les deux groupes d'intervention n'a été relevée pour le volume d'oxygène (VO_2) ou la valeur maximale du double produit (un marqueur du travail cardiaque obtenu en multipliant la pression artérielle systolique par la fréquence cardiaque); la pression artérielle systolique est restée stable tout au long du test.

Dans l'étude de Gillingham et coll. (2017), on a également mesuré le temps de récupération de la phosphocréatine après des exercices répétés des jambes afin d'évaluer la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) dans les muscles. Ce protocole d'exercice a été exécuté par huit adultes du groupe sous triheptanoïne et sept adultes du groupe sous trioctanoïne.

Après quatre mois de traitement, aucune différence entre les deux groupes d'intervention n'a été constatée.

Paramètres liés au fonctionnement cardiaque

Dans les trois études dont il est question dans le présent examen, le fonctionnement cardiaque a été mesuré à l'aide de l'échocardiographie. Dans l'étude CL201, une échocardiographie a été réalisée au départ chez tous les patients et à la semaine 24 chez 35 patients. Initialement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) moyenne se situait dans la plage normale précisée dans l'étude (de 55 % à 70 %), et aucun changement significatif n'a été observé à la semaine 24. Dans l'étude CL202, on n'a constaté aucun changement notable dans les paramètres électrocardiographiques globaux. Dans les trois cohortes, la FEVG moyenne s'est située dans la plage des valeurs normales.

Dans l'étude de Gillingham et coll. (2017), on a évalué les échocardiogrammes de 21 patients (n = 10 pour la triheptanoïne, n = 11 pour la trioctanoïne). Après quatre mois de traitement, on a constaté une différence entre les deux groupes d'intervention pour ce qui est du changement moyen de la masse de la paroi ventriculaire gauche (VG) et de la FEVG moyenne par rapport aux valeurs initiales. Pour la masse de la paroi VG, la différence de changement relatif entre les deux groupes d'intervention comparativement aux valeurs initiales a été de 20 % en faveur de la triheptanoïne. Pour la FEVG, la différence entre la triheptanoïne et la trioctanoïne pour ce qui est du changement observé par rapport aux valeurs initiales a été de 7,4 % (IC à 95 % de -0,1 % à 15 %) en faveur de la triheptanoïne. Tous les patients, sauf un, présentaient un fonctionnement cardiaque normal au départ; la majorité des changements observés est restée dans la plage normale.

Innocuité

Tous les patients inscrits à l'étude CL201 et presque tous les patients (98,7 %) inscrits à l'étude CL202 ont signalé au moins un effet indésirable apparu au traitement (EIAT). Bien que dans l'étude de Gillingham et coll. (2017), le nombre total de patients ayant signalé au moins un EIAT n'ait pas été rapporté, il semble que la majorité des patients a manifesté un ou plusieurs EIAT et que divers effets indésirables (EI) soient survenus à une fréquence similaire dans les deux groupes (triheptanoïne et trioctanoïne). Les complications des TOAG-LC sous-jacents (comme la rhabdomyolyse) ont également été considérées comme des EI dans les trois études, ce qui a vraisemblablement contribué au taux élevé d'EIAT signalés. Globalement, les EIAT signalés ont été similaires dans les trois études et, en général, ils étaient conformes au profil d'EI connus de la triheptanoïne ou associés aux TOAG-LC sous-jacents. Les EIAT le plus souvent signalés ont été la rhabdomyolyse et les effets GI (p. ex., diarrhée, vomissements, malaise abdominal) ou les infections (p. ex., infections des voies respiratoires supérieures, maladies virales).

Des effets indésirables graves (EIG) apparus au traitement ont été signalés chez 65,5 % des patients ayant participé à l'étude CL201 et chez 76,0 % de ceux ayant participé à l'étude CL202; ces taux englobent les ECM également signalés comme des EIG. Dans l'étude CL202, la proportion de patients ayant manifesté au moins un EIG pendant l'étude était similaire dans les trois cohortes. Les EIG les plus fréquents étaient liés aux TOAG-LC sous-jacents (p. ex. la rhabdomyolyse) ou à des infections aiguës, notamment des infections GI. Dans l'étude de Gillingham et coll. (2017), les EIAT n'ont pas été classés selon leur gravité ou leur sévérité. Dans l'étude CL201, quatre patients ont arrêté le traitement par la triheptanoïne à cause d'EIAT, dont la plupart étaient de nature GI. Dans l'étude CL202, un patient a arrêté le traitement à cause d'un EIAT (rhabdomyolyse sans gravité), alors que dans l'étude de

Gillingham et coll. (2017), on n'a signalé aucun abandon en raison d'un EIAT. Au total, deux décès ont été signalés pour les trois études, les deux dans l'étude CL201; aucun d'entre eux n'a été considéré comme induit par la triheptanoïne. Bien que le gain de poids soit considéré comme un effet néfaste notable dans le protocole d'examen de l'ACMTS, il n'a été signalé au chapitre des EI dans aucune des trois études. Selon les mesures de croissance recueillies pendant l'étude, on n'a relevé aucun changement significatif des scores Z pour le poids (chez les enfants ayant participé aux études CL201 et CL202); dans l'étude de Gillingham et coll. (2017), on n'a pas noté de différence entre les deux groupes d'intervention au chapitre de la composition corporelle ou du gain de poids.

Autres renseignements

Dans le cadre des commentaires transmis à l'ACMTS pour son rapport d'examen en vue du remboursement, le promoteur a présenté un sommaire de l'analyse mise à jour pour certains résultats de l'étude CL202. En raison de la brièveté et de la nature sélective des renseignements fournis, l'ACMTS n'a pas pu utiliser ce sommaire pour mettre à jour toutes les données intermédiaires pertinentes et ne peut présenter une évaluation critique de l'analyse mise à jour.

Évaluation critique

Quelques limites majeures et sources de biais très importantes sont décrites ci-dessous. D'autres détails pour chacun des points ainsi qu'une liste complète des limites et des sources de biais peuvent être trouvés dans le rapport clinique principal.

- Les études CL201 et CL202 sont des essais de phase II à un seul groupe qui ne comportent pas de comparateur parallèle. Les analyses des ECM ont été réalisées à l'aide d'une méthode avant-après. Les ECM ont été évalués avant et après l'amorce du traitement par la triheptanoïne; de ce fait, chaque patient a été son propre témoin en utilisant des données tirées rétrospectivement des dossiers médicaux. En raison des limites inhérentes du plan des études (à savoir le manque de comparateurs pertinents servant de témoin, l'absence d'insu, l'influence possible des traitements concomitants, les répercussions de la croissance et de la maturation des patients sur les résultats des tests), les résultats de ces deux essais pourraient être considérés comme complémentaires, mais ne peuvent offrir des données probantes solides sur les bienfaits du traitement. L'efficacité de la triheptanoïne comparativement aux TCM à nombre pair d'atomes de carbone n'a été examinée que lors de l'essai de Gillingham et coll. (2017).
- Les effets de la triheptanoïne à titre de traitement de première intention chez des patients n'ayant reçu aucune forme de supplémentation en TCM antérieurement exigent un examen plus poussé. Pour leur majorité ($\geq 90\%$), les patients de l'étude CL201 et de la cohorte de prolongation de l'étude CL201 ainsi que de la cohorte jamais traitée par la triheptanoïne de l'étude CL202 avaient reçu antérieurement un traitement par une préparation de TCM. En vertu des critères d'inclusion, tous les patients admis à l'étude de Gillingham et coll. (2017) avaient reçu une supplémentation antérieure en TCM.
- Les résultats de l'étude ne peuvent être généralisés aux patients présentant des déficits en CACT ou en CPT I, car ces patients ont été exclus de l'étude CL201 et de l'essai de Gillingham et coll. (2017) et ceux admis à l'étude CL202 étaient peu nombreux. Fait à noter, au Canada, le variant CPT IA P479L est prévalent dans certaines communautés autochtones (p. ex., les populations des Premières Nations et les Inuits de la Colombie-Britannique) et le variant CPT IA G710E est présent dans les communautés huttérites, mais on ne dispose pas de données sur l'efficacité de la triheptanoïne chez ces groupes.

Cependant, les cliniciens experts consultés dans le cadre du présent examen notent que les patients présentant ces types de variants CPT IA, sont habituellement atteints d'une forme légère de la maladie ou sont asymptomatiques et, en règle générale, n'ont pas besoin d'un traitement actif par des TCM.

- Dans chacun des trois essais, les échantillons ainsi que les groupes d'intervention ou les cohortes sont de petite taille. De ce fait, des différences notées chez un ou deux patients peuvent avoir une incidence importante sur les résultats, entraînant un haut degré d'incertitude à cause d'estimations imprécises. Cependant, étant donné la rareté de la population atteinte de ce type d'affection, un échantillon d'une si petite taille n'est pas inhabituel.
- Aucun des trois essais n'a eu recours à une stratégie ou à une méthode de test hiérarchique pour contrôler le taux global d'erreurs de type I; aucun des résultats analysés ne fait l'objet d'un ajustement visant à tenir compte des comparaisons multiples. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés en tenant compte du risque accru d'erreurs de type I.
- L'évaluation des résultats signalés par les patients (à savoir la QVLS), des épreuves basées sur l'effort fourni par le patient ou des EI rapportés dans les études CL201 et CL202 a pu être influencée par l'absence d'insu, donnant lieu à des biais de déclaration. Par ailleurs, pour les questionnaires SF-10 et SF-12, on n'a pas trouvé de différence minimale d'importance dans la population atteinte de TOAG-LC, et ces tests n'ont pas été validés chez ces patients. Bien qu'aucun décretement global n'ait été observé au chapitre de la QVLS dans l'étude CL201 ou CL202, on ignore si ce nouveau traitement apporte des bienfaits durables. De ce fait, l'effet global de la triheptanoïne sur la QVLS n'est pas concluant. Pour ces raisons, qui s'ajoutent à la petite taille des échantillons, la signification clinique des résultats sur la QVLS n'est pas claire.
- On ne peut pas écarter la confusion due aux changements apportés à la diétothérapie et à la dose de TCM. Par exemple, dans l'étude CL201, la dose de TCM a augmenté d'environ 10 % de l'ACQ lorsque la triheptanoïne a remplacé l'huile de TCM. Aucun renseignement sur la diétothérapie de base, notamment sur la dose antérieure du supplément de TCM, n'a été communiqué ni pour l'étude CL202 (à l'exception de la cohorte de prolongation de l'étude CL201) ni pour l'étude de Gillingham et coll. (2017).
- L'efficacité de la triheptanoïne sur le plan de la survie, de la neuropathie périphérique ou de la rétinopathie n'est pas connue, car aucune des études n'a mesuré ces résultats cliniques importants. Par ailleurs, la majorité des ECM recensés dans les études CL201 et CL202 étaient dus à la rhabdomyolyse. Le petit nombre d'évènements et de patients ayant présenté une cardiomyopathie ou une hypoglycémie limite la possibilité d'interpréter l'efficacité de cet agent pour des ECM autres que la rhabdomyolyse.
- L'ECR de Gillingham et coll. (2017) ne comporte pas de critères d'évaluation que les groupes de cliniciens et de patients considèrent comme importants, notamment la survie, les évènements cliniques, des symptômes tels que la fatigue ou la QVLS. Ainsi, l'efficacité relative de la triheptanoïne comparativement à celle des TCM à nombre pair d'atomes de carbone (comme la trioctanoïne) sur le plan de ces critères importants n'est pas connue et les données dont on dispose n'apportent aucun élément prouvant que le traitement par la triheptanoïne plutôt que par la trioctanoïne peut prévenir ou réduire ces évènements cliniques.

Données probantes économiques

Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Patients présentant des symptômes cliniques graves de TOAG-LC, malgré le traitement en cours
Traitement	Triheptanoïne
Prix indiqué	Triheptanoïne, flacon de 500 ml : 6 365,00 \$
Cout du traitement	La dose recommandée est de 35 % de l'apport calorique quotidien du patient, ce qui donne un cout moyen quotidien de 325,14 \$ à 1 279,37 \$ par patient ou de 118 678 \$ à 466 971 \$ annuellement.
Comparateur	Soins usuels : huile de TCM en vente libre
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (97 ans)
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> Étude de phase II à un seul groupe (CL201) d'une durée de 78 semaines de traitement par la triheptanoïne chez des patients atteints de TOAG-LC symptomatique pour déterminer : la fréquence et la gravité des ECM, notamment la rhabdomyolyse, l'hypoglycémie, la cardiomyopathie; la fréquence et la gravité des effets indésirables de la gastroentérite; et les scores SF-10 et SF-12. Les couts associés aux ECM et à la gastroentérite sont tirés de l'IOCC et de l'ICIS; les désutilités proviennent de la documentation publiée.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur a calculé des valeurs d'utilité selon l'outil EQ-5D en convertissant, à l'aide d'un algorithme publié, les scores SF-10 et SF-12 relevés lors de l'étude CL201. Cette conversion des scores d'utilité accroît l'incertitude associée à l'analyse, particulièrement en ce qui concerne les scores SF-10, qui n'étaient pas destinés à l'algorithme. Par ailleurs, on note dans l'examen clinique de l'ACMTS que ces deux scores n'ont pas été validés auprès d'une population atteinte de TOAG-LC. Enfin, la mesure de l'utilité rattachée à l'état de santé du vivant (sans traitement par la triheptanoïne) a été établie au début de l'étude CL201 et pourrait ne pas refléter l'utilité pour un patient chez qui le traitement par la triheptanoïne a échoué. La structure du modèle ne représente pas clairement la maladie, ce qui rend difficile l'exploration de l'incertitude entourant les bienfaits cliniques de la triheptanoïne. L'efficacité clinique est dérivée des taux d'ECM observés dans l'étude CL201, un essai de 78 semaines, et ne tient pas compte des bienfaits possibles de la triheptanoïne sur le plan de la dépense énergétique. Le modèle ne rend pas compte adéquatement des patients qui ne répondent pas à la triheptanoïne. L'arrêt du traitement par la triheptanoïne est fondé sur les abandons observés dans l'étude CL201, dans laquelle quatre patients ont abandonné le traitement à cause d'EI et non pas par manque de réponse. L'examen des réponses individuelles des patients révèle qu'environ la moitié des patients n'a pas répondu à la triheptanoïne si on considère les taux d'ECM ou leur durée, fait dont le modèle ne rend pas compte. On ne dispose pas de données à long terme sur l'efficacité clinique de la triheptanoïne, un traitement qui devrait se prendre pendant toute la vie. La structure du modèle ne permet pas d'envisager l'atténuation de l'effet du traitement ou la reprise du traitement par la triheptanoïne.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a apporté un changement lors de la révision du scénario de référence : elle n'a tiré les valeurs d'utilité que des mesures du score SF-12. Dans l'article cité par le promoteur, le score SF-12 seul (sans le SF-10) a été l'unique mesure de la QVLS utilisée pour calculer les EQ-5D. • Dans le scénario de référence de l'ACTMS, le RCED pour la triheptanoïne est de 1 347 825 \$ l'AVAQ comparativement aux soins usuels; la probabilité que la triheptanoïne soit rentable à un seuil de disposition de payer de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0 %. Pour que la triheptanoïne soit rentable à ce seuil, son prix devrait être réduit de 96 %. • On a effectué des analyses de scénarios pour évaluer les autres aspects de l'incertitude, particulièrement en ce qui concerne les utilités attachées à l'état de santé, l'arrêt du traitement, la posologie de la triheptanoïne et l'observance du traitement. Le scénario ayant eu la plus grande incidence sur le RCED est celui dans lequel on a assimilé les utilités attachées à l'état de santé pour dissiper l'incertitude clinique, ce qui donne un RCED de 16 487 953 \$ l'AVAQ.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECM = évènement clinique majeur; ICIS = Institut canadien d'information sur la santé; IOCC = Initiative ontarienne de coût par cas; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SF-10 = 10-item short form survey; SF-12 = 12-item short form survey; TCM = triglycérides à chaîne moyenne

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse de l'impact budgétaire effectuée par le promoteur : la prévalence des TOAG-LC est vraisemblablement sous-estimée dans l'analyse de référence du promoteur et la proportion d'adultes atteints de TOAG-LC l'est également. Dans sa réanalyse, l'ACMTS a augmenté la prévalence des TOAG-LC en se basant sur l'analyse de référence du promoteur. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu est de 39 226 635 \$ la première année, de 51 508 521 \$ la deuxième année et de 59 816 860 \$ la troisième année, pour un total triennal de 150 522 015 \$. L'ACMTS constate que l'impact budgétaire est influencé par la prévalence des TOAG-LC.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Date de la réunion (premier examen) : Le 18 août 2021

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 24 novembre 2021

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsy et Bob Gagné

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.