

|      |  |   |
|------|--|---|
| 1    | Promoteur : INSERM   |   |
| 2    | Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : TRIHEPTANOINE   |   |
| 3    | Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : TRIHEPTANOINE  |   |
| 4    | Titre complet de la recherche : « Etude pilote, comparative, monocentrique, randomisée, en cross over, en double aveugle, contre placebo, testant l'efficacité de l'huile Triheptanoïne dans les Hémiplésies Alternantes de l'Enfant »   |   |
| 5    | Investigateur(s) <sup>1</sup> : Hainque E, Caillet S, Leroy S, Flamand-Roze C, Adanyeguh I, Charbonnier-Beaupel F, Retail M, Le Toullec B, Atencio M, Rivaud-Péchoux S, Brochard V, Habarou F, Ottolenghi C, Cormier F, Méneret A, Ruiz M, Doulazmi M, Roubergue A, Corvol JC, Vidailhet M, Mochel F, Roze E   |   |
| 6    | Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : CIC/CET (centre d'investigation clinique/centre d'évaluation thérapeutique) à l'hôpital de la Pitié – Salpêtrière, Paris, France  |   |
| 7    | Publications <sup>3</sup> : A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of triheptanoin in alternating hemiplegia of childhood. Hainque et al, Orphanet J Rare Dis. 2017   |   |
| 8    | Durée de la recherche :  | 9. Phase d'expérimentation clinique : 721 jours ( ? ) |
| 8.1  | - date de la première inclusion : 15/04/2015   |   |
| 8.2  | - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 05/04/2017   |   |
| 10   | <p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'huile de Triheptanoïne comparativement à une huile placebo sur les manifestations paroxystiques neurologiques associées à l'hémipléxie alternante (AHC) liée aux mutations du gène ATP1A3.</p> <p>Les objectifs secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- confirmer la tolérance à court terme du régime à base de Triheptanoïne chez des patients AHC.</li> <li>- évaluer à court terme les effets de la Triheptanoïne sur l'état clinique et sur la qualité de vie des patients.</li> <li>- évaluer les effets de la Triheptanoïne sur le métabolisme énergétique cérébral, en utilisant la spectroscopie <sup>31</sup>P - RMN. Lors de l'activation du cortex occipital par stimulation visuelle, cette technique validée permet de mesurer les variations de concentration des composés riches en phosphate s tels que l'ATP ou la phosphocréatine, qui sont un reflet direct du fonctionnement énergétique.</li> </ul>                               |   |
| 11   | Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Etude pilote, comparative, mono centrique, randomisée, en cross over, en double aveugle, contre placebo,   |   |
| 12   | Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :   |   |
| 12.1 | - nombre de personnes prévues : 10   |   |
| 12.2 | - nombre de personnes analysées : 10   |   |
| 13   | <p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Hémipléxie alternante de l'Enfant</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age supérieur ou égal à 15 ans et 3 mois à la signature du consentement ;</li> <li>- Patients souffrant d'AHC confirmée par la mutation dans le gène ATP1A3 ;</li> <li>- Patient ayant présenté au moins six manifestations paroxystiques lors des 3 derniers mois avant le début de l'étude ;</li> <li>- Patient sans régime alimentaire spécifique ;</li> <li>- Patient ayant signé le consentement éclairé si patient majeur ou majeur sous curatelle ;</li> <li>- Signature du consentement éclairé par les titulaires de l'autorité parentale ou le représentant légal si patient mineur ou patient majeur sous tutelle ;</li> <li>- Affiliation à un régime de sécurité sociale.</li> </ul> <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &lt; 15 ans et 3 mois ;</li> <li>- Trouble psychiatrique concomitant majeur et non contrôlé ;</li> </ul> |   |

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

|      |  |
|------|--|
|      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient avec une affection intercurrente empêchant sa participation à l'étude, ex. VIH, diabète... ;</li> <li>- Incapacité à recevoir une information éclairée sur le protocole ;</li> <li>- Impossibilité de participer à la totalité de la durée de l'étude ;</li> <li>- Absence d'affiliation à un régime de sécurité sociale ;</li> <li>- Absence de signature du consentement ou refus du patient et/ou des titulaires de l'autorité parentale ou du représentant légal le cas échéant ;</li> <li>- Absence d'une double contraception efficace chez les femmes susceptibles de procréer (sauf chez les patientes abstinentes c.à.d. sans aucune activité sexuelle)</li> <li>- Femme enceinte, parturiente ou allaitante ;</li> <li>- Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative ;</li> <li>- Personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement ;</li> <li>- Personne sous sauvegarde de justice ;</li> <li>- Personne soumise à une période d'exclusion pour une autre recherche ;</li> <li>- Refus d'être informé(e) d'une anomalie décelée à la RMN</li> </ul> |
| 14   | Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Triheptanoïne, dose en gramme/jour = $[0.3 \times \text{AET}] / 9$ , per os  |
| 15   | Durée du traitement <sup>6</sup> : Cross-over = 3 mois, Phase d'extension = 1 an   |
| 16   | Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Aucun   |
| 17   | Critère(s) d'évaluation :  |
| 17.1 | - d'efficacité : le nombre d'évènements paroxystiques neurologiques tels que reportés par les patients et/ou parents et/ou accompagnants dans le carnet patient.   |
| 17.2 | - de sécurité : Tolérance clinique (troubles digestifs) ; suivi des métabolites plasmatiques et urinaires dérivés de la Triheptanoïne (dosage plasmatique des acylcarnitines et corps cétoniques en C5, dosage des acides organiques urinaires).   |
| 17.3 | - autre(s) : Echelle SF 36 ; Echelles d'Impression Clinique Globale d'amélioration médecin et patient.   |
| 18   | Analyses statistiques : test statistique non paramétrique apparié de Wilcoxon  |
| 19   | Résumé – conclusions de la recherche « Cross-Over »  |
| 19.1 | <p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>In an intention-to-treat analysis, triheptanoïn failed to reduce the total number of paroxysmal events (3.5 [2.1] vs 3.2 [2.1], <math>p = 0.646</math>), including motor-epileptic events (3.4 [1.9] vs 3.2 [2.0], <math>p = 0.585</math>), or the composite score (1015 [1058] vs 723.9 [767.3], <math>p = 0.059</math>). CGI-I score did not differ between triheptanoïn and placebo periods (CGI – patient: <math>p = 0.481</math>; CGI – physician: <math>p = 0.262</math>).</p>   |
| 19.2 | <p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>Triheptanoïn was well tolerated: nineteen adverse events (AE) were reported, of which 5 occurred during the washout period; fifty percent of patients reported an AE on triheptanoïn and 70% on placebo. Weight and the body mass index remained stable during the study. C5-keto acids levels measured at the end of each period were significantly higher with triheptanoïn than with placebo (3-hydroxypentanoate 34.6 <math>\mu\text{mol/L}</math>, 3-ketopentanoate 12.2 <math>\mu\text{mol/L}</math>, versus 0.2 and 0.2 <math>\mu\text{mol/L}</math>, respectively; <math>p &lt; 0.01</math>). These results reflected the proper metabolism of triheptanoïn.</p>  |
| 19.3 | <p>- Conclusion :</p> <p>Triheptanoïn does not prevent paroxysmal events in Alternating hemiplegia of childhood (Hainque et al., 2017). Our findings do not support a prominent role of a brain energy deficit in alternating hemiplegia. We show the feasibility of a randomized placebo-controlled trial in this setting. Adverse effect were similar in the treatment and placebo groups further indicating that triheptanoïn is well tolerated, even in patients with severe neurological disorders.</p> <p>Résumé – conclusions de la recherche « Extension »</p>   |
| 19.4 | <p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>At the end of this crossover study, a one year study extension was proposed to patient that reported a subjective clinical improvement without clinical deterioration observed clinically by the investigator. This extension included another washout period – "WO 2" – (mean [SD] = 15.7 [2.3] weeks) that allows patients to change their mind and a new triheptanoïn period – Trihep 2 – (mean [SD] = 37.5 [15.8] weeks). Six patients (3 female) participated to the extension.</p>   |

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.



