

These Clinical Study Results are provided for informational purposes only.

This lay summary is a brief summary of the main results from a clinical study. The study listed may include approved and non-approved uses, formulations or treatment regimens. It is not intended to promote any product or indication and is not intended to replace the advice of a health care professional. The results reported in any single clinical trial may not reflect the results obtained across the full clinical development program. Only a physician can determine if a specific product is the appropriate treatment for a particular patient. If you have questions, please consult a health care professional. Before prescribing any product, healthcare professionals should consult the regional approved product labeling for indications and proper use of the product.

Table of Contents

1. UX003-CL301 Results Summary (English).....	03
2. UX003-CL301 Results Summary (Portuguese, Brazil).....	15
3. UX003-CL301 Results Summary (Portuguese, Portugal)...	27
4. UX003-CL301 Results Summary (Spanish, Mexico).....	39
5. UX003-CL301 Results Summary (Spanish, Spain)	51

Study Sponsor: Ultragenyx

Treatment Studied: Vestronidase alfa (UX003)

Study Purpose: This study was done to learn if vestronidase alfa worked and to understand its safety in people with mucopolysaccharidosis VII

Protocol Number: UX003-CL301

Thank you!

Participants in clinical studies belong to a large community of people who take part in clinical research around the world. By participating in this study, the patients helped the researchers learn more about using vestronidase alfa for people with mucopolysaccharidosis VII, also called MPS VII or Sly syndrome. Vestronidase alfa is also known as UX003.

Thank you to the patients, parents, and caregivers who took part in the clinical study for vestronidase alfa. Ultragenyx, the sponsor of this study, is grateful to those who participated and believes it is important to share the results with the patients. An independent non-profit organization called CISCRP helped prepare this summary of the study results.

Why was the study needed?

In people with MPS VII, an enzyme called beta-glucuronidase is either missing or not working properly. Beta-glucuronidase is also known as GUS. The body needs this enzyme to help break down specific sugars called GAGs, or glycosaminoglycans. People with MPS VII have extra amounts of GAGs in their body. This affects bones, tissues and organs, including the lungs, heart, liver, and spleen. People with MPS VII can have problems with their growth and movement, as well as their ability to think and function. People with MPS VII can also have multiple organs stop working properly over time.

Vestronidase alfa is thought to work by acting like the GUS enzyme. In this study, the researchers studied if vestronidase alfa would decrease the amount of GAGs in the body. The researchers also wanted to find out how vestronidase alfa affected the patients' MPS VII symptoms and if they had any side effects during the study. Side effects are unwanted or unexpected experiences that patients may have during the study that the doctors think might be related to the study treatment.

Once this study ended, patients could choose to continue getting vestronidase alfa in another study called UX003-CL202. This summary also includes information about UX003-CL202.



Who was in this study?

- This study included children, teenagers, and young adults with MPS VII.
- Everyone in the study was 8 to 25 years old when they joined the study.
- There were 12 patients in the study from 4 sites in the United States.



How long did this study take?

- The patients were in the study for about 1 year.
- The study started in December 2014 and ended in May 2016.
- At the end of this study, some of the patients chose to keep getting vestronidase alfa in another study called UX003-CL202.



What treatment was studied?

- The patients got vestronidase alfa or a placebo through a needle put into a vein in the arm, also called an IV.

A placebo looks like the study drug but has no medicine in it.



What were some of the questions the study wanted to answer?

- Did vestronidase alfa reduce the level of GAGs in the body?
- How did vestronidase alfa affect different parts of the body?
- How did vestronidase alfa affect the body overall?
- What side effects happened during the study?

What happened during the study?

This was a “blind-start” study. This means that all of the patients got the same dose of vestronidase alfa, but they started taking it at different times. Some patients got the placebo before getting vestronidase alfa. A placebo looks like the study drug but has no medicine in it. None of the patients or doctors knew when the patients started getting vestronidase alfa.

Before the patients got any study treatment, the doctors did some tests to make sure the patients could join the study. These tests were done during a 4 week period of time. The doctors:

- did a physical exam and asked what medicines the patients were taking
- checked the patients’ growth, their ability to move, and how far they could walk
- checked the patients’ eyes, muscles, and lungs
- took pictures of each patient’s heart using an echocardiogram, also known as an echo
- took pictures of each patient’s liver and spleen using magnetic resonance imaging, also known as an MRI
- checked the levels of GAGs in the patients’ blood and urine

The doctors also did these tests and measurements at the patients’ scheduled visits throughout the study, and after the patients got their last dose of vestronidase alfa.

During the study, there were 4 treatment groups:

- **Group A:** 3 patients got vestronidase alfa once every 2 weeks for a total of 48 weeks.
- **Group B:** 3 patients got the placebo once every 2 weeks for the first 8 weeks. Then, the patients got vestronidase alfa once every 2 weeks for the next 40 weeks.
- **Group C:** 3 patients got the placebo once every 2 weeks for the first 16 weeks. Then, the patients got vestronidase alfa once every 2 weeks for the next 32 weeks.
- **Group D:** 3 patients got the placebo once every 2 weeks for the first 24 weeks. Then, the patients got vestronidase alfa once every 2 weeks for the next 24 weeks.

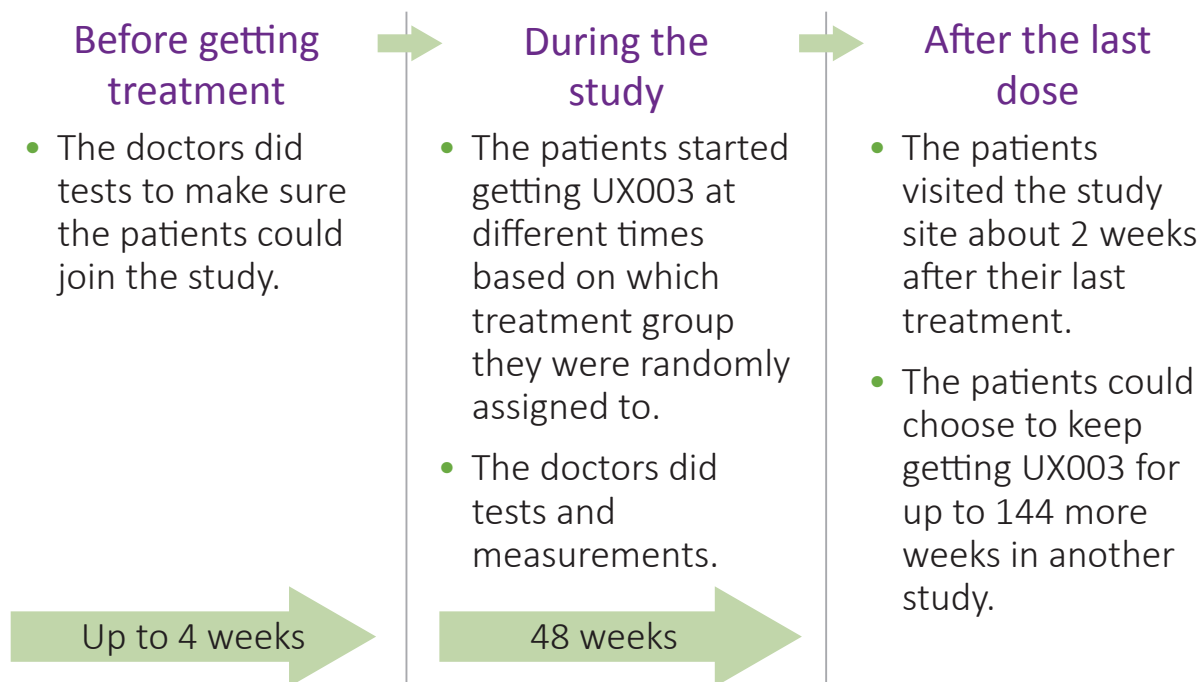
A computer program was used to randomly assign the group that each patient joined. This helped make sure the groups were chosen fairly and comparing the results of the treatments was as accurate as possible. Doses of vestronidase alfa were measured in milligrams per kilogram of body weight, also known as mg/kg. Each dose of vestronidase alfa was 4 mg/kg. This meant that the amount of the drug each patient got depended on their weight.

After the patients stopped getting vestronidase alfa, they visited the study site about 2 weeks later. During this visit, the doctors did the same tests that were done throughout the study and checked each patient's health.

If the patients wanted to continue vestronidase alfa treatment after finishing this study, they could join the UX003-CL202 study where they could get vestronidase alfa for up to 144 more weeks.

The chart below shows what happened during the study:

What happened during the study



What were the results of the study?

This is a summary of the main results from study UX003-CL301. The individual results of each patient might be different and are not in this summary. If you or the child in your care participated in this study and have questions about individual results, please contact the doctor or staff at the study site.

There were 4 treatment groups in this study, but the study was not designed to compare these groups. The reason for the different groups was to make sure that the patients and doctors did not know when each patient started getting vestronidase alfa. So, the results below do not compare the different groups.

Did vestronidase alfa reduce the level of GAGs in the body?

Yes. Overall, the researchers found that the level of GAGs in the body was lower after the patients got vestronidase alfa for 24 weeks.

To answer this question, the doctors measured the amount of GAGs in the patients' urine. They measured this amount both before treatment and after each patient had been getting vestronidase alfa for 24 weeks. A decrease of GAGs in the urine would mean that vestronidase alfa was helping to break down and reduce GAG levels in the body.

Overall, the researchers found that the amount of GAGs in the patients' urine decreased by an average of 64.8% after they got vestronidase alfa for 24 weeks.

For the patients who continued vestronidase alfa treatment in the later UX003-CL202 study, the researchers found a similar decrease in the amount of GAGs in the patients' urine.

It is important to know that this study was designed to answer if vestronidase alfa treatment reduced the level of GAGs in the body. The questions and results listed below were not the main purpose of the study, but the researchers believe they may be interesting to the patients and their caregivers.

How did vestronidase alfa affect different parts of the body?

Because MPS VII affects so many parts of the body, the symptoms and the severity of the disease can be very different from patient to patient. So, the researchers did tests to measure different parts of the body that are affected by MPS VII. They did these tests before treatment and after each patient got vestronidase alfa for 24 weeks. The researchers measured how well the patients could:

- use their lungs
- walk in 6 minutes
- move their shoulders
- see on an eye chart
- use their body to make both large and small movements

On average, the researchers found that after getting vestronidase alfa for 24 weeks:

- The researchers could not fully test if vestronidase alfa changed how well the patients could use their lungs. This is because most of the patients were too young or had trouble understanding how to do these tests properly.
- The distances the patients could walk in 6 minutes increased by an average of 20.8 meters, or about 68.2 feet.
- The patients could read about 1 more line on an eye chart.
- There was little to no change in how much the patients could move their shoulders or make both large and small movements.

For the patients who continued vestronidase alfa treatment in the later UX003-CL202 study, similar results were seen.

How did vestronidase alfa affect the body overall?

The researchers also wanted to know how the patients' bodies were affected as a whole. Using the same measurements as above, the researchers used 2 methods that gave the patients a total score:

- The multi-domain responder index, also known as the MDRI
- The individualized clinical response, also known as the ICR

MDRI

In this method, the patients got a score for each measurement. If the score reached a certain level that meant improvement, then the patients got a +1. If the score reached a certain level that meant a worsening, then the patients got a -1. If there was no change, then the patients got a 0. Then, the researchers added up each test score to give each patient a total score.

Overall, the researchers found that, after patients got vestronidase alfa for 24 weeks:

- There were more positive scores than negative scores.
- The average total score was +0.5.

ICR

For this method, before treatment, the doctors asked each patient or their caregiver about the MPS VII symptom that most affected their daily lives. The researchers then studied whether this symptom affected the patient's daily life any less after getting vestronidase alfa for 24 weeks.

Overall, the researchers found that, after patients got vestronidase alfa for 24 weeks:

- 25% of the patients had their daily life affected less by the symptom that gave them the most trouble before getting vestronidase alfa. This was 3 out of the 12 patients.
- All 3 of these patients were most affected by difficulty walking before they got vestronidase alfa and had less difficulty walking after 24 weeks of getting vestronidase alfa. This was tested with how far the patients could walk in 6 minutes.

For the patients who continued vestronidase alfa treatment in the later UX003-CL202 study, the patients showed similar results on both the MDRI and ICR tests.

What side effects happened during the study?

A side effect is an unwanted or unexpected experience that occurs after taking the study treatment. Side effects may or may not be related to the study treatment, to other drugs taken while in the study, to the patients' medical history, or to any of the tests performed in the study.

A lot of research is needed to know whether a treatment causes a side effect. This section is a summary of the side effects that happened during the study that the doctors thought might be related to vestronidase alfa. A side effect is considered "serious" when it causes death or is life-threatening, causes a birth defect or disability, or requires hospital care.

How many patients had serious side effects?

There was 1 out of 12 patients in the study who had a serious side effect. This patient had a sudden allergic reaction.

How many patients had non-serious side effects?

In this study, more patients had non-serious side effects while getting vestronidase alfa compared to the placebo:

- 58.3% of the patients had non-serious side effects while getting vestronidase alfa. This was 7 out of 12 patients.
- 33.3% of the patients who got the placebo had non-serious side effects while getting the placebo. This was 3 out of 9 patients.

None of the patients died due to side effects during this study. None of the patients stopped taking the study treatment because of any side effects.

What side effects did the patients have?

The most common side effect in this study was having an allergic reaction. This happened in 16.7% of the patients. This was 2 out of 12 patients. One of the allergic reactions was considered serious while the other was not.

The table below shows all the side effects that happened in this study.

Side effects in this study		
	Placebo (9 patients)	Vestronidase alfa (12 patients)
Allergic reaction	0.0% (0)	16.7% (2)
Accidental leaking of the drug near where the needle was put in	0.0% (0)	8.3% (1)
Bruise	0.0% (0)	8.3% (1)
Diarrhea	0.0% (0)	8.3% (1)
Having uncoordinated movements	0.0% (0)	8.3% (1)
Itching	0.0% (0)	8.3% (1)
Loss of bladder control	0.0% (0)	8.3% (1)
Rash	0.0% (0)	8.3% (1)
Swelling where the needle was put in	0.0% (0)	8.3% (1)
Swelling in the lower parts of the body	0.0% (0)	8.3% (1)
A rash that is flat and not raised from the skin	11.1% (1)	0.0% (0)
Decreased appetite	11.1% (1)	0.0% (0)
Increased body temperature	11.1% (1)	0.0% (0)

For the patients who continued vestronidase alfa treatment in the later UX003-CL202 study, the researchers found similar results when looking at the patients' side effects. In UX003-CL202, there was 1 patient who had serious side effects of hives and a tightening of the muscles that line airways in the lungs. None of the patients died or stopped treatment because of side effects during that study.

How has this study helped patients and researchers?

Overall, the researchers found that the patients had less GAGs in their bodies after getting vestronidase alfa. The researchers also found that after getting vestronidase alfa, the patients were able to more easily do some daily activities that had earlier been affected by MPS VII.

Some of the patients in this study kept getting vestronidase alfa for up to 144 weeks in study UX003-CL202. In that study, the researchers found that the patients had similar results to those shown in UX003-CL301.

The results from several studies may be needed to decide which treatments work best and are safest. The results presented here are for the UX003-CL301 and UX003-CL202 studies. Other studies may provide new information or different results. Always talk to a doctor before making any treatment changes.

Further clinical research with vestronidase alfa is ongoing.

Where can I learn more about this study?

You can find more information about the UX003-CL301 study on the websites listed below. A report of the study's results is also available on these websites:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02230566>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005638-71>

If you have questions about the results, please speak with a doctor or staff at the study site.

Official Study Title: A Randomized, Placebo-Controlled, Blind-Start, Single-Crossover Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Patients with MPS 7

National Clinical Trial number: NCT02230566

EudraCT number: 2014-005638-71

You can find more information about the UX003-CL202 study as well:

Official Study Title: A Long-Term Open-Label Treatment and Extension Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Subjects With MPS 7

National Clinical Trial number: NCT02432144

EudraCT number: 2015-001875-32

The phone number for Ultragenyx is 415-483-8800 and the email is patientadvocacy@ultragenyx.com

Thank you!

At Ultragenyx, our focus is developing medicines for people who live with rare and ultra-rare diseases. But it takes more than scientific knowledge and research to develop medications. Your involvement is essential and ensures that the research process moves forward. Thank you for your participation in this study and commitment to research.



The Center for Information & Study on Clinical Research Participation (CISCRP) is a non-profit organization focused on educating and informing the public about clinical research participation. CISCRP is not involved in recruiting participants for clinical studies, nor is it involved in conducting clinical studies.

CISCRP
One Liberty Square, Suite 1100 • Boston, MA 02109
1-877-MED-HERO • www.ciscrp.org



Ultragenyx is a biopharmaceutical company committed to bringing to patients products for the treatment of rare and ultra-rare diseases, with a focus on serious, debilitating genetic diseases.

ULTRAGENYX
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949
415-483-8800 • www.ultragenyx.com

Patrocinador do estudo: Ultragenyx

Tratamento estudado: Vestronidase alfa (UX003)

Objetivo do estudo: Este estudo foi realizado para descobrir se a vestronidase alfa funcionou e também para entender sua segurança em pessoas com mucopolissacaridose VII

Número do protocolo: UX003-CL301

Obrigado!

Os participantes de estudos clínicos fazem parte de uma grande comunidade de pessoas que participam de pesquisas clínicas no mundo inteiro. Ao tomar parte neste estudo, os participantes ajudaram os pesquisadores a aprender mais sobre o uso da vestronidase alfa em pessoas com mucopolissacaridose VII, também denominada MPS VII ou síndrome de Sly. A vestronidase alfa também é conhecida como UX003.

Agradecemos aos participantes, pais e cuidadores que participaram do estudo clínico da vestronidase alfa. A Ultragenyx, patrocinadora deste estudo, agradece a todos e acredita que é importante compartilhar os resultados com os participantes. Uma organização independente sem fins lucrativos chamada CISCRP ajudou a preparar este resumo dos resultados do estudo.

Por que este estudo foi necessário?

Em pessoas com MPS VII, uma enzima chamada beta-glucuronidase está ausente ou não funciona adequadamente. A beta-glucuronidase também é conhecida como GUS. O corpo precisa dessa enzima para ajudar a quebrar os açúcares chamados de GAGs, ou glicosaminoglicanos. As pessoas com MPS VII possuem quantidades extras de GAGs no organismo. Isso afeta ossos, tecidos e órgãos, incluindo os pulmões, coração, fígado e baço. Essas pessoas podem ter problemas relacionados ao crescimento e mobilidade, bem como com a funcionalidade e a capacidade de raciocinar. Elas também podem ter diversos órgãos deixando de funcionar adequadamente ao longo do tempo.

A vestronidase alfa foi concebida para agir como a enzima GUS. Neste estudo, os pesquisadores estudaram se a vestronidase alfa poderia diminuir a quantidade de GAGs no corpo. Os pesquisadores também queriam descobrir como a vestronidase alfa afetaria os sintomas da MPS VII nos participantes e se eles apresentariam algum efeito colateral durante o estudo. Efeitos colaterais são experiências indesejadas ou inesperadas que os participantes podem vivenciar durante o estudo, e que os médicos julguem estar relacionadas ao tratamento do estudo.

Ao final do estudo, os participantes poderiam optar por continuar recebendo a vestronidase alfa em outro estudo, chamado UX003-CL202. Este resumo também inclui informações sobre o estudo UX003-CL202.



Quem participou deste estudo?

- Este estudo incluiu crianças, adolescentes e adultos jovens com MPS VII.
- Todos os participantes tinham entre 8 e 25 anos quando ingressaram no estudo.
- Havia 12 participantes no estudo em quatro centros nos Estados Unidos.



Quanto tempo demorou este estudo?

- O estudo durou cerca de 1 ano.
- Ele começou em dezembro de 2014 e terminou em maio de 2016.
- No final deste estudo, alguns participantes optaram por continuar recebendo a vestronidase alfa em outro estudo, chamado UX003-CL202.



Qual tratamento foi investigado?

- Os participantes receberam vestronidase alfa ou placebo por meio de uma agulha colocada na veia do braço, também chamada de intravenosa.

O placebo se parece com o medicamento do estudo, mas não contém qualquer medicação.



Quais perguntas o estudo clínico pretendia responder?

- A vestronidase alfa reduziu o nível de GAGs no corpo?
- Como a vestronidase alfa afetou diferentes partes do corpo?
- De modo geral, como a vestronidase alfa afetou o corpo?
- Quais efeitos colaterais ocorreram durante o estudo?

O que aconteceu durante o estudo?

Este foi um estudo de “início em caráter cego”. Isso significa que todos os participantes receberam a mesma dose de vestronidase alfa, mas começaram efetivamente a tomá-la em momentos diferentes. Alguns participantes receberam o placebo antes do vestronidase alfa. O placebo se parece com o medicamento do estudo, mas não contém qualquer medicação. Nenhum médico ou participante soube quando a vestronidase alfa começou a ser administrada.

Antes de iniciar qualquer tratamento do estudo, os médicos conduziram testes nos participantes para garantir que eles pudessem participar do estudo. Estes testes foram realizados durante um período de quatro semanas. Os médicos:

- efetuaram exames físicos e perguntaram quais medicamentos os participantes estavam tomando
- verificaram o crescimento dos participantes, sua capacidade de se movimentar e até que ponto podiam andar
- verificaram os olhos, músculos e pulmões dos participantes
- obtiveram imagens do coração de cada participante por meio de um ecocardiograma, também conhecido como eco
- obtiveram imagens do fígado e do baço de cada participante por ressonância magnética, também conhecida como RNM
- verificaram os níveis de GAGs no sangue e na urina dos participantes

Os médicos também realizaram testes e medições nas visitas dos participantes agendadas ao longo do estudo e após a administração da última dose de vestronidase alfa.

Os participantes foram distribuídos em quatro grupos de tratamento:

- **Grupo A:** Três participantes receberam vestronidase alfa uma vez a cada duas semanas, durante um total de 48 semanas.
- **Grupo B:** Três participantes receberam o placebo uma vez a cada duas semanas nas primeiras oito semanas. Em seguida, os participantes receberam vestronidase alfa uma vez a cada duas semanas nas 40 semanas subsequentes.
- **Grupo C:** Três participantes receberam o placebo uma vez a cada duas semanas nas primeiras 16 semanas. Em seguida, os participantes receberam vestronidase alfa uma vez a cada duas semanas nas 32 semanas subsequentes.
- **Grupo D:** Três participantes receberam o placebo uma vez a cada duas semanas nas primeiras 24 semanas. Em seguida, os participantes receberam vestronidase alfa uma vez a cada duas semanas nas 24 semanas subsequentes.

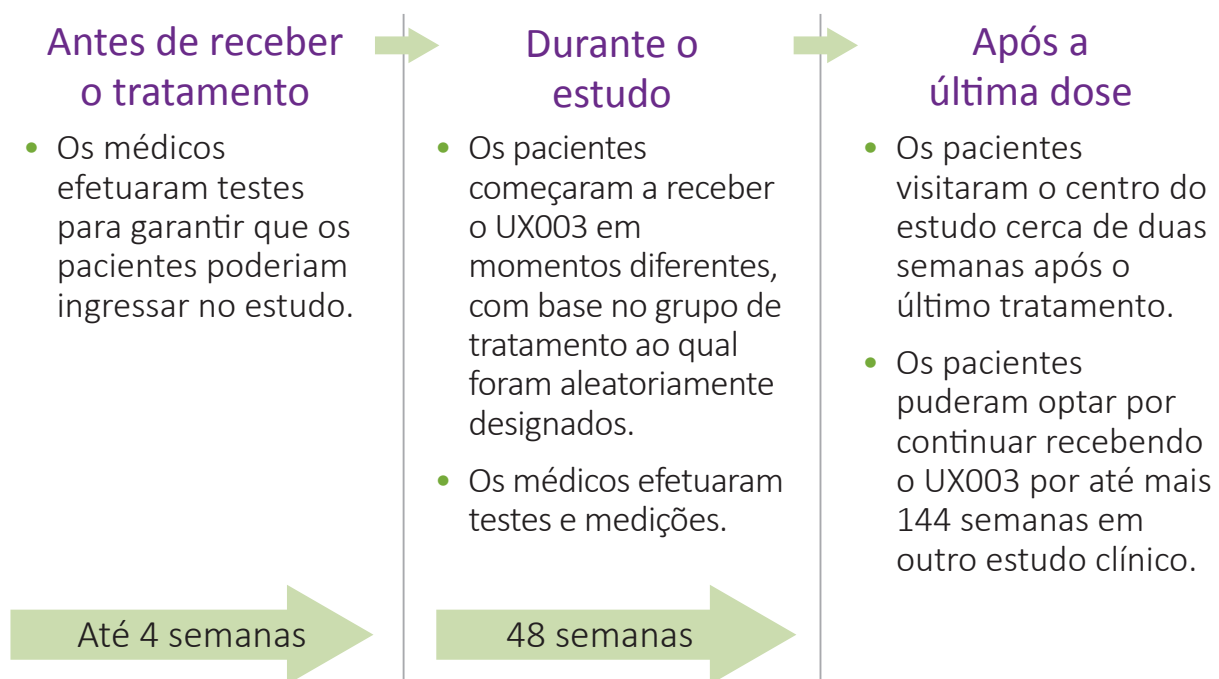
Foi utilizado um programa de computador para designar aleatoriamente os participantes aos grupos. Isso garantiu que a designação dos participantes nos grupos fosse realizada de maneira justa, além de permitir a comparação mais precisa possível dos resultados dos tratamentos. As doses de vestronidase alfa foram medidas em miligramas por quilograma de peso corporal, também conhecido como mg/kg. Todas as doses de vestronidase alfa foram iguais, ou seja, 4 mg/kg. Isso significa que a quantidade de medicamento que cada participante recebeu era proporcional ao seu peso.

Os participantes visitaram o centro do estudo cerca de duas semanas depois de parar de receber a vestronidase alfa. Durante essa visita, os médicos conduziram os mesmos testes realizados ao longo do estudo e verificaram a saúde de cada participante.

Se os participantes desejassem continuar o tratamento com vestronidase alfa após o término deste estudo, eles tinham a opção de ingressar no estudo UX003-CL202, no qual poderiam receber vestronidase alfa por até 144 semanas a mais.

O gráfico abaixo mostra o que aconteceu durante o estudo:

O que aconteceu durante o estudo clínico



Quais foram os resultados do estudo?

Este é um resumo dos principais resultados do estudo UX003-CL301. Os resultados individuais de cada participante podem ser diferentes e não são apresentados neste resumo. Se você ou a criança sob seus cuidados participou deste estudo e tiver perguntas sobre seus resultados individuais, entre em contato com o médico ou a equipe do centro do estudo.

Apesar de existirem quatro grupos de tratamento, este estudo não foi desenvolvido para efetuar uma comparação entre eles. O motivo da criação de grupos diferentes foi garantir que tanto os participantes quanto os médicos não soubessem quando começava a administração da vestronidase alfa. Portanto, os resultados abaixo não são comparativos entre os diferentes grupos.

O vestronidase alfa reduziu o nível de GAGs no corpo?

Sim. De modo geral, os pesquisadores descobriram que o nível de GAGs no corpo era mais baixo após os participantes receberem vestronidase alfa por 24 semanas.

Para responder a essa pergunta, os médicos mediram a quantidade de GAGs na urina dos participantes. Eles mediram essa quantidade antes do tratamento e após cada participante receber vestronidase alfa por 24 semanas. Uma diminuição de GAGs na urina significava que a vestronidase alfa estava ajudando a quebrar e reduzir os níveis de GAG no corpo.

Em geral, os pesquisadores descobriram que a quantidade de GAGs na urina dos participantes diminuiu em média 64,8% depois que estes receberam vestronidase alfa por 24 semanas.

Para os participantes que continuaram o tratamento com vestronidase alfa no estudo UX003-CL202, os pesquisadores descobriram uma diminuição semelhante na quantidade de GAGs na urina.

Vale ressaltar que este estudo foi desenvolvido para responder se o tratamento com vestronidase alfa reduzia os níveis de GAGs no corpo. As perguntas e os resultados a seguir não fizeram parte do objetivo principal do estudo, mas os pesquisadores os julgaram interessantes para o conhecimento dos participantes e seus cuidadores.

Como a vestronidase alfa afetou diferentes partes do corpo?

Como a MPS VII afeta muitas partes do corpo, os sintomas e a gravidade da doença podem ser muito diferentes para cada participante. Portanto, os pesquisadores fizeram testes para medir as diferentes partes do corpo afetadas pela MPS VII. Esses testes foram realizados antes do tratamento e após cada participante receber vestronidase alfa por 24 semanas. Os pesquisadores avaliaram em que medida os participantes conseguiam:

- usar seus pulmões
- caminhar durante seis minutos
- mover seus ombros
- enxergar através de uma tabela de avaliação ocular
- usar o corpo para fazer movimentos amplos e pequenos

Na média, os pesquisadores descobriram que, após receber vestronidase alfa por 24 semanas:

- Os pesquisadores não puderam testar plenamente se o vestronidase alfa mudou a capacidade de uso dos pulmões pelos participantes. Isso ocorreu porque a maioria dos participantes era muito jovem ou teve problemas para entender como efetuar os testes corretamente.
- As distâncias que os participantes conseguiam percorrer em seis minutos aumentou em média 20,8 metros.
- Os participantes conseguiram ler cerca de uma linha a mais em uma tabela de avaliação ocular.
- Houve pouca ou nenhuma alteração no quanto os participantes moviam os ombros ou faziam movimentos amplos e pequenos.

Para os participantes que continuaram o tratamento com vestronidase alfa no estudo UX003-CL202, foram observados resultados similares.

De modo geral, como a vestronidase alfa afetou o corpo?

Os pesquisadores também queriam saber como os participantes foram afetados de maneira geral. Mantendo as mesmas medições acima, os pesquisadores utilizaram dois métodos que deram aos participantes uma pontuação total:

- O índice de resposta em domínios múltiplos, também conhecido como MDRI (Multi-Domain Responder Index)
- A resposta clínica individualizada, também conhecida como ICR (Individualized Clinical Response)

MDRI

Nesse método, os participantes obtiveram uma pontuação para cada medição. Se a pontuação atingisse um determinado nível que significava melhora, os participantes recebiam +1. Se a pontuação atingisse um determinado nível que significava uma piora, os participantes recebiam -1. Se não houvesse alteração, os participantes recebiam 0. Em seguida, os pesquisadores somavam a pontuação de cada teste para dar a cada participante uma pontuação total.

No geral, os pesquisadores descobriram que, após receberem vestronidase alfa por 24 semanas:

- Ocorreram mais pontuações positivas que negativas.
- A pontuação média total foi de +0,5.

ICR

Para este método, antes do tratamento os médicos perguntavam a cada participante ou cuidador sobre o sintoma da MPS VII que mais afetava sua vida diária. Em seguida os pesquisadores avaliavam se o sintoma afetava menos a vida diária do participante após ele receber a vestronidase alfa por 24 semanas.

De modo geral, os pesquisadores descobriram que, após receberem vestronidase alfa por 24 semanas:

- 25% dos participantes tiveram sua vida diária menos afetada pelo sintoma que lhes causava mais problemas antes de receber o vestronidase alfa. Isso correspondeu a 3 de 12 participantes.
- Esses três participantes eram mais afetados pela dificuldade de caminhar antes de receberem o tratamento e tiveram essa dificuldade reduzida após 24 semanas de uso da vestronidase alfa. Isso foi verificado pela distância que os participantes conseguiam percorrer em 6 minutos.

Os participantes que continuaram o tratamento com vestronidase alfa no estudo UX003-CL202 apresentaram resultados semelhantes nos testes de MDRI e ICR.

Quais efeitos colaterais ocorreram durante o estudo?

Um efeito colateral é uma experiência indesejada ou inesperada que ocorre após receber o tratamento do estudo. Os efeitos colaterais podem ou não estar relacionados ao tratamento do estudo, a outros medicamentos tomados durante o estudo, ao histórico médico dos participantes ou a qualquer um dos testes realizados durante o estudo.

É necessária muita pesquisa para saber se um tratamento causa um efeito colateral. Esta seção é um resumo dos efeitos colaterais que ocorreram durante o estudo que os médicos julgaram ter uma possível relação com a vestronidase alfa. Um efeito colateral é considerado “grave” quando causa morte ou risco à vida, incapacidade ou defeito de nascença, ou exige cuidados hospitalares.

Quantos participantes tiveram efeitos colaterais graves?

Um em cada 12 participantes do estudo apresentou um efeito colateral grave. Este participante teve uma reação alérgica repentina.

Quantos participantes tiveram efeitos colaterais não graves?

Neste estudo, mais participantes apresentaram efeitos colaterais não graves ao receber vestronidase alfa quando comparados aos que receberam placebo:

- 58,3% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais não graves ao receber vestronidase alfa. Isso correspondeu a 7 de 12 participantes.
- 33,3% dos participantes apresentaram efeitos colaterais não graves ao receber o placebo. Isso correspondeu a 3 de 9 participantes.

Nenhum dos participantes faleceu devido a efeitos colaterais durante este estudo. Nenhum dos participantes interrompeu o tratamento do estudo devido a efeitos colaterais.

Quais efeitos colaterais os participantes sentiram?

O efeito colateral mais comum neste estudo foi de reação alérgica. Isso ocorreu em 16,7% dos participantes. Isso correspondeu a 2 de 12 participantes. Uma das reações alérgicas foi considerada grave, enquanto a outra não.

A tabela abaixo apresenta todos os efeitos colaterais que ocorreram neste estudo.

Efeitos colaterais neste estudo		
	Placebo (9 participantes)	Vestronidase alfa (12 participantes)
Reação alérgica	0,0% (0)	16,7% (2)
Vazamento acidental do medicamento próximo ao local onde a agulha foi inserida	0,0% (0)	8,3% (1)
Hematoma	0,0% (0)	8,3% (1)
Diarreia	0,0% (0)	8,3% (1)
Apresentação de movimentos descoordenados	0,0% (0)	8,3% (1)
Coceira	0,0% (0)	8,3% (1)
Perda do controle da bexiga	0,0% (0)	8,3% (1)
Erupção cutânea	0,0% (0)	8,3% (1)
Inchaço onde a agulha foi inserida	0,0% (0)	8,3% (1)
Inchaço nas partes inferiores do corpo	0,0% (0)	8,3% (1)
Erupção cutânea plana, sem alteração da textura da pele	11,1% (1)	0,0% (0)
Redução de apetite	11,1% (1)	0,0% (0)
Temperatura corporal aumentada	11,1% (1)	0,0% (0)

Os pesquisadores observaram resultados de efeitos colaterais semelhantes nos participantes que continuaram o tratamento com vestronidase alfa no estudo UX003-CL202. No UX003-CL202, um participante apresentou efeitos colaterais graves de urticária e uma retração dos músculos que revestem as vias aéreas nos pulmões. Nenhum dos participantes faleceu ou interrompeu o tratamento do estudo devido a efeitos colaterais.

Como esse estudo ajudou participantes e pesquisadores?

De modo geral, os pesquisadores constataram que os participantes apresentaram menos GAGs em seus organismos após receberem vestronidase alfa. Os pesquisadores também descobriram que, após receber vestronidase alfa, os participantes foram capazes de realizar com mais facilidade algumas atividades diárias anteriormente afetadas pela MPS VII.

Alguns dos participantes continuaram recebendo vestronidase alfa por até 144 semanas, no estudo UX003-CL202. Nesse estudo, os pesquisadores descobriram que os participantes tiveram resultados semelhantes aos demonstrados no UX003-CL301.

Podem ser necessários resultados de vários estudos para decidir quais tratamentos funcionam melhor e são mais seguros. Os resultados aqui apresentados são para os estudos UX003-CL301 e UX003-CL202. Outros estudos podem fornecer novas informações ou resultados diferentes. Sempre converse com um médico antes de efetuar qualquer alteração no tratamento.

Pesquisas clínicas adicionais com vestronidase alfa estão em andamento.

Onde posso ter mais informações sobre este estudo?

Você pode encontrar mais informações sobre o estudo UX003-CL301 nos sites listados abaixo. Também existe um relatório dos resultados do estudo disponível nesses sites:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02230566>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005638-71>

Se você tiver dúvidas sobre os resultados, converse com um médico ou com a equipe do centro do estudo.

Título oficial do estudo clínico: Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo, de início cego, cruzado simples, para avaliar a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática com UX003 rhGUS, em pacientes com MPS 7

Número do estudo clínico nacional: NCT02230566

Número EudraCT: 2014-005638-71

Você também pode encontrar mais informações sobre o estudo UX003-CL202:

Título oficial do estudo clínico: Estudo de extensão e tratamento aberto em longo prazo da terapia de reposição enzimática UX003 rhGUS em participantes com mucopolissacaridose 7 (MPS 7)

Número do estudo clínico nacional: NCT02432144

Número EudraCT: 2015-001875-32

O número de telefone Ultragenyx é 415-483-8800 e o e-mail é patientadvocacy@ultragenyx.com

Obrigado!

Na Ultragenyx, nosso foco é desenvolver medicamentos para pessoas que vivem com doenças raras e ultrarraras. Mas é necessário mais do que conhecimento científico e pesquisa para desenvolver medicamentos. Seu envolvimento é fundamental e garante que o processo de pesquisa avance. Agradecemos por sua participação neste estudo e compromisso com a pesquisa.



O Centro de Informações e Estudos sobre Participação em Pesquisas Clínicas (Center for Information & Study on Clinical Research Participation, CISCRP) é uma organização sem fins lucrativos focada em educar e informar o público sobre a participação em pesquisas clínicas. O CISCRP não está envolvido no recrutamento de participantes e nem na realização de estudos clínicos.

CISCRP
One Liberty Square, Suite 1100 • Boston, MA 02109
1-877-MED-HERO • www.ciscrp.org



A Ultragenyx é uma empresa biofarmacêutica comprometida em levar aos participantes produtos para o tratamento de doenças raras e ultrarraras, com foco em doenças genéticas graves e debilitantes.

ULTRAGENYX
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949
415-483-8800 • www.ultragenyx.com

Promotor do estudo: Ultragenyx

Tratamento estudado: Vestronidase alfa (UX003)

Objetivo do estudo: Este estudo foi realizado para saber se vestronidase alfa atuava e para compreender a respetiva segurança em pessoas com mucopolissacaridose VII

Número do protocolo: UX003-CL301

Obrigado!

Os participantes em estudos clínicos pertencem a uma grande comunidade de pessoas que participam em investigação clínica em todo o mundo. Ao participar neste estudo, os doentes ajudaram os investigadores a aprender mais sobre a utilização de vestronidase alfa em pessoas com mucopolissacaridose VII, também conhecida como MPS VII ou síndrome de Sly. A vestronidase alfa é também conhecida como UX003.

Muito obrigado aos doentes, pais e cuidadores que participaram no estudo clínico da vestronidase alfa. A Ultragenyx, o promotor deste estudo, está agradecida aos que participaram e acredita que é importante partilhar os resultados com os doentes. Uma organização sem fins lucrativos independente chamada CISCRRP ajudou a preparar este resumo dos resultados do estudo.

Porque é que o estudo foi necessário?

Nas pessoas com MPS VII uma enzima chamada beta-glucuronidase está em falta ou não funciona devidamente. A beta-glucuronidase também é conhecida como GUS. O organismo precisa desta enzima para ajudar a decompor açúcares conhecidos como GAG ou glicosaminoglicanos. As pessoas com MPS VII possuem quantidades adicionais de GAG no organismo. Isto afeta os ossos, tecidos e órgãos, incluindo os pulmões, coração, fígado e baço. As pessoas com MPS VII podem ter problemas de crescimento e movimento, bem como de raciocínio e de funcionamento. As pessoas com MPS VII também podem ter vários órgãos que deixam de funcionar adequadamente ao longo do tempo.

Pensa-se que a vestronidase alfa funcione atuando como a enzima GUS. Neste estudo, os investigadores estudaram se a vestronidase alfa poderia diminuir a quantidade de GAG no organismo. Os investigadores também pretendiam saber como a vestronidase alfa afetou os sintomas de MPS VII dos doentes e se tiveram quaisquer efeitos secundários durante o estudo. Os efeitos secundários são experiências indesejáveis ou inesperadas que os doentes poderão ter durante o estudo que os médicos consideram que podem estar relacionados com o tratamento do estudo.

Uma vez terminado o estudo, os doentes poderiam optar por continuar a receber vestronidase alfa noutra estudo chamado UX003-CL202. Este resumo inclui também informações sobre o UX003-CL202.



Quem participou neste estudo?

- Este estudo incluiu crianças, adolescentes e adultos jovens com MPS VII.
- Todos os participantes do estudo tinham entre 8 e 25 anos de idade, quando entraram no estudo.
- Houve 12 doentes no estudo de 4 centros nos Estados Unidos.



Quanto tempo demorou o estudo?

- Os doentes estiveram no estudo durante cerca de 1 ano.
- O estudo começou em dezembro de 2014 e terminou em maio de 2016.
- No fim deste estudo, alguns dos doentes optaram por continuar a receber vestronidase alfa noutra estudo chamado UX003-CL202.



Que tratamento foi estudado?

- Os doentes receberam vestronidase alfa ou um placebo através de uma agulha colocada numa veia no braço, também conhecida como cateter IV.

Um placebo parece o medicamento do estudo, mas não contém nenhuma substância ativa.



Quais foram algumas das perguntas a que o estudo pretendia responder?

- A vestronidase alfa reduziu o nível de GAG no organismo?
- Como é que a vestronidase alfa afetou diferentes partes do corpo?
- Como é que a vestronidase alfa afetou o corpo de um modo geral?
- Que efeitos secundários ocorreram durante o estudo?

O que aconteceu durante o estudo?

Este foi um estudo “iniciado em ocultação”. Isto significa que todos os doentes receberam a mesma dose de vestronidase alfa, mas começaram a tomá-la em diferentes momentos. Alguns doentes receberam o placebo antes de tomarem vestronidase alfa. Um placebo parece o medicamento do estudo, mas não contém nenhuma substância ativa. Nenhum dos doentes ou médicos sabia quando os doentes começaram a receber vestronidase alfa.

Antes de os doentes receberem qualquer tratamento do estudo, os médicos realizaram alguns testes para garantir que os doentes poderiam participar no estudo. Estes testes foram realizados durante um período de 4 semanas. Os médicos:

- realizaram um exame físico e perguntaram que medicamentos os doentes estavam a tomar
- verificaram o crescimento dos doentes, a respetiva capacidade de se moverem e a distância que conseguiam caminhar
- verificaram os olhos, músculos e pulmões dos doentes
- captaram imagens do coração de cada doente utilizando um ecocardiograma, também conhecido como um ECO
- captaram imagens do fígado e do baço de cada doente utilizando ressonância magnética, também conhecida como uma RMN
- verificaram os níveis de GAG no sangue e urina dos doentes

Os médicos também realizaram estes testes e medições nas consultas agendadas dos doentes durante todo o estudo e depois de os doentes terem recebido a última dose de vestronidase alfa.

Durante o estudo, houve 4 braços de tratamento:

- **Braço A:** 3 doentes receberam vestronidase alfa uma vez a cada 2 semanas durante um total de 48 semanas.
- **Braço B:** 3 doentes receberam o placebo uma vez a cada 2 semanas durante as primeiras 8 semanas. Em seguida, os doentes receberam vestronidase alfa uma vez a cada 2 semanas nas 40 semanas seguintes.
- **Braço C:** 3 doentes receberam o placebo uma vez a cada 2 semanas durante as primeiras 16 semanas. Em seguida, os doentes receberam vestronidase alfa uma vez a cada 2 semanas nas 32 semanas seguintes.
- **Braço D:** 3 doentes receberam o placebo uma vez a cada 2 semanas durante as primeiras 24 semanas. Em seguida, os doentes receberam vestronidase alfa uma vez a cada 2 semanas nas 24 semanas seguintes.

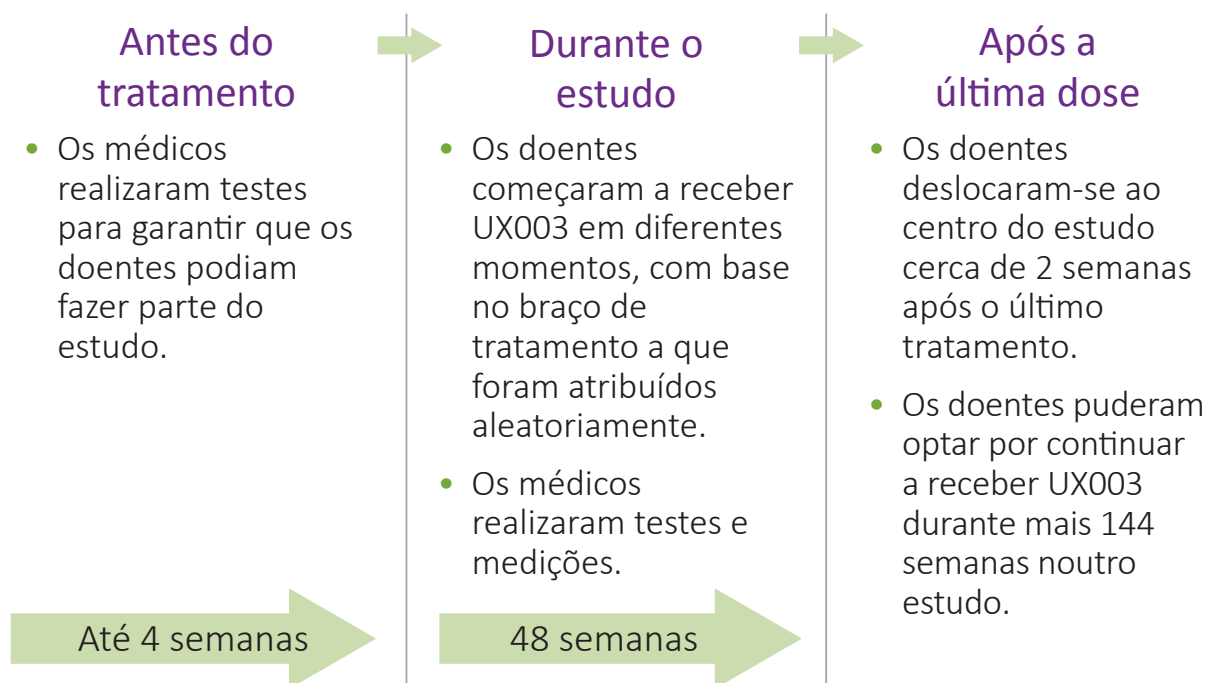
Foi utilizado um programa de computador para atribuir aleatoriamente o braço em que cada doente entrou. Isto ajudou a garantir que os braços foram escolhidos de forma justa e a comparação dos resultados dos tratamentos foi tão precisa quanto possível. As doses de vestronidase alfa foram medidas em miligramas por quilograma de peso corporal, também conhecido como mg/kg. Cada dose de vestronidase alfa foi de 4 mg/kg. Isto significou que a quantidade do medicamento que cada doente recebeu dependeu do seu peso.

Após os doentes terem parado de receber vestronidase alfa, deslocaram-se ao centro do estudo cerca de 2 semanas mais tarde. Durante esta consulta, os médicos realizaram os mesmos testes que foram realizados durante todo o estudo e verificaram a saúde de cada doente.

Se os doentes quiseram continuar o tratamento com vestronidase alfa após o fim deste estudo, puderam participar no estudo UX003-CL202 onde puderam receber vestronidase alfa durante um período adicional de até 144 semanas.

O gráfico abaixo mostra o que aconteceu durante o estudo:

O que aconteceu durante o estudo



Quais foram os resultados do estudo?

Este é um resumo dos principais resultados do estudo UX003-CL301. Os resultados individuais de cada doente podem ser diferentes e não estão neste resumo. Se você ou a criança a seu cuidado participaram neste estudo e tiverem perguntas sobre os resultados individuais, entre em contacto com o médico ou a equipa do centro do estudo.

Houve 4 braços de tratamento neste estudo, mas o estudo não foi desenhado para comparar estes braços. O motivo para os diferentes braços era garantir que os doentes e os médicos não sabiam quando cada doente começaria a receber vestronidase alfa. Portanto, os resultados abaixo não comparam os diferentes braços.

A vestronidase alfa reduziu o nível de GAG no organismo?

Sim. De modo geral, os investigadores descobriram que o nível de GAG no organismo foi inferior após os doentes terem recebido vestronidase alfa durante 24 semanas.

Para responder a esta pergunta, os médicos mediram a quantidade de GAG na urina dos doentes. Mediram esta quantidade antes do tratamento e após cada doente ter estado a tomar vestronidase alfa durante 24 semanas. Uma diminuição de GAG na urina significaria que a vestronidase alfa estava a ajudar a decompor e a reduzir os níveis de GAG no organismo.

De modo geral, os investigadores descobriram que a quantidade de GAG na urina dos doentes diminuiu em média 64,8% após terem recebido vestronidase alfa durante 24 semanas.

Para os doentes que continuaram com o tratamento com vestronidase alfa no estudo UX003-CL202 posterior, os investigadores observaram uma redução semelhante na quantidade de GAG na urina dos doentes.

É importante saber que este estudo foi desenhado para responder se o tratamento com vestronidase alfa reduziu o nível de GAG no organismo. As perguntas e resultados listados abaixo não foram a principal finalidade do estudo, mas os investigadores acreditam que pode ser interessante para os doentes e respetivos cuidadores.

Como é que a vestronidase alfa afetou diferentes partes do corpo?

Uma vez que a MPS VII afeta tantas partes do corpo, os sintomas e a gravidade da doença podem ser muito diferentes de doente para doente. Por isso, os investigadores realizaram testes para medir diferentes partes do corpo que são afetadas pela MPS VII. Realizaram estes testes antes do tratamento e após cada doente ter recebido vestronidase alfa durante 24 semanas. Os investigadores mediram quão bem os doentes conseguiam:

- usar os pulmões
- caminhar durante 6 minutos
- mover os ombros
- ver num gráfico ocular
- usar o corpo para fazer movimentos grandes e pequenos

Em média, os investigadores descobriram que após receberem vestronidase alfa por 24 semanas:

- Os investigadores não conseguiram testar na totalidade se a vestronidase alfa alterou em que medida os doentes conseguiam usar os pulmões. Isto acontece porque a maioria dos doentes era demasiado jovem ou teve dificuldade em entender como realizar estes testes de forma adequada.
- As distâncias que os doentes conseguiram caminhar em 6 minutos aumentou em média 20,8 metros, ou 68,2 pés.
- Os doentes conseguiram ler cerca de mais 1 linha num gráfico ocular.
- Houve pouca ou nenhuma alteração no quanto os doentes conseguiram mover os ombros ou fazer movimentos grandes e pequenos.

Para os doentes que continuaram com o tratamento com vestronidase alfa no estudo UX003-CL202 posterior, foram observados resultados semelhantes.

Como é que a vestronidase alfa afetou o corpo de um modo geral?

Os investigadores também queriam saber como o corpo dos doentes foi afetado enquanto um todo. Utilizando as mesmas medições como descrito acima, os investigadores utilizaram 2 métodos que atribuíram aos doentes uma pontuação total:

- O índice de doente com resposta multi-domínio, também conhecido como MDRI
- A resposta clínica individualizada, também conhecida como ICR

MDRI

Neste método, os doentes receberam uma pontuação para cada medição. Se a pontuação atingiu um determinado nível que significou melhoria, então, os doentes receberam um +1. Se a pontuação atingiu um determinado nível que significou agravamento, então, os doentes receberam um -1. Se não houve nenhuma alteração, então, os doentes receberam um 0. Em seguida, os investigadores somaram a pontuação de cada teste para dar a cada doente uma pontuação total.

De modo geral, os investigadores descobriram que, após os doentes terem recebido vestronidase alfa durante 24 semanas:

- Houve mais pontuações positivas do que negativas.
- A pontuação total média foi de +0,5.

ICR

Para este método, antes do tratamento, os médicos perguntaram a cada doente ou respetivo cuidador sobre o sintoma de MPS VII que mais afetava a sua vida diária. Os investigadores estudaram então se este sintoma afetou menos a vida diária do doente depois de receber vestronidase alfa durante 24 semanas.

De modo geral, os investigadores descobriram que, após os doentes terem recebido vestronidase alfa durante 24 semanas:

- 25% dos doentes tiveram a sua vida diária menos afetada pelo sintoma que lhes causava mais problemas antes de receberem vestronidase alfa. Ou seja, 3 de 12 doentes.
- Todos os 3 desses doentes foram mais afetados pela dificuldade em caminhar antes de terem recebido vestronidase alfa e apresentaram menos dificuldade em caminhar após 24 semanas a receber vestronidase alfa. Isto foi testado com a distância que os doentes conseguiram percorrer em 6 minutos.

Para os doentes que continuaram com o tratamento com vestronidase alfa no estudo UX003-CL202 posterior, os doentes mostraram resultados semelhantes nos testes MDRI e ICR.

Que efeitos secundários ocorreram durante o estudo?

Um efeito secundário é uma experiência indesejável ou inesperada que ocorre depois de tomar o tratamento do estudo. Os efeitos secundários podem ou não estar relacionados com o tratamento do estudo, com outros medicamentos tomados enquanto estiver no estudo, com o historial clínico dos doentes ou com qualquer um dos testes realizados neste estudo.

É necessária muita investigação para saber se um tratamento causa um efeito secundário. Esta secção é um resumo dos efeitos secundários que ocorreram durante o estudo que os médicos consideraram que poderiam estar relacionados com vestronidase alfa. Um efeito secundário é considerado “grave” quando causa morte ou é potencialmente fatal, causa um defeito ou incapacidade congénitos ou exige cuidados hospitalares.

Quantos doentes apresentaram efeitos secundários graves?

Houve 1 de 12 doentes no estudo que teve um efeito secundário grave. Este doente teve uma reação alérgica súbita.

Quantos doentes tiveram efeitos secundários não graves?

Neste estudo, mais participantes tiveram efeitos secundários não graves, enquanto estavam a receber vestronidase alfa em comparação com o placebo:

- 58,3% dos doentes apresentaram efeitos secundários não graves, enquanto estavam a receber vestronidase alfa. Ou seja, 7 de 12 doentes.
- 33,3% dos doentes que receberam o placebo apresentaram efeitos secundários não graves, enquanto estavam a receber o placebo. Ou seja, 3 de 9 doentes.

Nenhum dos doentes morreu devido aos efeitos secundários durante este estudo. Nenhum dos doentes parou de tomar o tratamento do estudo por causa de algum efeito secundário.

Que efeitos secundários tiveram os doentes?

O efeito secundário mais frequente neste estudo foi ter uma reação alérgica. Isto aconteceu em 16,7% dos doentes. Ou seja, 2 de 12 doentes. Uma das reações alérgicas foi considerada grave, enquanto a outra não foi.

A tabela abaixo mostra todos os efeitos secundários que ocorreram neste estudo.

Efeitos secundários neste estudo		
	Placebo (9 doentes)	Vestronidase alfa (12 doentes)
Reação alérgica	0,0% (0)	16,7% (2)
Derrame acidental do medicamento próximo do local onde a agulha foi introduzida	0,0% (0)	8,3% (1)
Hematoma	0,0% (0)	8,3% (1)
Diarreia	0,0% (0)	8,3% (1)
Movimentos descoordenados	0,0% (0)	8,3% (1)
Comichão	0,0% (0)	8,3% (1)
Perda de controlo da bexiga	0,0% (0)	8,3% (1)
Erupção cutânea	0,0% (0)	8,3% (1)
Inchaço onde a agulha foi introduzida	0,0% (0)	8,3% (1)
Inchaço nas partes inferiores do corpo	0,0% (0)	8,3% (1)
Uma erupção cutânea em que a pele fica lisa e sem saliências	11,1% (1)	0,0% (0)
Diminuição do apetite	11,1% (1)	0,0% (0)
Aumento da temperatura corporal	11,1% (1)	0,0% (0)

Para os doentes que continuaram com o tratamento com vestronidase alfa no estudo UX003-CL202 posterior, os investigadores verificaram resultados semelhantes ao observarem os efeitos secundários nos doentes. No estudo UX003-CL202, houve 1 doente que teve efeitos secundários graves de urticária e uma contração dos músculos que revestem as vias aéreas nos pulmões. Nenhum dos doentes morreu ou parou o tratamento devido aos efeitos secundários durante esse estudo.

Como é que este estudo ajudou doentes e investigadores?

De modo geral, os investigadores verificaram que os doentes tinham menos GAG no organismo depois de receberem vestronidase alfa. Os investigadores também verificaram que, após receberem vestronidase alfa, os doentes foram capazes de realizar mais facilmente algumas atividades diárias que anteriormente tinham sido afetadas pela MPS VII.

Alguns dos doentes neste estudo continuaram a receber vestronidase alfa durante um período de até 144 semanas no estudo UX003-CL202. Nesse estudo, os investigadores verificaram que os doentes tiveram resultados semelhantes àqueles apresentados no estudo UX003-CL301.

Podem ser necessários resultados de vários estudos para decidir que tratamentos funcionam melhor e são mais seguros. Os resultados apresentados aqui são para os estudos UX003-CL301 e UX003-CL202. Outros estudos poderão fornecer novas informações ou resultados diferentes. Converse sempre com um médico antes de fazer quaisquer alterações ao tratamento.

Além disso, estão em curso ensaios clínicos adicionais com vestronidase alfa.

Onde posso saber mais sobre este estudo?

Pode encontrar mais informações sobre o estudo UX003-CL301 nos websites listados abaixo. Também está disponível um relatório dos resultados do estudo nestes websites:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02230566>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005638-71>

Se tiver perguntas sobre os resultados, converse com um médico ou com a equipa do estudo no centro do estudo.

Título oficial do estudo: Um estudo de cruzamento simples de Fase 3, aleatorizado, controlado por placebo e iniciado em ocultação, para avaliar a eficácia e segurança da terapêutica de substituição enzimática com UX003 rhGUS em doentes com mucopolissacaridose tipo 7 (MPS 7)

Número nacional do ensaio clínico: NCT02230566

Número EudraCT: 2014-005638-71

Também pode encontrar mais informações sobre o estudo UX003-CL202:

Título oficial do estudo: Estudo de extensão e tratamento aberto de longo prazo da terapia de substituição enzimática UX003 rhGUS em participantes com MPS 7

Número nacional do ensaio clínico: NCT02432144

Número EudraCT: 2015-001875-32

O número de telefone da Ultragenyx é 415-483-8800 e o e-mail é patientadvocacy@ultragenyx.com

Obrigado!

Na Ultragenyx, o nosso foco é desenvolver medicamentos para pessoas que vivem com doenças raras e ultra-raras. Mas é preciso mais do que conhecimento e investigação científicos para desenvolver medicamentos. O seu envolvimento é essencial e garante que o processo de investigação avança. Obrigado pela sua participação neste estudo e compromisso para com a investigação.



O Center for Information & Study on Clinical Research Participation (CISCRP) é uma organização sem fins lucrativos focada na educação e informação do público sobre a participação em ensaios clínicos. O CISCRP não está envolvido no recrutamento de participantes para estudos clínicos, nem na realização de estudos clínicos.

CISCRP
One Liberty Square, Suite 1100 • Boston, MA 02109
1-877-MED-HERO • www.ciscrp.org



A Ultragenyx é uma empresa biofarmacêutica empenhada em trazer aos doentes produtos para o tratamento de doenças raras e ultra-raras, com um foco em doenças genéticas graves e debilitantes.

ULTRAGENYX
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949
415-483-8800 • www.ultragenyx.com

Patrocinador del estudio: Ultragenyx

Tratamiento estudiado: Vestronidasa alfa (UX003)

Propósito del estudio: Este estudio se realizó para averiguar si la vestronidasa alfa funciona y para entender su seguridad en personas con mucopolisacaridosis VII

Número de protocolo: UX003-CL301

¡Gracias!

Los participantes de los estudios clínicos pertenecen a una gran comunidad de personas que forman parte de investigaciones clínicas en todo el mundo. Al participar en este estudio, los pacientes ayudaron a los investigadores a obtener más información sobre el uso de vestronidasa alfa en personas con mucopolisacaridosis VII, también denominada síndrome de Sly o MPS VII. La vestronidasa alfa también se conoce como UX003.

Gracias a los pacientes, padres y cuidadores que participaron en el estudio clínico con vestronidasa alfa. Ultragenyx, el patrocinador de este estudio, está agradecido con todos aquellos que han participado y considera que es importante compartir los resultados con los pacientes. Una organización independiente sin fines de lucro llamada CISCRP ayudó a preparar este resumen con los resultados del estudio.

¿Por qué se necesita este estudio?

En las personas con MPS VII, una enzima denominada beta-glucuronidasa está ausente o no funciona correctamente. La beta-glucuronidasa también se conoce como GUS. El cuerpo necesita esta enzima para ayudar a degradar determinados azúcares denominados GAG o glucosaminoglicanos. Las personas con MPS VII tienen cantidades adicionales de GAG en su cuerpo. Esto afecta los huesos, tejidos y órganos, incluidos los pulmones, el corazón, el hígado y el bazo. Las personas con MPS VII pueden tener problemas con su crecimiento y movimiento, así como con su capacidad para pensar y funcionar. A las personas con MPS VII, con el pasar del tiempo, también pueden dejar de funcionarles adecuadamente varios órganos.

Se cree que la vestronidasa alfa funciona actuando como la enzima GUS. En este estudio, los investigadores estudiaron si la vestronidasa alfa disminuiría la cantidad de GAG en el cuerpo. Los investigadores también querían averiguar cómo la vestronidasa alfa afectaba los síntomas de MPS VII de los pacientes y si estos tuvieron algún efecto secundario durante el estudio. Los efectos secundarios son experiencias no deseadas o imprevistas que los pacientes pueden tener durante el estudio, y que los médicos creen que podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio.

Una vez que este estudio finalizó, los pacientes podían optar por continuar recibiendo la vestronidasa alfa en otro estudio denominado UX003-CL202. Este resumen también incluye información sobre el estudio UX003-CL202.



¿Quién participó en este estudio?

- Este estudio incluyó a niños, adolescentes y adultos jóvenes con MPS VII.
- Todas las personas que participaron en el estudio tenían entre 8 y 25 años de edad al momento de ingresar al estudio.
- En este estudio hubo 12 pacientes en 4 centros de los Estados Unidos.



¿Cuánto duró este estudio?

- Los pacientes participaron en el estudio durante aproximadamente 1 año.
- El estudio comenzó en diciembre de 2014 y finalizó en mayo de 2016.
- Al final de este estudio, algunos de los pacientes decidieron seguir recibiendo vestronidasa alfa en otro estudio denominado UX003-CL202.



¿Qué tratamiento se estudió?

- Los pacientes recibieron vestronidasa alfa o un placebo a través de una aguja colocada en una vena del brazo, lo que también se conoce como inyección intravenosa (i.v.).

Un placebo tiene el mismo aspecto que el fármaco del estudio pero no contiene ningún medicamento.



¿Cuáles eran algunas de las preguntas que el estudio quería responder?

- ¿La vestronidasa alfa reduce el nivel de GAG en el cuerpo?
- ¿Cómo afecta la vestronidasa alfa las distintas partes del cuerpo?
- ¿Cómo afecta la vestronidasa alfa el cuerpo en general?
- ¿Qué efectos secundarios se presentaron durante el estudio?

¿Qué sucedió durante el estudio?

Este fue un estudio de “inicio ciego”. Esto significa que todos los pacientes recibieron la misma dosis de vestronidasa alfa, pero empezaron a tomarla en distintos momentos. Algunos pacientes recibieron placebo antes de recibir vestronidasa alfa. Un placebo tiene el mismo aspecto que el fármaco del estudio pero no contiene ningún medicamento. Ninguno de los pacientes ni de los médicos sabía cuándo los pacientes comenzaron a recibir vestronidasa alfa.

Antes de que los pacientes recibieran cualquier tratamiento del estudio, los médicos realizaron algunas pruebas para asegurarse de que los pacientes podían unirse al estudio. Estas pruebas se realizaron durante un período de 4 semanas. Los médicos:

- realizaron un examen físico y preguntaron qué medicinas estaban tomando los pacientes.
- revisaron el crecimiento de los pacientes, su capacidad para moverse y cuánto podían caminar.
- revisaron los ojos, músculos y pulmones de los pacientes.
- tomaron imágenes del corazón de cada paciente usando un ecocardiograma, también conocido como una “eco”.
- tomaron imágenes del hígado y bazo de cada paciente usando resonancia magnética, también conocida como “RM”.
- monitorearon los GAG en la sangre y orina de los pacientes.

Los médicos también hicieron estas pruebas y mediciones en cada una de las visitas programadas de los pacientes durante todo el estudio y después de que los pacientes recibieron su última dosis de vestronidasa alfa.

Durante el estudio, hubo 4 grupos de tratamiento:

- **Grupo A:** 3 pacientes recibieron vestronidasa alfa una vez cada 2 semanas durante un total de 48 semanas.
- **Grupo B:** 3 pacientes recibieron placebo una vez cada 2 semanas durante las primeras 8 semanas. Luego, los pacientes recibieron vestronidasa alfa una vez cada 2 semanas durante las próximas 40 semanas.
- **Grupo C:** 3 pacientes recibieron placebo una vez cada 2 semanas durante las primeras 16 semanas. Luego, los pacientes recibieron vestronidasa alfa una vez cada 2 semanas durante las próximas 32 semanas.
- **Grupo D:** 3 pacientes recibieron placebo una vez cada 2 semanas durante las primeras 24 semanas. Luego, los pacientes recibieron vestronidasa alfa una vez cada 2 semanas durante las próximas 24 semanas.

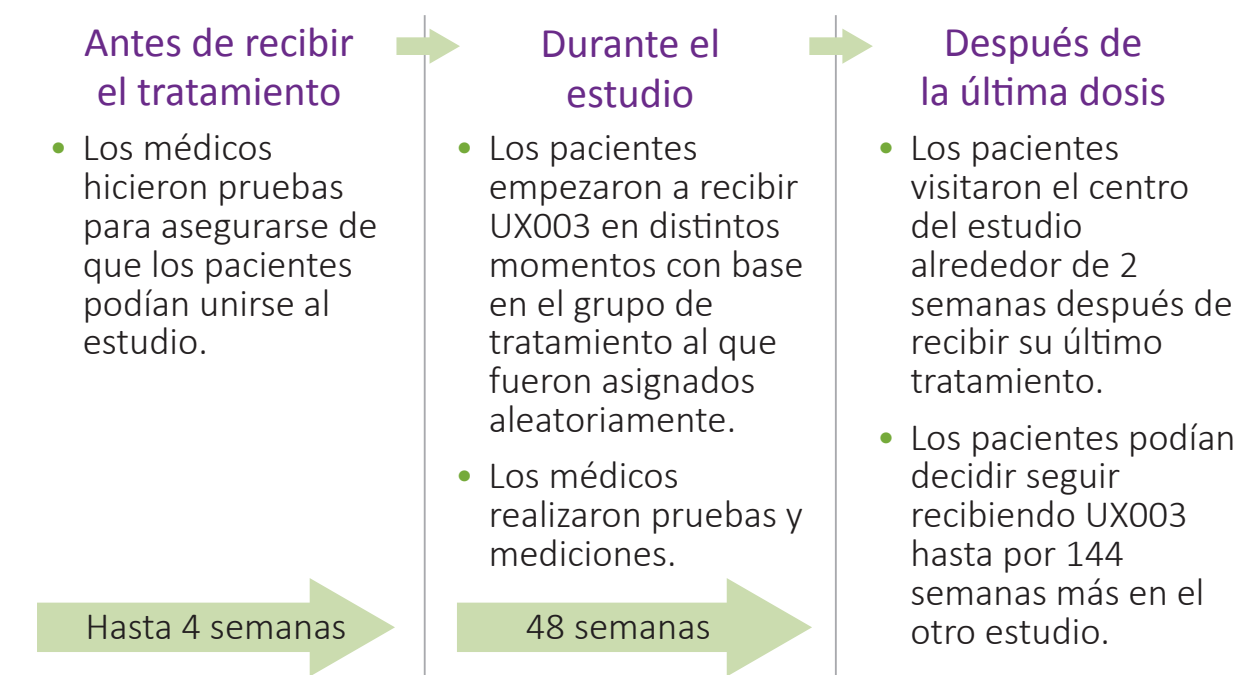
Se usó un programa informático para asignar al azar el grupo al que se unió cada paciente. Esto ayudó a garantizar que los grupos fueran elegidos de manera justa y que la comparación de los resultados de los tratamientos fuera lo más precisa posible. Las dosis de vestronidasa alfa se midieron en miligramos por kilogramo de peso corporal, también conocido como “mg/kg”. Cada dosis de vestronidasa alfa fue de 4 mg/kg. Esto significa que la cantidad de fármaco que cada paciente recibió dependía de su peso.

Después de que los pacientes dejaron de recibir vestronidasa alfa, visitaron el centro del estudio aproximadamente 2 semanas después. Durante esta visita, los médicos hicieron las mismas pruebas que se realizaron durante todo el estudio y comprobaron la salud de cada paciente.

Si los paciente querían continuar recibiendo el tratamiento con vestronidasa alfa después de finalizar este estudio, podían unirse al estudio UX003-CL202 en el que podían recibir vestronidasa alfa hasta por 144 semanas más.

La tabla a continuación muestra qué sucedió durante el estudio:

Qué pasó durante el estudio



¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Este es un resumen de los principales resultados del estudio UX003-CL301. Los resultados individuales de cada paciente podrían ser diferentes y no se incluyen en este resumen. Si usted o el niño a su cuidado participaron en este estudio y tienen preguntas acerca de los resultados individuales, comuníquense con el médico o el personal en el centro del estudio.

Hubo 4 grupos de tratamiento en este estudio, pero el estudio no fue diseñado para comparar estos grupos. El motivo de los diferentes grupos fue para asegurarse de que los pacientes y los médicos no supieran cuándo cada paciente comenzó a recibir vestronidasa alfa. Por lo tanto, los resultados a continuación no comparan los diferentes grupos.

¿La vestronidasa alfa reduce el nivel de GAG en el cuerpo?

Sí, en general, los investigadores observaron que el nivel de GAG en el cuerpo fue menor después de que los pacientes recibieron vestronidasa alfa durante 24 semanas.

Para responder esta pregunta, los médicos midieron la cantidad de GAG en la orina de los pacientes. Midieron esta cantidad antes de que los pacientes recibieran el tratamiento y después de que cada paciente había estado recibiendo la vestronidasa alfa durante 24 semanas. Una disminución de GAG en la orina significaría que la vestronidasa alfa estaba ayudando a descomponer y reducir los niveles de GAG en el cuerpo.

En general, los investigadores observaron que la cantidad de GAG en la orina de los pacientes disminuyó en un promedio de 64.8 % después de que recibieron vestronidasa alfa durante 24 semanas.

En el caso de los pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio UX003-CL202 posterior, los investigadores observaron una disminución similar en la cantidad de GAG en la orina de los pacientes.

Es importante que sepa que este estudio fue diseñado para responder a la pregunta de si el tratamiento con vestronidasa alfa reducía el nivel de GAG en el cuerpo. Las preguntas y los resultados enumerados a continuación no fueron el propósito principal del estudio, pero los investigadores creen que pueden ser interesantes para los pacientes y sus cuidadores.

¿Cómo afectó la vestronidasa alfa distintas partes del cuerpo?

Debido a que la MPS VII afecta tantas partes del cuerpo, los síntomas y la gravedad de la enfermedad pueden ser muy diferentes de un paciente a otro. Por lo tanto, los investigadores hicieron análisis para medir distintas partes del cuerpo que se ven afectadas por la MPS VII. Realizaron estas pruebas antes del tratamiento y después de que cada paciente recibiera vestronidasa alfa durante 24 semanas. Los investigadores midieron qué tan bien los pacientes podían:

- usar sus pulmones.
- caminar 6 minutos.
- mover sus hombros.
- ver una tabla optométrica.
- usar su cuerpo para hacer movimientos grandes y pequeños.

En promedio, los investigadores observaron que después de recibir vestronidasa alfa durante 24 semanas:

- Los investigadores no pudieron probar por completo si la vestronidasa alfa cambió qué tan bien los pacientes podían usar sus pulmones. Esto se debe a que la mayoría de los pacientes eran demasiado jóvenes o tenían problemas para comprender cómo hacer estas pruebas de manera adecuada.
- Las distancias que los pacientes podían caminar en 6 minutos aumentaron en un promedio de 20.8 metros, o alrededor de 68.2 pies.
- Los pacientes podían leer alrededor de 1 línea más en una tabla optométrica.
- Se observó poco o ningún cambio en la medida en que los pacientes podían mover los hombros o hacer movimientos grandes y pequeños.

Para los pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio UX003-CL202 posterior, se observaron resultados similares.

¿Cómo afecta la vestronidasa alfa el cuerpo en general?

Los investigadores también querían saber cómo el cuerpo de los pacientes se veía afectado en su conjunto. Usando las mismas mediciones que las anteriores, los investigadores usaron 2 métodos que les dieron a los pacientes una calificación total:

- El índice de dominios múltiples de personas que responden al tratamiento, también conocido como “MDRI” (multi-domain responder index).
- La respuesta clínica individualizada, también conocida como “ICR” (individualized clinical response).

MDRI

En este método, los pacientes recibieron un puntaje para cada medición. Si el puntaje alcanzaba un cierto nivel que significaba una mejoría, entonces los pacientes recibían un puntaje de +1. Si el puntaje alcanzaba un cierto nivel que significaba empeoramiento, entonces los pacientes recibían un puntaje de -1. Si no se observaba ningún cambio, entonces los pacientes recibían un puntaje de 0. Luego, los investigadores sumaron la calificación de cada prueba para darle a cada paciente un puntaje total.

En general, los investigadores observaron que después de que los pacientes recibieron vestronidasa alfa durante 24 semanas:

- hubo más calificaciones positivas que negativas.
- la calificación total promedio fue de +0.5.

ICR

Para este método, antes del tratamiento, los médicos le preguntaron a cada paciente o a su cuidador sobre el síntoma de la MPS VII que más afectaba su vida diaria. Luego, los investigadores estudiaron si este síntoma que afectaba la vida diaria del paciente disminuía después de recibir la vestronidasa alfa durante 24 semanas.

En general, los investigadores observaron que después de que los pacientes recibieron vestronidasa alfa durante 24 semanas:

- 25 % de los pacientes vieron su vida diaria menos afectada por el síntoma que les daba más problemas antes de recibir la vestronidasa alfa. Esto ocurrió en 3 de los 12 pacientes.
- En estos 3 pacientes la dificultad para caminar era lo que más los afectaba antes de recibir la vestronidasa alfa, y después de 24 semanas de recibir el tratamiento, tuvieron menos dificultad para caminar. Esto se evaluó con qué distancia podían recorrer caminando los pacientes en 6 minutos.

Para los pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio UX003-CL202 realizado posteriormente, se observaron resultados similares en el MDRI e ICR.

¿Qué efectos secundarios se presentaron durante el estudio?

Un efecto secundario es una experiencia no deseada o imprevista que se produce después de recibir el tratamiento del estudio. Los efectos secundarios pueden o no estar relacionados con el tratamiento del estudio, con otros medicamentos tomados mientras participa en el estudio, con los antecedentes médicos de los pacientes, o con cualquiera de las pruebas realizadas en el estudio.

Es necesario hacer mucha investigación para saber si un tratamiento provoca un efecto secundario. Esta sección presenta un resumen de los efectos secundarios que ocurrieron durante el estudio que los médicos consideraron que podrían estar relacionados con la vestronidasa alfa. Un efecto secundario se considera "grave" cuando provoca la muerte o es potencialmente mortal, cuando genera un defecto de nacimiento o discapacidad, o cuando requiere atención hospitalaria.

¿Cuántos pacientes tuvieron efectos secundarios graves?

1 paciente de los 12 que participaron en el estudio padeció un efecto secundario grave. Este paciente tuvo una reacción alérgica súbita.

¿Cuántos pacientes tuvieron efectos secundarios no graves?

En este estudio, más pacientes tuvieron efectos secundarios no graves mientras recibían la vestronidasa alfa en comparación con el placebo:

- 58.3 % de los pacientes tuvieron efectos secundarios no graves mientras recibían la vestronidasa alfa. Esto ocurrió en 7 de los 12 pacientes.
- 33.3 % de los pacientes que recibieron el placebo tuvieron efectos secundarios no graves mientras recibían el placebo. Esto ocurrió en 3 de 9 pacientes.

Ninguno de los pacientes murió debido a efectos secundarios durante este estudio. Ninguno de los pacientes dejó de recibir el tratamiento del estudio a causa de ningún efecto secundario.

¿Qué efectos secundarios tuvieron los pacientes?

El efecto secundario más frecuente en este estudio fue tener una reacción alérgica. Esto ocurrió en 16.7 % de los pacientes. Esto ocurrió en 2 de 12 pacientes. Una de las reacciones alérgicas se consideró grave, mientras que la otra no.

La tabla a continuación muestra todos los efectos secundarios que se presentaron en este estudio.

Efectos secundarios ocurridos en este estudio

	Placebo (9 pacientes)	Vestronidasa alfa (12 pacientes)
Reacción alérgica	0.0% (0)	16.7 % (2)
Derrame accidental del fármaco cerca del área donde se insertó la aguja	0.0% (0)	8.3% (1)
Moretón	0.0% (0)	8.3% (1)
Diarrea	0.0% (0)	8.3% (1)
Tener movimientos descoordinados	0.0% (0)	8.3% (1)
Picazón	0.0% (0)	8.3% (1)
Pérdida de control de la vejiga	0.0% (0)	8.3% (1)
Erupción cutánea	0.0% (0)	8.3% (1)
Hinchazón en el lugar donde se insertó la aguja	0.0% (0)	8.3% (1)
Hinchazón en las extremidades inferiores del cuerpo	0.0% (0)	8.3% (1)
Una erupción plana que no sobresale de la piel	11.1% (1)	0.0% (0)
Disminución del apetito	11.1% (1)	0.0% (0)
Aumento de la temperatura corporal	11.1% (1)	0.0% (0)

Para los pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio UX003-CL202 posterior, los investigadores detectaron resultados similares al observar los efectos secundarios de los pacientes. En el estudio UX003-CL202, hubo 1 paciente que tuvo efectos secundarios graves de urticaria y estrechamiento de los músculos que recubren las vías respiratorias en los pulmones. Ninguno de los pacientes murió ni dejó de recibir el tratamiento a causa de efectos secundarios ocurridos durante dicho estudio.

¿Cómo ha ayudado este estudio a los pacientes e investigadores?

En general, los investigadores observaron que los pacientes tenían menos GAG en sus cuerpos después de recibir la vestronidasa alfa. Los investigadores también observaron que después de recibir la vestronidasa alfa, los pacientes fueron capaces de realizar más fácilmente algunas actividades diarias que antes se habían visto afectadas por la MPS VII.

Algunos de los pacientes en este estudio siguieron recibiendo la vestronidasa alfa hasta por 144 semanas en el estudio UX003-CL202. En ese estudio, los investigadores observaron que los pacientes tuvieron resultados similares a los que se muestran en el estudio UX003-CL301.

Los resultados de varios estudios pueden ser necesarios para decidir qué tratamientos funcionan mejor y son los más seguros. Los resultados aquí presentados son para los estudios UX003-CL301 y UX003-CL202. Otros estudios pueden proporcionar nueva información o resultados diferentes. Siempre consulte a un médico antes de hacer cualquier cambio de tratamiento.

Hay en curso más investigaciones clínicas con la vestronidasa alfa.

¿Dónde puedo obtener más información sobre este estudio?

Se puede encontrar más información sobre el estudio UX003-CL301 en los sitios web que se enumeran a continuación. Un informe de los resultados del estudio también está disponible en estos sitios web:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02230566>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005638-71>

Si tiene preguntas acerca de los resultados, hable con un médico o con el personal del centro del estudio.

Título oficial del estudio: Estudio de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, de inicio ciego y cruzamiento único para evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia de reemplazo enzimático de rhGUS UX003 en pacientes con MPS 7

Número nacional del ensayo clínico: NCT02230566

Número de EudraCT: 2014-005638-71

También se puede encontrar más información sobre el estudio UX003-CL202:

Título oficial del estudio: Estudio de extensión y tratamiento abierto a largo plazo de la terapia de reemplazo enzimático de rhGUS UX003 en sujetos con MPS 7

Número nacional del ensayo clínico: NCT02432144

Número de EudraCT: 2015-001875-32

El número de teléfono de Ultragenyx es (+1) 415-483-8800 y la dirección de correo electrónico es patientadvocacy@ultragenyx.com

¡Gracias!

En Ultragenyx, nuestro enfoque es desarrollar medicamentos para las personas que viven con enfermedades raras y ultra raras. Sin embargo, se requiere más que conocimiento científico e investigación para desarrollar medicamentos. Su participación es esencial y garantiza que el proceso de investigación avance. ¡Gracias por su participación en este estudio y su compromiso con la investigación!



El Centro para la Información y Estudio sobre la Participación en Investigaciones Clínicas (Center for Information & Study on Clinical Research Participation, CISCRP) es una organización sin fines de lucro que se enfoca en educar e informar al público sobre la participación en investigaciones clínicas. El CISCRP no se involucra en el reclutamiento de participantes para los estudios clínicos ni en la realización de estudios clínicos.

CISCRP
One Liberty Square, Suite 1100 • Boston, MA 02109

1-877-MED-HERO • www.ciscrp.org



Ultragenyx es una compañía biofarmacéutica comprometida a brindarles a los pacientes productos para el tratamiento de enfermedades raras y ultra raras, con un enfoque en enfermedades genéticas graves y debilitantes.

ULTRAGENYX
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949
(+1) 415-483-8800 • www.ultragenyx.com

Promotor del estudio: Ultragenyx

Tratamiento estudiado: Vestronidasa alfa (UX003)

Propósito del estudio: Este estudio se llevó a cabo para averiguar la eficacia y seguridad de vestronidasa alfa en pacientes con mucopolisacaridosis VII

Número de protocolo: UX003-CL301

¡Gracias!

Los participantes en ensayos clínicos pertenecen a una gran comunidad de personas que participan en la investigación clínica en todo el mundo. Al participar en este estudio, los pacientes ayudaron a los investigadores a saber más sobre el uso de vestronidasa alfa para personas con mucopolisacaridosis VII, también llamada MPS VII o síndrome de Sly. La vestronidasa alfa también se conoce como UX003.

Gracias a los pacientes, padres y cuidadores que participaron en el estudio clínico de vestronidasa alfa. Ultragenyx, el promotor de este estudio, está agradecido a quienes participaron, y cree que es importante compartir los resultados con los pacientes. Una organización independiente sin ánimo de lucro llamada CISCRP ayudó a preparar este resumen de los resultados del estudio.

¿Por qué era necesario este estudio?

Las personas con MPSVII no tienen una enzima llamada beta-glucuronidasa, en el caso de tenerla, no funciona correctamente. La beta-glucuronidasa también se conoce como GUS. El organismo necesita esta enzima para ayudar a romper azúcares específicos denominados GAG o glucosaminoglicanos. Las personas con MPS VII tienen elevados los niveles de GAG en su cuerpo. Esto afecta a huesos, tejidos y órganos, incluidos los pulmones, el corazón, el hígado y el bazo. Las personas con MPS VII pueden tener problemas de crecimiento y movimiento, así como con capacidad de pensar y funcionar. Con el tiempo, varios órganos de las personas con MPS VII también pueden dejar de funcionar correctamente.

Se cree que la vestronidasa alfa funciona como la enzima GUS. En este estudio, los investigadores estudiaron si la vestronidasa alfa reduciría la cantidad de GAG en el organismo. Los investigadores también querían averiguar cómo la vestronidasa alfa afectaba a los síntomas de los pacientes con MPS VII y si presentaban algún efecto secundario durante el estudio. Los efectos secundarios son experiencias no deseadas o inesperadas que los pacientes pueden tener durante el estudio y que los médicos podrían pensar que están relacionados con el tratamiento del estudio.

Una vez finalizado este estudio, los pacientes podían escoger si continuaban recibiendo vestronidasa alfa en otro estudio llamado UX003-CL202. Este resumen también incluye información sobre UX003-CL202.



¿Quién estaba en este estudio?

- Este estudio incluyó a niños, adolescentes y adultos jóvenes con MPS VII.
- Todos los participantes en el estudio tenían entre 8 y 25 años de edad cuando se incorporaron al estudio.
- Hubo 12 pacientes en el estudio de 4 centros en Estados Unidos.



¿Cuánto tiempo duró este estudio?

- Los pacientes estuvieron en el estudio durante aproximadamente 1 año.
- El estudio comenzó en diciembre de 2014 y finalizó en mayo de 2016.
- Al final de este estudio, algunos de los pacientes eligieron seguir recibiendo vestronidasa alfa en otro estudio llamado UX003-CL202.



¿Qué tratamiento se estudió?

- Los pacientes recibieron vestronidasa alfa o placebo a través de una aguja colocada en una vena del brazo, también llamada vía IV.

Un placebo tiene el mismo aspecto que el fármaco del estudio, pero no contiene ningún medicamento.



¿Cuáles fueron algunas de las preguntas que el estudio quería responder?

- ¿Redució la vestronidasa alfa el nivel de GAG en el organismo?
- ¿Cómo afecta la vestronidasa alfa a diferentes partes del cuerpo?
- ¿Cómo afecta la vestronidasa alfa al organismo en general?
- ¿Qué efectos secundarios se produjeron durante el estudio?

¿Qué pasó durante el estudio?

Se trataba de un estudio de “inicio ciego”. Esto significa que todos los pacientes recibieron la misma dosis de vestronidasa alfa, pero empezaron a tomarla en diferentes momentos. Algunos pacientes recibieron placebo antes de recibir vestronidasa alfa. Un placebo tiene el mismo aspecto que el fármaco del estudio, pero no contiene ningún medicamento. Ninguno de los pacientes o médicos sabía cuándo comenzaban los pacientes a recibir vestronidasa alfa.

Antes de que los pacientes recibieran algún tratamiento del estudio, los médicos hicieron algunas pruebas para asegurarse de que los pacientes podían participar en el estudio. Estas pruebas se realizaron durante un periodo de 4 semanas. Los médicos:

- realizaron una exploración física y preguntaron qué medicamentos estaban tomando los pacientes
- comprobaron el crecimiento de los pacientes, su capacidad para moverse y hasta qué punto podrían caminar
- examinaron los ojos, músculos y pulmones de los pacientes
- tomaron imágenes del corazón de cada paciente utilizando un ecocardiograma, también conocido como eco
- tomaron imágenes del hígado y el bazo de cada paciente por resonancia magnética, también conocida como RM
- comprobaron los niveles de GAG en la sangre y la orina de los pacientes

Los médicos también realizaron estas pruebas y análisis en las visitas programadas de los pacientes a lo largo del estudio, y después de que los pacientes recibieran su última dosis de vestronidasa alfa.

Durante el estudio, hubo 4 grupos de tratamiento:

- **Grupo A:** 3 pacientes recibieron vestronidasa alfa una vez cada 2 semanas durante un total de 48 semanas.
- **Grupo B:** 3 pacientes recibieron placebo una vez cada 2 semanas durante las primeras 8 semanas. Después, los pacientes recibieron vestronidasa alfa una vez cada 2 semanas durante las siguientes 40 semanas.
- **Grupo C:** 3 pacientes recibieron placebo una vez cada 2 semanas durante las primeras 16 semanas. Después, los pacientes recibieron vestronidasa alfa una vez cada 2 semanas durante las siguientes 32 semanas.
- **Grupo D:** 3 pacientes recibieron placebo una vez cada 2 semanas durante las primeras 24 semanas. Después, los pacientes recibieron vestronidasa alfa una vez cada 2 semanas durante las próximas 24 semanas.

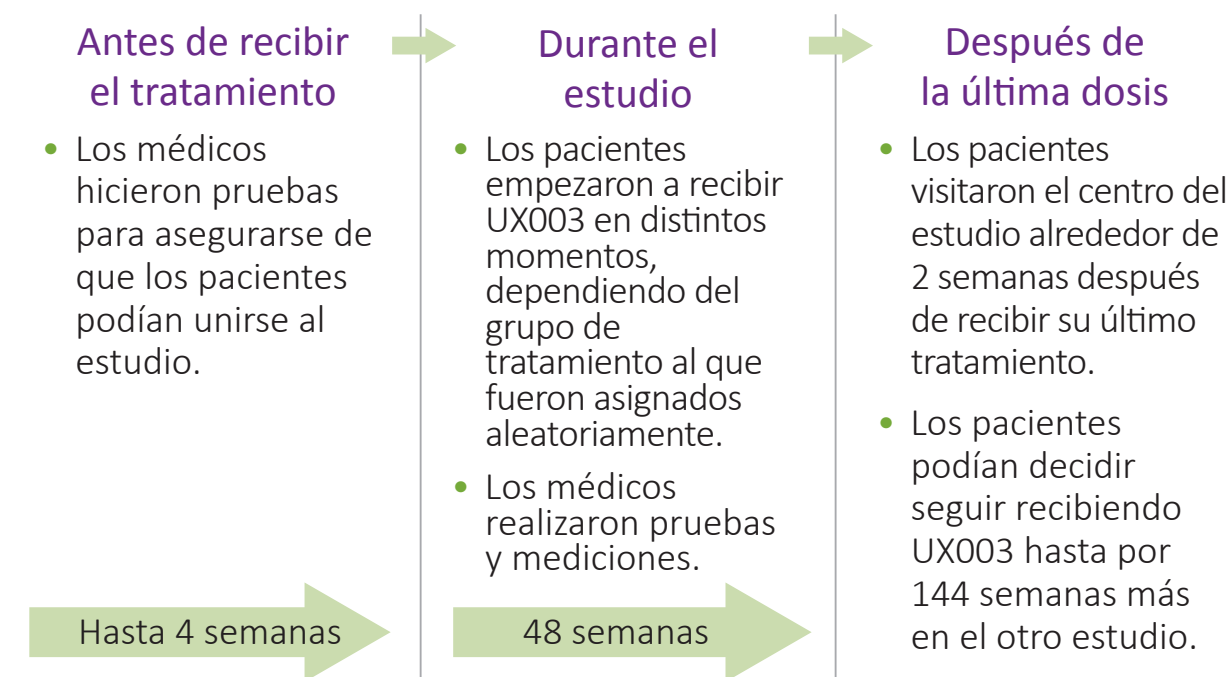
Se utilizó un programa informático para asignar aleatoriamente el grupo al que se unió cada paciente. Esto ayudó a garantizar que los grupos se eligieran de forma justa y que la comparación de los resultados de los tratamientos fuera lo más precisa posible. Las dosis de vestronidasa alfa se midieron en miligramos por kilogramo de peso corporal, también denominados mg/kg. Cada dosis de vestronidasa alfa fue de 4 mg/kg. Esto significa que la cantidad del fármaco que cada paciente recibió dependió de su peso.

Después de que los pacientes dejaron de recibir vestronidasa alfa, visitaron el centro del estudio unas 2 semanas más tarde. Durante esta visita, los médicos les hicieron las mismas pruebas que se realizaron durante el estudio y revisaron el estado de salud de cada paciente.

Si los pacientes querían continuar con el tratamiento con vestronidasa alfa después de terminar este estudio, podían unirse al estudio UX003-CL202 en el que recibirían vestronidasa alfa durante un máximo de 144 semanas más.

La siguiente tabla muestra lo que ocurrió durante el estudio:

Qué pasó durante el estudio



¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Este es un resumen de los resultados principales del estudio UX003-CL301. Los resultados individuales de cada paciente pueden ser diferentes y no están en este resumen. Si usted o el niño a su cargo participó en este estudio y tiene preguntas sobre los resultados individuales, póngase en contacto con el médico o el personal del centro del estudio.

En este estudio hubo 4 grupos de tratamiento, pero el estudio no se diseñó para comparar estos grupos. El motivo de los distintos grupos fue asegurarse de que ni los pacientes ni los médicos sabían cuándo empezaba a recibir vestronidasa alfa cada paciente. Por lo tanto, los resultados siguientes no comparan los distintos grupos.

¿Redujo la vestronidasa alfa el nivel de GAG en el organismo?

Sí. En general, los investigadores descubrieron que el nivel de GAG en el organismo era inferior después de que los pacientes hubieran recibido vestronidasa alfa durante 24 semanas.

Para responder a esta pregunta, los médicos analizaron la cantidad de GAG en la orina de los pacientes. Midieron esta cantidad tanto antes del tratamiento como después de que cada paciente hubiera estado recibiendo vestronidasa alfa durante 24 semanas. Una disminución de los GAG en la orina significaría que la vestronidasa alfa estaba ayudando a descomponer y reducir los niveles de GAG en el organismo.

En general, los investigadores descubrieron que la cantidad de GAG en la orina de los pacientes disminuyó una media de 64,8 % después de recibir vestronidasa alfa durante 24 semanas.

Para los pacientes que continuaron con el tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio UX003-CL202 posterior, los investigadores vieron una disminución similar en la cantidad de GAG en la orina de estos pacientes.

Es importante saber que este estudio se diseñó para averiguar si el tratamiento con vestronidasa alfa reducía el nivel de GAG en el organismo. Las preguntas y los resultados que se enumeran a continuación no fueron el objetivo principal del estudio, pero los investigadores creen que pueden ser interesantes para los pacientes y sus cuidadores.

¿Cómo afectó la vestronidasa alfa a diferentes partes del organismo?

Dado que la MPS VII afecta a tantas partes del cuerpo, los síntomas y la gravedad de la enfermedad pueden ser muy diferentes entre pacientes. Por lo tanto, los investigadores realizaron pruebas para evaluar diferentes partes del cuerpo que se ven afectadas por la MPS VII. Realizaron estas pruebas antes del tratamiento y después de que cada paciente recibiera vestronidasa alfa durante 24 semanas. Los investigadores midieron hasta qué punto los pacientes podían:

- usar sus pulmones
- caminar durante 6 minutos
- mover los hombros
- ver en una tabla optométrica
- utilizar su cuerpo para hacer movimientos grandes y pequeños

De media, los investigadores descubrieron que después de recibir vestronidasa alfa durante 24 semanas:

- Los investigadores no pudieron probar del todo si vestronidasa alfa cambiaba cómo utilizaban los pacientes sus pulmones. Esto se debe a que la mayoría de los pacientes eran demasiado jóvenes o tenían problemas para entender cómo hacer estas pruebas correctamente.
- Las distancias a las que los pacientes podían caminar durante 6 minutos aumentaron una media de 20,8 metros o unos 68,2 pies.
- Los pacientes podían leer aproximadamente 1 línea más en una tabla optométrica.
- Hubo poco o ningún cambio en cuánto podían mover los hombros los pacientes o en su capacidad para hacer movimientos, tanto grandes como pequeños.

En el caso de los pacientes que continuaron con el tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio UX003-CL202 posterior, se observaron resultados similares.

¿Cómo afecta la vestronidasa alfa al organismo en general?

Los investigadores también querían saber cómo se veía afectado el organismo de los pacientes en su conjunto. Utilizando las mismas mediciones anteriores, los investigadores usaron 2 métodos que dieron a los pacientes una puntuación total:

- El índice de respuesta multidominio, también conocido como MDRI.
- La respuesta clínica individualizada, también conocida como ICR.

MDRI

En este método, los pacientes obtuvieron una puntuación para cada medición. Si la puntuación alcanzó un cierto nivel que implicaba mejoría, los pacientes obtuvieron +1. Si la puntuación alcanzó un cierto nivel que implicaba un empeoramiento, los pacientes obtuvieron -1. Si no hubo ningún cambio, los pacientes tuvieron un 0. A continuación, los investigadores sumaron la puntuación de cada prueba para dar a cada paciente una puntuación total.

En general, los investigadores descubrieron que, después de que los pacientes hubieron recibido vestronidasa alfa durante 24 semanas:

- Hubo más puntuaciones positivas que negativas.
- La puntuación total media fue de +0,5.

ICR

Para este método, antes del tratamiento, los médicos preguntaron a cada paciente o a su cuidador por el síntoma de MPS VII que más afectaba a sus vidas diarias. Los investigadores evaluaron a continuación si este síntoma afectó menos a la vida diaria del paciente después de recibir vestronidasa alfa durante 24 semanas.

En general, los investigadores descubrieron que, después de que los pacientes hubieron recibido vestronidasa alfa durante 24 semanas:

- El 25 % de los pacientes vio su vida diaria menos afectada por el síntoma que les daba más problemas antes de recibir vestronidasa alfa. Fueron 3 de los 12 pacientes.
- Estos 3 pacientes estaban más afectados por la dificultad para caminar antes de recibir vestronidasa alfa y tuvieron menos dificultad para caminar después de 24 semanas con vestronidasa alfa. Esto se demostró con la distancia máxima que los pacientes podían caminar en 6 minutos.

Para los pacientes que continuaron con el tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio UX003-CL202 posterior, los pacientes mostraron resultados similares tanto en las pruebas de MDRI como de ICR.

¿Qué efectos secundarios se produjeron durante el estudio?

Un efecto secundario es una experiencia no deseada o inesperada que se produce después de tomar el tratamiento del estudio. Los efectos secundarios pueden estar relacionados o no con el tratamiento del estudio, con otros fármacos tomados durante el estudio, con los antecedentes médicos de los pacientes o con cualquiera de las pruebas realizadas en el estudio.

Es necesario realizar investigaciones en profundidad para saber si un tratamiento provoca un efecto secundario. Esta sección es un resumen de los efectos secundarios que se produjeron durante el estudio y que los médicos pensaron que podrían estar relacionados con vestronidasa alfa. Un efecto secundario se considera “grave” cuando provoca la muerte o es potencialmente mortal, causa una discapacidad o anomalía congénita, o requiere atención hospitalaria.

¿Cuántos pacientes tuvieron efectos secundarios graves?

Hubo 1 de 12 pacientes en el estudio que tuvo un efecto secundario grave. Este paciente tuvo una reacción alérgica repentina.

¿Cuántos pacientes tuvieron efectos secundarios no graves?

En este estudio, más pacientes presentaron efectos secundarios no graves durante el tratamiento con vestronidasa alfa en comparación con el placebo:

- El 58,3 % de los pacientes presentaron efectos secundarios no graves durante el tratamiento con vestronidasa alfa. Fueron 7 de 12 pacientes.
- El 33,3 % de los pacientes que recibieron placebo presentaron efectos secundarios no graves mientras recibían placebo. Fueron 3 de 9 pacientes.

Ninguno de los pacientes murió debido a efectos secundarios durante este estudio. Ninguno de los pacientes dejó de tomar el tratamiento del estudio debido a ningún efecto secundario.

¿Qué efectos secundarios experimentaron los pacientes?

El efecto secundario más frecuente en este estudio fue una reacción alérgica. Esto sucedió en el 16,7 % de los pacientes. Fueron 2 de 12 pacientes. Una de las reacciones alérgicas se consideró grave, mientras que la otra no.

La tabla siguiente muestra todos los efectos secundarios que se produjeron en este estudio.

Efectos secundarios en este estudio

	Placebo (9 pacientes)	Vestronidasa alfa (12 pacientes)
Reacción alérgica	0,0 % (0)	16,7 % (2)
Extravasación accidental del fármaco cerca de donde se colocó la aguja	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Hematoma	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Diarrea	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Movimientos descoordinados	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Picor	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Pérdida de control del esfínter urinario	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Sarpullido	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Hinchazón en la zona donde se colocó la aguja	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Hinchazón en las partes inferiores del cuerpo	0,0 % (0)	8,3 % (1)
Erupción plana y no elevada de la piel	11,1 % (1)	0,0 % (0)
Disminución del apetito	11,1 % (1)	0,0 % (0)
Elevación de la temperatura corporal	11,1 % (1)	0,0 % (0)

Para los pacientes que continuaron con el tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio UX003-CL202 posterior, los investigadores encontraron resultados similares al observar los efectos secundarios de los pacientes. En UX003-CL202, hubo 1 paciente con efectos secundarios graves de urticaria y un endurecimiento de los músculos que recubren el interior de las vías aéreas de los pulmones. Ninguno de los pacientes dejó de tomar el tratamiento debido a ningún efecto secundario durante el estudio.

¿Cómo ha ayudado este estudio a pacientes e investigadores?

En general, los investigadores observaron que los pacientes tenían menos GAG acumulados en su organismo después de recibir vestronidasa alfa. Los investigadores también descubrieron que, después de recibir vestronidasa alfa, los pacientes pudieron hacer más fácilmente algunas actividades diarias que les afectaban previamente debido a la MPS VII.

Algunos de los pacientes de este estudio siguieron con la vestronidasa alfa durante un máximo de 144 semanas en el estudio UX003-CL202. En ese estudio, los investigadores descubrieron que los pacientes tuvieron resultados similares a los mostrados en UX003-CL301.

Pueden ser necesarios los resultados de varios estudios para decidir qué tratamientos funcionan mejor y son más seguros. Los resultados presentados aquí son para los estudios UX003-CL301 y UX003-CL202. Otros estudios pueden proporcionar información nueva o resultados diferentes. Hable siempre con un médico antes de realizar cualquier cambio en su tratamiento.

Se están llevando a cabo investigaciones clínicas adicionales con vestronidasa alfa.

¿Dónde puedo obtener más información sobre este estudio?

Puede encontrar más información sobre el estudio UX003-CL301 en los sitios web enumerados a continuación. También hay disponible un informe de los resultados del estudio en estos sitios web:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02230566>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005638-71>

Si tiene preguntas sobre los resultados, hable con un médico o personal del centro del estudio.

Título oficial del estudio: Estudio de fase III, aleatorizado, controlado con placebo, de inicio ciego y cruzado simple para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo enzimático con UX003 rhGUS en pacientes con MPS VII

Número de ensayo clínico nacional: NCT02230566

Número de EudraCT: 2014-005638-71

También puede encontrar más información sobre el estudio UX003-CL202:

Título oficial del estudio: Estudio de extensión y tratamiento abierto a largo plazo del tratamiento sustitutivo enzimático con UX003 rhGUS en pacientes con MPS VII

Número de ensayo clínico nacional: NCT02432144

Número de EudraCT: 2015-001875-32

El número de teléfono de Ultragenyx es +1 415-483-8800 y el correo electrónico es patientadvocacy@ultragenyx.com

¡Gracias!

En Ultragenyx, nuestro objetivo es desarrollar medicamentos para personas que viven con enfermedades raras y ultra raras. Sin embargo, se requiere algo más que conocimiento científico e investigación para desarrollar medicamentos. Su participación es esencial y garantiza el avance del proceso de investigación. Gracias por su participación en este estudio y por su compromiso con la investigación.



El Centro de Información y Estudio sobre la Participación en Investigación Clínica (CISC RP) es una organización sin ánimo de lucro centrada en educar e informar al público sobre la participación en investigaciones clínicas. CISC RP no participa en el reclutamiento de participantes para estudios clínicos, ni participa en la realización de estudios clínicos.

CISC RP
One Liberty Square, Suite 1100 • Boston, MA 02109
1-877-MED-HERO • www.ciscrp.org



Ultragenyx es una empresa biofarmacéutica comprometida a aportar a los pacientes productos para el tratamiento de enfermedades raras y ultra raras, centrándose en enfermedades genéticas graves y debilitantes.

ULTRAGENYX
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949
+1 415-483-8800 • www.ultragenyx.com

