



These Clinical Study Results are provided for informational purposes only.

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 overall results obtained across the product development. 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 prescribing information for the product approved in their country.

Table of Contents

1. 301OTC01 Results Summary (English).....03
2. 301OTC01 Results Summary (Spanish).....12

Clinical study results

The safety of DTX301 in patients with ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency

Thank you!

Thank you to the patients who took part in the clinical study for DTX301, also called scAAV8OTC and avalotcagene ontaparvovec. Ultragenyx, the sponsor of this study, is grateful to those who participated and believes it is important to share the results with the patients.

By taking part in this study, the patients helped the researchers learn more about using DTX301 to help people with ornithine transcarbamylase deficiency, also called OTC deficiency.

Contents

Why was this study needed?2
Who was in this study?3
What happened during this study?3
What were the results from this study?5
How has this study helped patients and researchers?8
Where can I learn more about this study?8

Why was this study needed?

Researchers designed this study, **301OTC01**, to learn about the safety of different doses of DTX301 in patients with ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency. It was also designed to learn if the body could turn more ammonia into urea after treatment with DTX301.

OTC deficiency is a rare, genetic condition that prevents the body from removing ammonia in the blood. This leads to high levels of **ammonia** in the blood, which can be toxic.

OTC deficiency is caused by changes (mutations) in the gene that makes the OTC protein. Genes carry instructions that tell the body how to make proteins. In patients with OTC deficiency, the gene creates a nonworking type of OTC protein that cannot turn ammonia into urea. Ammonia can then build up to high levels in the blood.

In adults, symptoms of high ammonia levels include feeling very sleepy, migraines, blurry vision, feeling confused, and trouble moving and speaking.

Currently, patients with OTC deficiency manage their symptoms with a low-protein meal plan and medicines to remove ammonia from the blood (called **ammonia scavenger medicines** or nitrogen scavengers).

What is DTX301?

DTX301, also called scAAV8OTC and avalotcagene ontaparvovec, is a gene therapy designed to be a treatment for OTC deficiency by adding a healthy copy of the OTC gene to make a working type of OTC protein.

It is given through a vein as **one intravenous (IV) infusion** that delivers the copy of the gene mainly to the liver.

What is ammonia?

Ammonia is a waste product that the body makes when it breaks down protein.

How does the body usually remove ammonia?

Usually, a protein in the liver called **OTC** turns ammonia into **urea**, which leaves the body in urine.

Who was in this study?

This study included **11 patients** from Canada, Spain, the United Kingdom, and the United States. All patients had **late onset OTC deficiency**, in which symptoms start at 1 month of age or older.

All patients were tested to make sure they had no antibodies to DTX301 before joining the study.

The patients included men and women between 19 to 44 years old when they joined the study. Their average age was 29 years old.

What happened during this study?



Before treatment

The study doctors checked each patient's health to make sure they could join the study. The study staff measured the levels of urea and ammonia in patients' blood.



During treatment with DTX301

Each patient received one dose of DTX301 as one IV infusion:

- **Group 1** received a **lower dose** of DTX301
- **Group 2** received a **medium dose** of DTX301
- **Groups 3 and 4** received a **higher dose** of DTX301

Most patients were also given medicines, called **steroids**, to take by mouth.



After treatment

Each patient visited the study site every 4 days for the first 3 months of the study. They also returned at months 4, 5, 6, 9, and 12 for the staff to check their health.

The study started in July 2017 and ended in December 2021. Each patient was in the study for a little over 1 year. When this study ended, the patients were invited to join a 4-year follow-up study, 301OTC02, to learn more about the long-term effects and safety of DTX301.

Why were patients given steroids?

When a gene therapy delivers the copy of a gene mainly to the liver, it can cause liver inflammation. **Inflammation** is part of the immune system's response to foreign things that may harm it. To reduce their immune system's response to the study treatment and lessen inflammation, the patients were given steroids.

To check for liver inflammation, patients had blood tests to measure levels of **alanine aminotransferase**, or **ALT**. High ALT blood levels can be a sign of liver inflammation.

Each treatment group started to take steroids at different times to learn which worked best to prevent or treat possible liver inflammation. The table below shows when patients started steroids. Each patient's dose of steroids started at 60 mg per day and went down over time. They stopped taking steroids after about 5 weeks. A patient could take steroids for longer, if needed based on their ALT blood levels.

Group	DTX301 dose	When they were given steroids
1	Lower dose	Started steroids after receiving DTX301 if their ALT blood levels went up
2	Medium dose	Started steroids after receiving DTX301 if their ALT blood levels went up
3	Higher dose	Started steroids after receiving DTX301 if their ALT blood levels went up
4	Higher dose	Started steroids before receiving DTX301 regardless of their ALT blood levels

What were the results from this study?

This is a **summary** of the main results from the group of all patients in this study. Each patient's individual results might be different and are not shown in this summary. If you took part in this study and have questions about your results, please contact your study site.

The results from several studies are needed to decide if treatments are safe and work. Other studies may provide new information or different results. Always talk to a doctor before making any treatment changes.

This study was designed to answer **2 main questions**:

- How many patients had side effects during the study?
- What side effects happened that doctors thought might be related to the study treatment?

This study was also designed to answer the question:

- Could the body turn more ammonia into urea after treatment?



How many patients had side effects during the study?

All of the patients in this study had side effects, and 1 patient had serious side effects. Overall, the safety results were about the same for each treatment group.

What is a side effect?

A **side effect** is an unwanted or unexpected sign or symptom that happens after taking the study treatment.

A lot of research is needed to know if a treatment causes a side effect. 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.



What is a serious side effect?

A side effect is considered **serious** when it:

- Is considered medically important by a doctor
- Requires hospital care
- Causes a disability or birth defect
- Is life-threatening
- Causes death

This section is a summary of **all side effects** that happened during the study, even if the doctors thought they might not be related to the study treatment.

The table below shows the number of patients who had side effects and serious side effects during the study.

Number of patients who	Group 1 3 patients	Group 2 3 patients	Group 3 3 patients	Group 4 2 patients
Had any side effect	100% (3 of 3 patients)	100% (3 of 3 patients)	100% (3 of 3 patients)	100% (2 of 2 patients)
Had any serious side effect	0% (0 of 3 patients)	0% (0 of 3 patients)	0% (0 of 3 patients)	50% (1 of 2 patients)

No patients died during this study.

The next section is a summary of the side effects that happened during the study that doctors thought **might be related** to the study treatment.



What side effects happened that doctors thought might be related to study treatment?

The most common side effects thought to be related to the study treatment were high blood pressure and possible liver inflammation (based on blood test results, including ALT levels that went up). Both side effects went away by the end of the study.



What serious side effects did patients have that were thought to be related to the study treatment?

No patients had serious side effects thought to be related to the study treatment.

What common side effects did patients have that were thought to be related to the study treatment?

Below are the common side effects thought to be related to the study treatment that happened in **at least 18%** of all the patients (2 or more patients) in this study. There were other side effects thought to be related to the study treatment that happened in fewer patients.



Possible liver inflammation
(based on these blood test results:
hepatic enzyme increased, liver function
test abnormal or increased, and hepatitis)
6 of 11 patients



High blood pressure
(hypertension)
2 of 11 patients



Could the body turn more ammonia into urea after treatment?

After treatment, patients began to make urea more quickly and the level of ammonia in their blood went down on average, regardless of the dose of DTX301 they received.

To learn about the levels of urea and ammonia in patients' blood, the researchers took blood samples from the patients throughout the year after they received DTX301. During this time, some patients received a lower dose or stopped receiving ammonia scavenger medicines.



On average, during the year after treatment, patients' bodies began to make urea **more quickly**, regardless of the dose of DTX301.



On average, during the year after treatment, some patients' blood levels of ammonia **went down**, regardless of the dose of DTX301.

How has this study helped patients and researchers?

The researchers found that the most common side effects thought to be related to DTX301 were signs of liver inflammation and high blood pressure. They also found that on average, during the year after treatment with any of the doses of DTX301, patients began to make urea more quickly and some patients' ammonia blood levels were lower.

Ultragenyx has a larger, ongoing study of DTX301 in patients with OTC deficiency. Ultragenyx also has plans for more studies of DTX301 in patients with OTC deficiency.

Other studies may have new or different results. Always talk to a doctor before making any treatment changes.

Where can I learn more about this study?

You can find more information about this study, including a report with the study's results, on these websites:

- www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991144
- www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001057-40

Official Study Title: A Phase 1/2, Open-label Safety and Dose-finding Study of Adeno-associated Virus (AAV) Serotype 8 (AAV8)-mediated Gene Transfer of Human Ornithine Transcarbamylase (OTC) in Adults with Late-onset OTC Deficiency

National Clinical Trial number: NCT02991144

EudraCT number: 2016-001057-40

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

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 medicines. Your involvement is essential and ensures that the research process moves forward. Thank you for your participation in this study and commitment to research.



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.

Contact information:

60 Leveroni Court • Novato, CA 94949

(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com or

TrialRecruitment@ultragenyx.com

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2022

All rights reserved. Please do not copy, change, or create other materials based on this without the express written permission of Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Resultados del estudio clínico

La seguridad de DTX301 en pacientes con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)

¡Gracias!

Gracias a los pacientes que participaron en el estudio clínico de DTX301, también llamado scAAV8OTC y avalotcagene ontaparvovec. Ultragenyx, el promotor de este estudio, está muy agradecido a quienes participaron y cree que es importante compartir los resultados con los pacientes.

Al participar en este estudio, los pacientes ayudaron a los investigadores a saber más sobre el uso de DTX301 para ayudar a las personas con deficiencia de ornitina transcarbamilasa, también llamada deficiencia de OTC.

Índice

¿Por qué era necesario el estudio?.....	2
¿Quién participó en este estudio?.....	3
¿Qué pasó durante este estudio?.....	3
¿Cuáles fueron los resultados de este estudio?.....	5
¿Cómo ha ayudado este estudio a pacientes e investigadores?....	8
¿Dónde puedo obtener más información sobre este estudio?.....	8

¿Por qué era necesario el estudio?

Los investigadores diseñaron este estudio, **301OTC01**, para conocer la seguridad de diferentes dosis de DTX301 en pacientes con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC). También se diseñó para saber si el organismo podía convertir más amoníaco en urea tras el tratamiento con DTX301.

La **deficiencia de OTC** es una enfermedad genética rara que impide que el organismo elimine el amoníaco de la sangre. Esto provoca niveles altos de **amoníaco** en la sangre, que pueden ser tóxicos.

La deficiencia de OTC está causada por cambios (mutaciones) en el gen que produce la proteína OTC. Los genes contienen instrucciones que le indican al organismo cómo fabricar las proteínas.

En los pacientes con deficiencia de OTC, el gen crea un tipo de proteína

OTC no funcional que no puede convertir el amoníaco en urea. El amoníaco puede entonces acumularse hasta alcanzar niveles altos en la sangre.

En adultos, los síntomas de niveles altos de amoníaco incluyen una gran somnolencia, migrañas, visión borrosa, confusión y dificultad para moverse y hablar.

En la actualidad, los pacientes con deficiencia de OTC controlan sus síntomas con un plan de comidas bajo en proteínas y medicamentos para eliminar el amoníaco de la sangre (llamados **medicamentos eliminadores de amoníaco** o eliminadores de nitrógeno).

¿Qué es DTX301?

DTX301, también llamado scAAV8OTC y avalotcagene ontaparvovec, es una terapia génica diseñada para ser un tratamiento para la deficiencia de OTC, que añade una copia sana del gen de OTC para fabricar un tipo de proteína OTC funcional.

Se administra a través de una vena como **una infusión intravenosa (IV)** que administra la copia del gen principalmente al hígado.

¿Qué es el amoníaco?

El amoníaco es un producto de desecho que el organismo fabrica cuando degrada las proteínas.

¿Cómo suele eliminar el organismo el amoníaco?

Normalmente, una proteína del hígado llamada **OTC** convierte el amoníaco en **urea**, la cual se expulsa del cuerpo a través de la orina.

¿Quién participó en este estudio?

Este estudio incluyó a **11 pacientes** de Canadá, España, el Reino Unido y Estados Unidos. Todos los pacientes presentaban **deficiencia de OTC de inicio tardío**, en la que los síntomas comienzan al primer mes de edad o más tarde.

Todos los pacientes se sometieron a pruebas para asegurarse de que no tenían anticuerpos contra el DTX301 antes de incorporarse al estudio.

Los pacientes incluyeron a hombres y mujeres que tenían entre 19 a 44 años de edad cuando se incorporaron al estudio. La edad promedio fue de 29 años.

¿Qué pasó durante el estudio?



Antes del tratamiento

Los médicos del estudio examinaron la salud de cada paciente para asegurarse de que podían participar en el estudio. El personal del estudio midió los niveles de urea y amoníaco en sangre de los pacientes.



Durante el tratamiento con DTX301

Cada paciente recibió una dosis de DTX301 como una infusión intravenosa:

- **El grupo 1** recibió una **dosis baja** de DTX301.
- **El grupo 2** recibió una **dosis intermedia** de DTX301.
- **Los grupos 3 y 4** recibieron una **dosis más alta** de DTX301.

La mayoría de los pacientes también recibieron medicamentos, llamados **corticoesteroides**, para tomar por vía oral.



Después del tratamiento

Cada paciente acudió al centro del estudio cada 4 días durante los primeros 3 meses del estudio. También volvieron en los meses 4, 5, 6, 9 y 12 para que el personal comprobara su salud.

El estudio comenzó en julio de 2017 y finalizó en diciembre de 2021. Cada paciente estuvo participando en el estudio durante un poco más de 1 año. Cuando este estudio finalizó, se invitó a los pacientes a participar en un estudio de seguimiento de 4 años, 301OTC02, para obtener más información sobre los efectos y la seguridad a largo plazo de DTX301.

¿Por qué se administraron corticoesteroides a los pacientes?

Cuando una terapia génica administra la copia de un gen mayoritariamente al hígado, puede provocar inflamación hepática. **La inflamación** es parte de la respuesta del sistema inmunitario a agentes extraños que pueden dañarlo. Para reducir la respuesta de su sistema inmunitario al tratamiento del estudio y reducir la inflamación, los pacientes recibieron corticoesteroides.

Para comprobar la presencia de inflamación hepática, se realizaron análisis de sangre a los pacientes para medir los niveles de **alanina aminotransferasa** o **ALT**. Los niveles altos de ALT en la sangre pueden ser un signo de inflamación hepática.

Cada grupo de tratamiento empezó a tomar corticoesteroides en diferentes momentos para saber cuál de ellos funcionó mejor para prevenir o tratar una posible inflamación hepática. La siguiente tabla muestra cuándo comenzaron los pacientes con los corticoesteroides. La dosis de corticoesteroides de cada paciente comenzó con 60 mg al día y fue reduciéndose con el tiempo. Dejaron de tomar corticoesteroides después de unas 5 semanas. Un paciente podía tomar corticoesteroides durante más tiempo, en caso de que fuera necesario debido a la concentración de ALT en su sangre.

Grupo	Dosis de DTX301	Cuándo se les administraron corticoesteroides
1	Dosis baja	Se inició con corticoesteroides después de haber recibido DTX301 si los niveles de ALT en la sangre habían aumentado
2	Dosis intermedia	Se inició con corticoesteroides después de haber recibido DTX301 si los niveles de ALT en la sangre habían aumentado
3	Dosis elevada	Se inició con corticoesteroides después de haber recibido DTX301 si los niveles de ALT en la sangre habían aumentado
4	Dosis elevada	Se inició con corticoesteroides antes de haber recibido DTX301 sin tener en consideración los niveles de ALT en la sangre

¿Cuáles fueron los resultados de este estudio?

Este es un **resumen** de los resultados principales del grupo de todos los pacientes en este estudio. Los resultados individuales de cada paciente podrían ser diferentes y no se muestran en este resumen. Si participó en este estudio y tiene preguntas sobre sus resultados, póngase en contacto con su centro del estudio.

Son necesarios los resultados de varios estudios para decidir si los tratamientos funcionan y son seguros. Otros estudios pueden proporcionar nueva información o resultados diferentes. Hable siempre con un médico antes de realizar cualquier cambio en el tratamiento.

Este estudio se diseñó para responder a **2 preguntas principales**:

- ¿Cuántos pacientes presentaron efectos secundarios durante el estudio?
- ¿Cuáles fueron los efectos secundarios que los médicos pensaron que podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio?

Este estudio también se diseñó para responder a la siguiente pregunta:

- ¿Podría el organismo convertir más amoníaco en urea después del tratamiento?



¿Cuántos pacientes presentaron efectos secundarios durante el estudio?

Todos los pacientes de este estudio presentaron efectos secundarios y 1 paciente tuvo efectos secundarios graves. En general, los resultados de seguridad fueron aproximadamente los mismos para cada grupo de tratamiento.

¿Qué es un efecto secundario?

Un **efecto secundario** es un signo o síntoma no deseado o inesperado que se produce después de seguir el tratamiento del estudio.

Se necesita mucha investigación para saber si un tratamiento provoca un efecto secundario. Los efectos secundarios pueden estar o no relacionados con el tratamiento del estudio, con otros fármacos tomados mientras se participa en el estudio, con los antecedentes médicos de los pacientes o con cualquiera de las pruebas realizadas en el estudio.



¿Qué es un efecto secundario grave?

Un efecto secundario se considera **grave** cuando:

- Un médico lo considera médicamente importante.
- Requiere atención hospitalaria.
- Causa una discapacidad o anomalía congénita.
- Pone en peligro la vida.
- Causa la muerte.

Esta sección es un resumen de **todos los efectos secundarios** que se produjeron durante el estudio, incluso si los médicos pensaron que no podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio.

En la tabla siguiente se muestra el número de pacientes que presentaron efectos secundarios y efectos secundarios graves durante el estudio.

Número de pacientes que	Grupo 1 3 pacientes	Grupo 2 3 pacientes	Grupo 3 3 pacientes	Grupo 4 2 pacientes
presentaron algún efecto secundario	100% (3 de 3 pacientes)	100% (3 de 3 pacientes)	100% (3 de 3 pacientes)	100% (2 de 2 pacientes)
presentaron algún efecto secundario grave	0% (0 de 3 pacientes)	0% (0 de 3 pacientes)	0% (0 de 3 pacientes)	50% (1 de 2 pacientes)

Ninguno de los pacientes murió durante este estudio.

Esta sección es un resumen de los efectos secundarios que se produjeron durante el estudio y que los médicos consideraron **que podrían estar relacionados** con el tratamiento del estudio.



¿Cuáles fueron los efectos secundarios que los médicos pensaron que podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio?

Los efectos secundarios más frecuentes que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento del estudio fueron presión arterial alta y una posible inflamación hepática (según los resultados de los análisis de sangre, incluidos los niveles de ALT que habían aumentado). Ambos efectos secundarios habían desaparecido hacia el final del estudio.

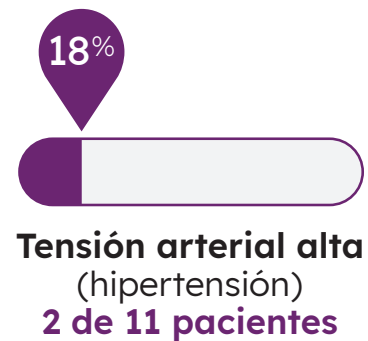
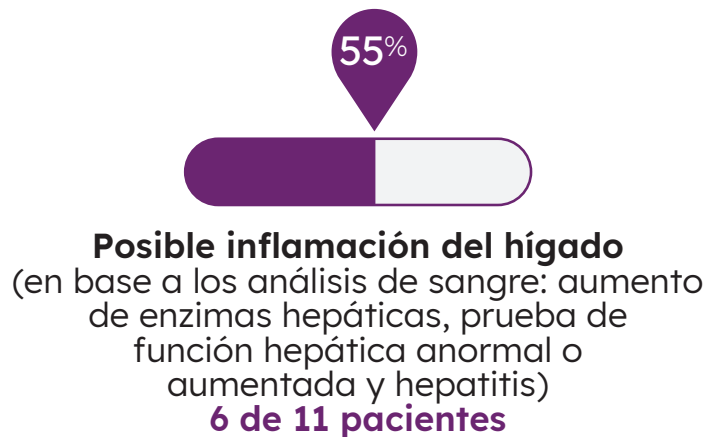


¿Qué efectos secundarios graves tuvieron los pacientes que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento del estudio?

Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios graves durante este estudio que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento del estudio.

¿Qué efectos secundarios frecuentes presentaron los pacientes que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento del estudio?

A continuación, se muestran los efectos secundarios frecuentes que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento del estudio y que se produjeron en **al menos el 18%** de todos los pacientes (2 o más pacientes) de este estudio. Hubo otros efectos secundarios que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento del estudio y que se produjeron en menos pacientes.



¿Podría el organismo convertir más amoníaco en urea después del tratamiento?

Después del tratamiento, los pacientes comenzaron a producir urea más rápidamente y el nivel de amoníaco en la sangre bajó en promedio, independientemente de la dosis de DTX301 que recibieron.

Para obtener más información sobre los niveles de urea y amoníaco en sangre de los pacientes, los investigadores tomaron muestras de sangre de los pacientes a lo largo del año posterior a la administración de DTX301. Durante este tiempo, algunos pacientes recibieron una dosis más baja o dejaron de recibir medicamentos eliminadores de amoníaco.



De media, durante el año posterior al tratamiento, los organismos de los pacientes comenzaron a producir urea **más rápidamente**, independientemente de la dosis de DTX301.



De media, durante el año posterior al tratamiento, los niveles de amoníaco en sangre de algunos pacientes **disminuyeron**, independientemente de la dosis de DTX301.

¿Cómo ha ayudado este estudio a pacientes e investigadores?

Los investigadores observaron que los efectos secundarios más frecuentes que se cree que están relacionados con DTX301 fueron signos de inflamación hepática y presión arterial alta. También hallaron que, de media, durante el año posterior al tratamiento con cualquiera de las dosis de DTX301, los pacientes empezaron a producir urea más rápidamente y los niveles de amoníaco en sangre de algunos pacientes eran más bajos.

Ultragenyx tiene un estudio en curso más amplio de DTX301 en pacientes con deficiencia de OTC. Ultragenyx también tiene previsto realizar más estudios de DTX301 en pacientes con deficiencia de OTC.

Otros estudios pueden proporcionar resultados nuevos o diferentes. Hable siempre con un médico antes de realizar cualquier cambio en el tratamiento.

¿Dónde puedo obtener más información sobre este estudio?

Puede encontrar más información sobre este estudio, incluido un informe con los resultados del estudio, en estos sitios web:

- www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991144
- www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001057-40

Título oficial del estudio: Estudio de fase 1/2, abierto, de seguridad y determinación de dosis de la transferencia del gen de la ornitina transcarbamilasa (OTC) humana mediada por el virus adenoasociado (AAV) de serotipo 8 (AAV8) en adultos con deficiencia de OTC de comienzo tardío

Número nacional del ensayo clínico: NCT02991144

Número de EudraCT: 2016-001057-40

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

¡Gracias!

En Ultragenyx, nos centramos en desarrollar medicamentos para personas que viven con enfermedades raras y muy raras. Sin embargo, hace falta algo más que el conocimiento científico y la 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.



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

Información de contacto:
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949
(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com o
TrialRecruitment@ultragenyx.com.

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2022-2023.
Todos los derechos reservados. No copie, modifique, ni cree otros materiales basados en este sin el permiso expreso por escrito de Ultragenyx Pharmaceutical Inc.