

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. 401GSDIA01 Results Summary (English).....03
2. 401GSDIA01 Results Summary (Spanish).....13
3. 401GSDIA01 Results Summary (French).....23
4. 401GSDIA01 Results Summary (Dutch).....33

Clinical study results

The safety of DTX401 in patients with glycogen storage disease type Ia (GSDIa)

Thank you!

Thank you to the patients who took part in the clinical study for DTX401, also called AAV8G6PC. Ultragenyx, the sponsor of this study, is grateful to those who participated and believes it is important to share the results.

By taking part in this study, the patients helped the researchers learn more about using DTX401 in people with glycogen storage disease type Ia, also called GSDIa.

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, **401GSDIA01**, to learn about the safety of different doses of DTX401 in patients with glycogen storage disease type Ia (GSDIa). It was also designed to learn if patients who received DTX401 could go longer between meals and take less cornstarch before getting low blood sugar.

GSDIa is a rare, genetic condition that prevents the body from keeping normal blood sugar levels between meals. This leads to low blood sugar (hypoglycemia) that can be life-threatening.

GSDIa is caused by changes (mutations) in the gene *G6PC*, which makes *G6Pase*. In patients with GSDIa, *G6PC* creates a nonworking type of *G6Pase* that cannot turn glycogen into glucose. Glycogen can build up and damage certain organs, like the liver and kidneys.

There is no approved medicine for GSDIa. Currently, patients with GSDIa manage their symptoms by closely watching their blood sugar levels, following a special meal plan to avoid certain types of sugar, and taking cornstarch between meals.

What is DTX401?

DTX401, also called AAV8*G6PC*, is a gene therapy designed to treat GSDIa by adding a healthy copy of the *G6PC* gene to make a working type of *G6Pase*.

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

How does the body usually keep normal blood sugar levels?

When the body doesn't need to use blood sugar (**glucose**) for energy right away, it stores glucose as **glycogen** in the muscles and liver.

When the body needs energy between meals, a protein called **G6Pase** turns glycogen back into glucose to use as energy and keep normal blood sugar levels.

Who was in this study?

This study included **12 patients** with GSD1a from Canada, the Netherlands, Spain, and the United States.

The patients included men and women between 18 to 57 years old when they joined the study. Their average age was 32 years old.

All patients were tested to make sure they had no antibodies to DTX401 before joining the study.

What happened during this study?



Before treatment

The study doctors checked each patient's health to make sure they could join the study. The patients stayed at the study site overnight to measure how long they could go without eating before getting low blood sugar.



During treatment with DTX401

Each patient received one dose of DTX401 as an IV infusion:

- **Group 1** received a **lower dose** of DTX401
- **Groups 2, 3, and 4** received a **higher dose** of DTX401

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



After treatment

For 3 months after the patients received DTX401, study staff checked their health during visits at the study site or the patient's home.

Each patient visited the study site 3, 6, 9, and 12 months after receiving DTX401 for staff to check their health. For 2 or 3 of the visits, the patients stayed at the site overnight for staff to measure how long they could go without eating before getting low blood sugar.

The study started in May 2018 and ended in November 2021. The patients were in the study for up to 1 year. When this study ended, the patients were invited to join a 4-year safety follow-up study, 401GSDIA02.

Why were the 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, most 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 took steroids at different times and different doses to learn which worked best to prevent or treat possible liver inflammation. The table below shows when patients were given steroids and the dose of steroids. Each patient's dose of steroids went down over time. A patient could take steroids for longer, if needed based on their ALT blood levels.

Group	DTX401 dose	When they were given steroids
1	Lower dose	<ul style="list-style-type: none">Started at 40 mg of steroids after receiving DTX401 if their ALT blood levels went upTook for up to 6 weeks
2	Higher dose	<ul style="list-style-type: none">Started at 40 mg of steroids after receiving DTX401 if their ALT blood levels went upTook for up to 6 weeks
3	Higher dose	<ul style="list-style-type: none">Started at 60 mg of steroids after receiving DTX401 if their ALT blood levels went upTook for up to 7 weeks
4	Higher dose	<ul style="list-style-type: none">Started at 60 mg of steroids before receiving DTX401 regardless of their ALT blood levelsTook for up to 8 weeks

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 the study site.

The results from several studies are needed to decide which treatments work best and are safest. Other studies may give 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 the doctors thought might be related to the study treatment?

This study was also designed to answer the question:

- Could patients go for longer between meals before getting low blood sugar?



How many patients had side effects during the study?

All of the patients in this study had side effects, and 4 patients reported 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 3 patients
Had any side effect	100% (3 of 3 patients)	100% (3 of 3 patients)	100% (3 of 3 patients)	100% (3 of 3 patients)
Had any serious side effect	67% (2 of 3 patients)	33% (1 of 3 patients)	33% (1 of 3 patients)	0% (0 of 3 patients)

No patients had side effects that could have meant the treatment dose was too high. No patients died during this study.

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



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

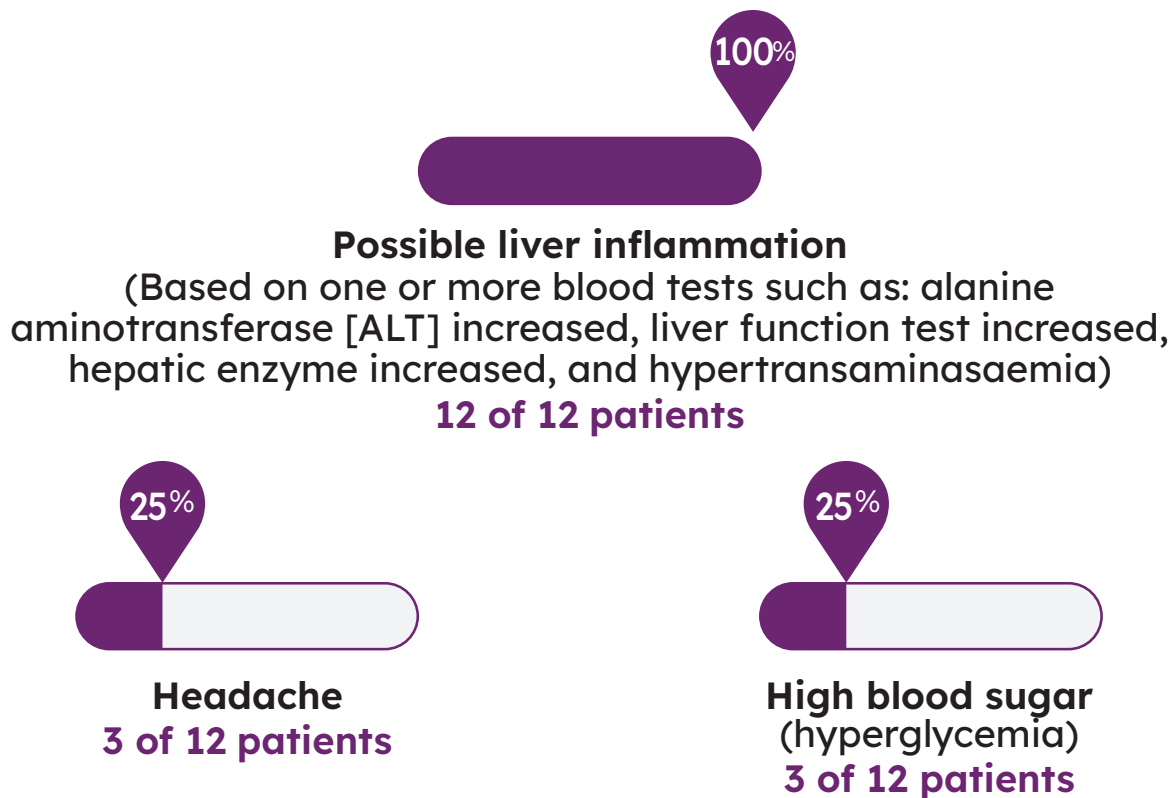
The most common side effect thought to be related to the study treatment was possible liver inflammation (based on blood test results, including ALT blood levels that went up). Blood test results went back to healthy levels after the patients took steroids.

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 25%** (3 or more patients) of all the patients in the study. There were other side effects thought to be related to the study treatment that happened in fewer patients.





Could patients go for longer between meals before getting low blood sugar?

Yes, on average, patients could fast (go without eating or drinking anything but water) longer at 3, 6, and 12 months after receiving DTX401.



On average, patients could fast for 1.5-2 hours longer after receiving DTX401. During the study, the researchers changed the meal they gave patients before they fasted to help get accurate results. Because the meal changed, there was a range in the length of time patients could fast.

To answer this question, the patients did a fasting test overnight at a hospital. In this test:

- 1** The researchers gave each patient dinner, which included a dose of cornstarch, and the patients fasted for up to 15 hours overnight.
- 2** The researchers tested their blood sugar levels many times until the patient had low blood sugar or showed symptoms of low blood sugar. **Low blood sugar** was 60 or lower milligrams of glucose per deciliter of blood (mg/dL) or 3.3 or lower millimoles per liter (mmol/L).
- 3** If a patient had low blood sugar, or showed symptoms of low blood sugar, researchers ended the test and treated them with any of these:
 - Cornstarch
 - A meal
 - Glucose through a vein

How has this study helped patients and researchers?

The researchers found the most common side effect thought to be related to the study treatment was possible liver inflammation (based on blood test results, including ALT blood levels that went up). They also found that after treatment with DTX401, patients could fast for longer and take less cornstarch, less often compared to before treatment.

The results from several studies are needed to decide which treatments work best and are safest. Ultragenyx has an ongoing study of DTX401 in patients 8 years and older with GSD1a to confirm this study's results. Ultragenyx also has plans for more studies of DTX401 in patients with GSD1a.

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:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517085>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

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 Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) in Adults with Glycogen Storage Disease Type 1a (GSD1a)

National Clinical Trial number: NCT03517085

EudraCT number: 2016-003023-30

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 DTX401 en pacientes con enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo Ia (glycogen storage disease type Ia, GSDIa)

¡Gracias!

Gracias a los pacientes que participaron en el estudio clínico de DTX401, también llamado AAV8G6PC. Ultragenyx, el promotor de este estudio, está muy agradecido con quienes participaron y cree que es importante compartir los resultados.

Al participar en este estudio, los pacientes ayudaron a los investigadores a saber más sobre el uso de DTX401 en personas con enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo Ia, también llamada GSDIa.

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, **401GSDIA01**, para conocer la seguridad de diferentes dosis de DTX401 en pacientes con enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo Ia (GSDIa). También se diseñó para averiguar si los pacientes que recibieron DTX401 podían pasar más tiempo entre comidas y consumir menos almidón de maíz antes de tener un nivel bajo de glucemia.

La GSDIa es una enfermedad genética infrecuente que impide al organismo mantener niveles normales de glucemia entre las comidas. Esto provoca niveles bajos de glucemia (hipoglucemia) que pueden ser potencialmente mortales.

La GSDIa se origina por cambios (mutaciones) en el gen **G6PC**, que produce glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa). En pacientes con GSDIa, **G6PC** crea un tipo no funcional de G6Pasa que no puede convertir el glucógeno en glucosa. El glucógeno puede acumularse y dañar ciertos órganos, como el hígado y los riñones.

No existe ningún medicamento aprobado para la GSDIa. En la actualidad, los pacientes con GSDIa controlan sus síntomas vigilando atentamente sus niveles de glucemia, siguiendo un plan especial de comidas para evitar ciertos tipos de azúcar y consumiendo almidón de maíz entre comidas.

¿Qué es DTX401?

DTX401, también llamado AAV8G6PC, es una terapia génica diseñada para tratar la GSDIa añadiendo una copia sana del gen **G6PC** para producir un tipo de G6Pasa funcional.

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

¿Cómo el organismo tiende a mantener los niveles normales de glucemia?

Cuando el cuerpo no necesita utilizar la glucemia (**glucosa**) para la energía de inmediato, almacena la glucosa como **glucógeno** en los músculos y el hígado.

Cuando el cuerpo necesita energía entre comidas, una proteína llamada **G6Pasa** convierte el glucógeno en glucosa para que lo use como energía y mantenga los niveles normales de glucemia.

¿Quién participó en este estudio?

Este estudio incluyó a **12 pacientes** con GSD1a de Canadá, Países Bajos, España y Estados Unidos.

Los pacientes incluyeron a hombres y mujeres que tenían entre 18 a 57 años de edad cuando se incorporaron al estudio. La edad promedio fue de 32 años.

Todos los pacientes se sometieron a pruebas para asegurarse de que no tenían anticuerpos contra el DTX401 antes de incorporarse al estudio.

¿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. Los pacientes permanecieron en el centro del estudio durante la noche para medir cuánto tiempo podían quedarse sin comer antes de tener un nivel bajo de glucemia.



Durante el tratamiento con DTX401

Cada paciente recibió una dosis de DTX401 como infusión intravenosa:

- **El grupo 1** recibió una **dosis inferior** de DTX401.
- **Los grupos 2, 3 y 4** recibieron una **dosis más alta** de DTX401.

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



Después del tratamiento

Después de que los pacientes recibieran DTX401, el personal del estudio comprobó su salud en las visitas al centro del estudio o al domicilio del paciente durante tres meses.

Cada paciente acudió al centro del estudio 3, 6, 9 y 12 meses después de haber recibido DTX401 para que el personal del estudio comprobara su estado de salud. En 2 o 3 visitas, los pacientes permanecieron en el centro durante la noche para que el personal evaluara cuánto tiempo podían quedarse sin comer antes de tener un nivel bajo de glucemia.

El estudio comenzó en mayo de 2018 y finalizó en noviembre de 2021. Los pacientes permanecieron en el estudio durante un máximo de 1 año. Cuando este estudio finalizó, se invitó a los pacientes a participar en un estudio de seguimiento de seguridad de 4 años, 401GSDIA02.

¿Por qué se administraron corticoesteroides a los pacientes?

Cuando una terapia génica administra la copia de un gen principalmente 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, la mayoría de 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 tomó corticoesteroides en diferentes momentos y diferentes dosis para saber cuál de ellos funcionó mejor para prevenir o tratar una posible inflamación hepática. La tabla que aparece a continuación muestra cuándo los pacientes recibieron corticoesteroides y la dosis de corticoesteroides. La dosis de corticoesteroides de cada paciente disminuyó con el tiempo. Un paciente podía tomar corticoesteroides durante más tiempo, en caso fuera necesario en función de sus niveles de ALT en la sangre.

Grupo	Dosis de DTX401	Cuando se les administraron corticoesteroides
1	Dosis más baja	<ul style="list-style-type: none">● Se inició con 40 mg de corticoesteroides después de haber recibido DTX401 si los niveles de ALT en la sangre habían aumentado.● Se tomó durante un máximo de 6 semanas.
2	Dosis más alta	<ul style="list-style-type: none">● Se inició con 40 mg de corticoesteroides después de haber recibido DTX401 si los niveles de ALT en la sangre habían aumentado.● Se tomó durante un máximo de 6 semanas.
3	Dosis más alta	<ul style="list-style-type: none">● Se inició con 60 mg de corticoesteroides después de haber recibido DTX401 si los niveles de ALT en la sangre habían aumentado.● Se tomó durante un máximo de 7 semanas.
4	Dosis más alta	<ul style="list-style-type: none">● Se inició con 60 mg de corticoesteroides antes de haber recibido DTX401 sin considerar los niveles de ALT en la sangre.● Se tomó durante un máximo de 8 semanas.

¿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 el centro del estudio.

Son necesarios los resultados de varios estudios para decidir qué tratamientos funcionan mejor y cuáles son los más seguros. Otros estudios pueden brindar 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 pregunta:

- ¿Podrían los pacientes pasar más tiempo entre comidas sin tener un nivel bajo de glucemia?



¿Cuántos pacientes presentaron efectos secundarios durante el estudio?

Todos los pacientes de este estudio presentaron efectos secundarios y 4 pacientes tuvieron 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 3 pacientes
presentaron algún efecto secundario	100 % (3 de 3 pacientes)	100 % (3 de 3 pacientes)	100 % (3 de 3 pacientes)	100 % (3 de 3 pacientes)
presentaron algún efecto secundario grave	67 % (2 de 3 pacientes)	33 % (1 de 3 pacientes)	33 % (1 de 3 pacientes)	0 % (0 de 3 pacientes)

Ningún paciente presentó efectos secundarios que pudieran haber significado que la dosis de tratamiento fue demasiado alta. 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?

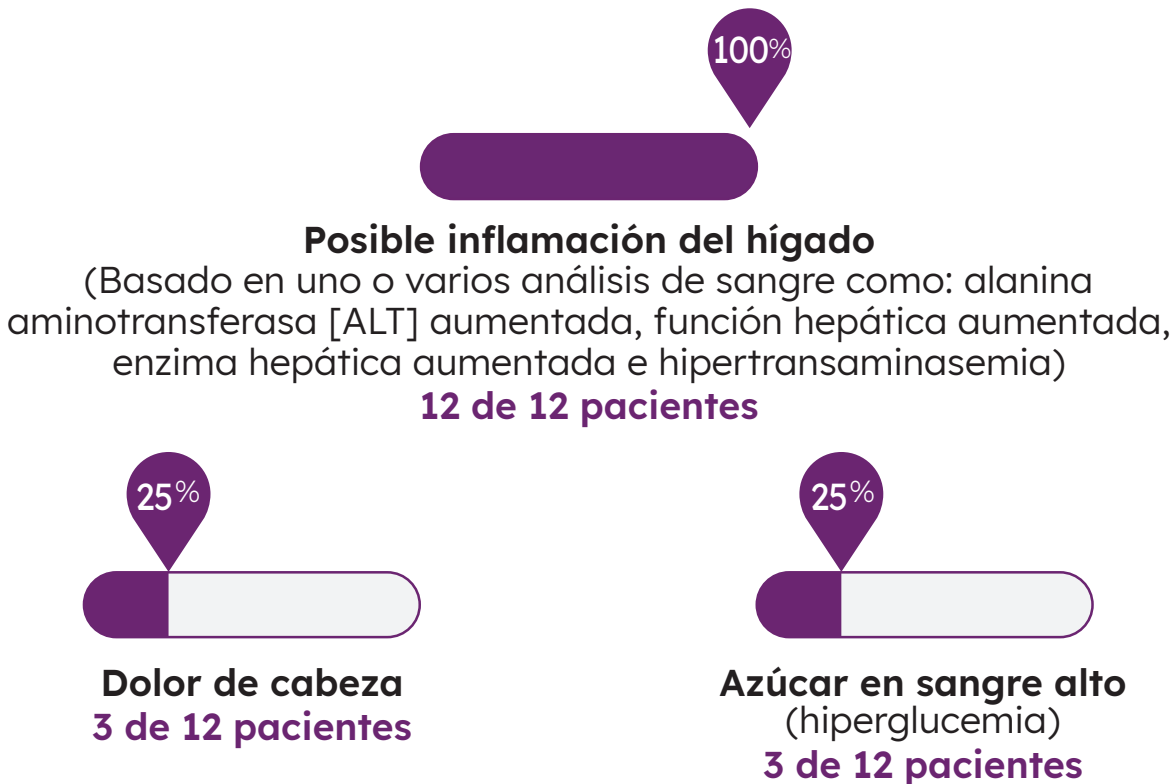
El efecto secundario más frecuente que se consideró que estaba relacionado con el tratamiento del estudio fue una posible inflamación hepática (según los resultados de los análisis de sangre, incluidos los niveles de ALT en la sangre que habían aumentado). Los resultados de los análisis de sangre volvieron a niveles sanos después de que los pacientes tomaran corticoesteroides.

¿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 25 %** (3 o más pacientes) de todos los pacientes del estudio. Hubo otros efectos secundarios que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento del estudio y que se produjeron en menos pacientes.





¿Podían los pacientes pasar más tiempo entre comidas sin tener un nivel bajo de glucemia?

Sí, en promedio los pacientes podían someterse a una dieta absoluta (no comer ni beber nada excepto agua) por más tiempo después de 3, 6 y 12 meses de haber recibido DTX401.



En promedio, los pacientes podían someterse a una dieta absoluta durante 1,5 a 2 horas más después de haber recibido DTX401. Durante el estudio, los investigadores cambiaron la comida que dieron a los pacientes antes de someterse a dieta absoluta para ayudar a obtener resultados precisos. Dado que la comida cambió, hubo un intervalo de tiempo en el que los pacientes pudieron someterse a una dieta absoluta.

Para responder a esta pregunta, los pacientes realizaron una prueba de dieta absoluta durante toda la noche en un hospital. En esta prueba:

- 1** Los investigadores dieron a cada paciente una cena, que incluía una dosis de almidón de maíz, y los pacientes se sometieron a una dieta absoluta hasta 15 horas durante la noche.
- 2** Los investigadores analizaron sus niveles de glucemia muchas veces hasta que el paciente alcanzó un nivel bajo de glucemia o mostró síntomas de un nivel bajo de glucemia. **El nivel bajo de glucemia** fue de 60 miligramos o menos de glucosa por decilitro de sangre (mg/dl) o 3,3 o menos milimoles por litro (mmol/l).
- 3** Si un paciente tenía un nivel bajo de glucemia o mostraba síntomas de un nivel bajo de glucemia, los investigadores finalizaban la prueba y los trataban con alguna de las siguientes opciones:
 - Almidón de maíz
 - Una comida
 - Glucosa a través de una vena

¿Cómo ha ayudado este estudio a pacientes e investigadores?

Los investigadores encontraron que el efecto secundario más frecuente que se consideró que estaba relacionado con el tratamiento del estudio era una posible inflamación hepática (según los resultados de los análisis de sangre, incluidos los niveles de ALT en la sangre que habían aumentado). También observaron que, después del tratamiento con DTX401, los pacientes podían someterse a una dieta absoluta por más tiempo y comer menos almidón de maíz con menos frecuencia que antes del tratamiento.

Son necesarios los resultados de varios estudios para decidir qué tratamientos funcionan mejor y cuáles son los más seguros. Ultragenyx está llevando a cabo un estudio de DTX401 en pacientes de 8 años de edad o más con GSD1a para confirmar los resultados de este estudio. Ultragenyx también tiene previsto realizar más estudios de DTX401 en pacientes con GSD1a.

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:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517085>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Título oficial del estudio: Estudio en fase I/II, abierto, de seguridad y de búsqueda de dosis de la transferencia génica de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) mediada por el virus adenoasociado (VAA) del serotipo 8 (VAA8) en adultos con enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo 1a (GSD1a)

Número nacional del ensayo clínico: NCT03517085

Número de EudraCT: 2016-003023-30

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

Résultats de l'étude clinique

La sécurité d'emploi du DTX401 chez les patients atteints de glycogénose de type Ia (GSDIa)

Merci !

Merci aux patients qui ont participé à l'étude clinique sur le DTX401, également appelé AAV8G6PC. Ultragenyx, le promoteur de cette étude, est reconnaissant envers ceux qui ont participé et estime qu'il est important de partager les résultats.

En participant à cette étude, les patients ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur l'utilisation du DTX401 chez les personnes atteintes de glycogénose de type Ia, également appelée GSDIa.

Table des matières

Pourquoi cette étude était-elle nécessaire ?	2
Qui faisait partie de cette étude ?	3
Que s'est-il passé pendant cette étude ?	3
Quels ont été les résultats de cette étude ?	5
Comment cette étude a-t-elle aidé les patients et les chercheurs ? ..	8
Où puis-je en apprendre davantage sur cette étude ?	8

Pourquoi cette étude était-elle nécessaire ?

Les chercheurs ont conçu cette étude, **401GSDA01**, pour en apprendre davantage sur la sécurité d'emploi de différentes doses de DTX401 chez des patients atteints de glycogénose de type Ia (GSDIa). Elle visait également à déterminer si les patients ayant reçu le DTX401 pouvaient espacer plus longtemps leurs repas et prendre moins de fécule de maïs avant de présenter une hypoglycémie.

La **GSDIa** est une affection génétique rare qui empêche l'organisme de maintenir des taux de glycémie normaux entre les repas. Cela entraîne un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) qui peut mettre la vie en danger.

La GSDIa est causée par des changements (mutations) dans le gène **G6PC**, qui produit la G6Pase. Chez les patients atteints de GSDIa, le gène **G6PC** crée un type de G6Pase qui ne fonctionne pas et qui ne peut pas transformer le glycogène en glucose. Le glycogène peut s'accumuler et endommager certains organes, comme le foie et les reins.

Il n'existe pas de médicament approuvé pour la GSDIa. Actuellement, les patients atteints de GSDIa prennent en charge leurs symptômes en surveillant étroitement leur glycémie, en suivant un régime alimentaire particulier pour éviter certains types de sucre et en prenant de la fécule de maïs entre les repas.

Qu'est-ce que le DTX401 ?

Le **DTX401**, également appelé AAV8G6PC, est une thérapie génique conçue pour traiter la GSDIa en ajoutant une copie saine du gène **G6PC** pour fabriquer un type de G6Pase efficace.

Il est administré par une veine sous forme d'**une perfusion intraveineuse (IV)** qui délivre la copie du gène principalement au foie.

Comment l'organisme maintient-il généralement des taux de glycémie normaux ?

Lorsque l'organisme n'a pas besoin d'utiliser immédiatement le sucre sanguin (**glucose**) pour son énergie, il stocke le glucose sous forme de **glycogène** dans les muscles et le foie.

Lorsque l'organisme a besoin d'énergie entre les repas, une protéine appelée **G6Pase** transforme le glycogène en glucose pour l'utiliser comme énergie et maintenir des taux de glycémie normaux.

Qui faisait partie de cette étude ?

Cette étude incluait **12 patients** atteints de GSD1a situés au Canada, aux Pays-Bas, en Espagne et aux États-Unis.

Les patients comprenaient des hommes et des femmes âgés de 18 à 57 ans lorsqu'ils ont rejoint l'étude. Leur âge moyen était de 32 ans.

Tous les patients ont été testés pour s'assurer qu'ils n'avaient pas d'anticorps anti-DTX401 avant de rejoindre l'étude.

Que s'est-il passé pendant cette étude ?



Avant le traitement

Les médecins de l'étude ont contrôlé l'état de santé de chaque patient afin de s'assurer qu'ils pouvaient participer à l'étude. Les patients sont restés au centre de l'étude pendant la nuit pour mesurer combien de temps ils pouvaient s'abstenir de manger avant de présenter une hypoglycémie.



Pendant le traitement par DTX401

Chaque patient a reçu une dose de DTX401 en perfusion IV :

- **Le bras de traitement 1** a reçu une **dose plus faible** de DTX401
- **Les bras de traitement 2, 3 et 4** ont reçu une **dose plus élevée** de DTX401

La plupart des patients ont également reçu des médicaments, appelés **corticoïdes**, à prendre par voie orale.



Après le traitement

Pendant 3 mois après que les patients aient reçu le DTX401, le personnel de l'étude a vérifié leur état de santé lors des visites au centre de l'étude ou à leur domicile.

Chaque patient s'est rendu au centre de l'étude 3, 6, 9 et 12 mois après avoir reçu le DTX401 pour que le personnel contrôle son état de santé. Lors de 2 ou 3 visites, les patients sont restés au centre pendant la nuit pour que le personnel puisse mesurer combien de temps ils pouvaient s'abstenir de manger avant de présenter une hypoglycémie.

L'étude a débuté en mai 2018 et s'est terminée en novembre 2021. Les patients ont participé à l'étude pendant une durée maximale d'un an. À la fin de cette étude, les patients ont été invités à participer à une étude de suivi de la sécurité d'emploi d'une durée de 4 ans, 401GSDIA02.

Pourquoi les patients ont-ils reçu des corticoïdes ?

Lorsqu'une thérapie génique délivre la copie d'un gène principalement au foie, elle peut provoquer une inflammation du foie. L'**inflammation** fait partie de la réponse du système immunitaire aux corps étrangers qui pourraient lui être nocifs. Pour réduire la réponse de leur système immunitaire au traitement à l'étude et réduire l'inflammation, la plupart des patients ont reçu des corticoïdes.

Pour vérifier l'inflammation du foie, les patients ont eu des analyses sanguines pour mesurer les taux d'**alanine aminotransférase**, ou **ALAT**. Des taux élevés d'ALAT dans le sang peuvent être un signe d'inflammation du foie.

Chaque bras de traitement a pris des corticoïdes à différents moments et à différentes doses pour savoir lequel a le mieux fonctionné pour prévenir ou traiter une éventuelle inflammation du foie. Le tableau ci-dessous indique à quel moment les patients ont reçu des corticoïdes et à quelle dose. La dose de corticoïdes de chaque patient a diminué au fil du temps. Un patient pouvait prendre des corticoïdes plus longtemps, si nécessaire, en fonction de ses taux sanguins d'ALAT.

Bras	Dose de DTX401	Moment où ils ont reçu des corticoïdes
1	Dose plus faible	<ul style="list-style-type: none">● A commencé à 40 mg de corticoïdes après avoir reçu du DTX401 si le taux sanguin d'ALAT avait augmenté● En a pris pendant une durée maximale de 6 semaines
2	Dose plus élevée	<ul style="list-style-type: none">● A commencé à 40 mg de corticoïdes après avoir reçu du DTX401 si le taux sanguin d'ALAT avait augmenté● En a pris pendant une durée maximale de 6 semaines
3	Dose plus élevée	<ul style="list-style-type: none">● A commencé à 60 mg de corticoïdes après avoir reçu du DTX401 si le taux sanguin d'ALAT avait augmenté● En a pris pendant une durée maximale de 7 semaines
4	Dose plus élevée	<ul style="list-style-type: none">● A commencé à 60 mg de corticoïdes avant d'avoir reçu du DTX401 quel que soit le taux sanguin d'ALAT● En a pris pendant une durée maximale de 8 semaines

Quels ont été les résultats de cette étude ?

Voici un **résumé** des principaux résultats du groupe de tous les patients de cette étude. Les résultats individuels de chaque patient pourraient être différents et ne figurent pas dans ce résumé. Si vous avez participé à cette étude et que vous avez des questions sur vos résultats, veuillez contacter le centre de l'étude.

Les résultats de plusieurs études sont nécessaires afin de décider quels traitements sont les plus efficaces et les plus sûrs. D'autres études peuvent fournir de nouvelles informations ou des résultats différents. Consultez toujours un médecin avant d'apporter des changements à un traitement.

Cette étude a été conçue pour répondre à **2 questions principales** :

- Combien de patients ont présenté des effets secondaires pendant l'étude ?
- Quels effets secondaires sont survenus dont les médecins pensaient qu'ils étaient liés au traitement à l'étude ?

Cette étude a également été conçue pour répondre à la question suivante :

- Les patients peuvent-ils espacer plus longtemps leur repas avant de présenter une hypoglycémie ?



Combien de patients ont présenté des effets secondaires pendant l'étude ?

Tous les patients de cette étude ont présenté des effets secondaires, et 4 patients ont signalé des effets secondaires graves.

Dans l'ensemble, les résultats de sécurité d'emploi étaient à peu près les mêmes pour chaque bras de traitement.

Qu'est-ce qu'un effet secondaire ?

Un **effet secondaire** est un signe ou un symptôme non désiré ou inattendu qui survient après la prise du traitement à l'étude.

De nombreuses recherches sont nécessaires pour savoir si un traitement entraîne un effet secondaire. Les effets secondaires peuvent être liés ou non au traitement de l'étude, à d'autres médicaments pris pendant l'étude, aux antécédents médicaux des patients ou à l'un des examens effectués pendant l'étude.



Qu'est-ce qu'un effet secondaire grave ?

Un effet secondaire est considéré comme **grave** lorsqu'il :

- est considéré comme médicalement important par un médecin ;
- nécessite des soins hospitaliers ;
- provoque un handicap ou une malformation congénitale ;
- met en jeu le pronostic vital ;
- provoque le décès.

Cette section est un résumé de **tous les effets secondaires** survenus au cours de l'étude même si les médecins pensaient qu'ils ne pouvaient pas être potentiellement liés au traitement à l'étude.

Le tableau ci-dessous indique le nombre de patients ayant présenté des effets secondaires et des effets secondaires graves pendant l'étude.

Nombre de patients qui	Bras 1 3 patients	Bras 2 3 patients	Bras 3 3 patients	Bras 4 3 patients
Ont présenté un effet secondaire	100 % (3 patients sur 3)	100 % (3 patients sur 3)	100 % (3 patients sur 3)	100 % (3 patients sur 3)
Ont présenté un effet secondaire grave	67 % (2 patients sur 3)	33 % (1 patient sur 3)	33 % (1 patient sur 3)	0 % (0 patient sur 3)

Aucun patient n'a présenté d'effets secondaires qui auraient pu signifier que la dose du traitement était trop élevée. Aucun patient n'est décédé pendant cette étude.

La section suivante est un résumé des effets secondaires survenus au cours de l'étude et que les médecins pensent **potentiellement liés** au traitement à l'étude.



Quels effets secondaires sont survenus dont les médecins pensent qu'ils étaient liés au traitement à l'étude ?

L'effet secondaire le plus fréquent considéré comme étant lié au traitement à l'étude était une éventuelle inflammation du foie (d'après les résultats des analyses de sang, y compris les taux sanguins d'ALAT qui ont augmenté). Les résultats des analyses sanguines sont revenus à des niveaux sains après que les patients aient pris des corticoïdes.

Quels effets secondaires graves les patients ont-ils présentés qui ont été considérés comme étant liés au traitement à l'étude ?

Aucun patient n'a présenté d'effets secondaires graves considérés comme étant liés au traitement à l'étude.

Quels effets secondaires fréquents les patients ont-ils présentés qui ont été considérés comme étant liés au traitement à l'étude ?

Vous trouverez ci-dessous les effets secondaires fréquents considérés comme étant liés au traitement à l'étude, survenus chez **au moins 25 %** (3 patients ou plus) de l'ensemble des patients de l'étude. D'autres effets secondaires considérés comme étant liés au traitement à l'étude sont survenus chez moins de patients.



100 %

Éventuelle inflammation du foie

(d'après les résultats d'une ou plusieurs analyses de sang, comme : augmentation des taux d'alanine transaminase [ALAT], augmentation dans les tests de fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques et hypertransaminasémie)

12 patients sur 12



25 %

Mal de tête
3 patients sur 12



25 %

Taux de sucre élevé
(hyperglycémie)
3 patients sur 12



Les patients peuvent-ils espacer plus longtemps leur repas avant de présenter une hypoglycémie ?

Oui, en moyenne, les patients pouvaient jeûner (ne rien manger ni boire, sauf de l'eau) plus longtemps 3, 6 et 12 mois après avoir reçu le DTX401.



En moyenne, les patients pouvaient jeûner pendant 1,5 à 2 heures de plus après avoir reçu le DTX401. Au cours de l'étude, les chercheurs ont modifié le repas qu'ils ont donné aux patients avant qu'ils ne jeûnent afin d'obtenir des résultats exacts. Comme le repas a changé, il y avait une plage de temps pendant lequel les patients pouvaient jeûner.

Pour répondre à cette question, les patients ont effectué un examen à jeun la nuit à l'hôpital. Dans cet examen :

- 1** Les chercheurs ont donné à chaque patient le dîner, qui comprenait une dose de fécule de maïs, et les patients ont jeûné pendant une nuit pendant une durée maximale de 15 heures.
- 2** Les chercheurs ont testé leur glycémie de nombreuses fois jusqu'à ce que le patient présente une hypoglycémie ou des symptômes d'hypoglycémie. L'**hypoglycémie** était par définition 60 milligrammes ou moins de glucose par décilitre de sang (mg/dl) ou de 3,3 millimoles ou moins par litre (mmol/l).
- 3** Si un patient présentait une hypoglycémie ou des symptômes d'hypoglycémie, les chercheurs ont terminé l'examen et l'ont traitée avec l'un des traitements suivants :
 - Fécule de maïs
 - Un repas
 - Glucose par voie intraveineuse

Comment cette étude a-t-elle aidé les patients et les chercheurs ?

Les chercheurs ont observé que l'effet secondaire le plus fréquent considéré comme étant lié au traitement à l'étude était une éventuelle inflammation du foie (d'après les résultats des analyses de sang, y compris les taux sanguins d'ALAT qui ont augmenté). Ils ont également observé qu'après le traitement par DTX401, les patients pouvaient jeûner plus longtemps et prendre moins de féculé de maïs, moins souvent qu'avant le traitement.

Les résultats de plusieurs études sont nécessaires afin de décider quels traitements sont les plus efficaces et les plus sûrs. Ultragenyx a une étude en cours sur le DTX401 chez des patients âgés de 8 ans et plus atteints de GSDIa pour confirmer les résultats de cette étude. Ultragenyx prévoit également d'autres études sur le DTX401 chez les patients atteints de GSDIa.

D'autres études peuvent avoir de nouvelles informations ou des résultats différents. Consultez toujours un médecin avant d'apporter des changements à un traitement.

Où puis-je en apprendre davantage sur cette étude ?

Vous pouvez trouver de plus amples renseignements sur cette étude, y compris un rapport avec les résultats de l'étude, sur ces sites Web :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517085>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Titre officiel de l'étude : Étude de suivi à long terme visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du transfert du gène de la glucose-6-phosphatase (G6Pase) médié par le sérotype 8 du virus adéno-associé (AAV8) chez des adultes atteints de glycogénose de type Ia (GSDIa).

Numéro national d'essai clinique : NCT03517085

Numéro EudraCT : 2016-003023-30

Si vous avez des questions au sujet des résultats, veuillez consulter un médecin ou le personnel du centre de l'étude.

Merci !

Chez Ultragenyx, notre priorité est le développement de médicaments destinés aux personnes vivant avec des maladies rares et extrêmement rares. Mais il faut plus que des connaissances scientifiques et de la recherche pour concevoir des médicaments. Votre participation est essentielle et permet au processus de recherche d'aller de l'avant. Nous vous remercions de votre participation à cette étude et de votre engagement envers la recherche.



Ultragenyx est une société biopharmaceutique qui s'engage à fournir aux patients des produits pour le traitement de maladies rares et extrêmement rares, en mettant l'accent sur les maladies génétiques graves et invalidantes.

Coordonnées :
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949 États-Unis
(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com ou
TrialRecruitment@ultragenyx.com.

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2022
Tous droits réservés. Veuillez ne pas copier, modifier ou créer d'autres documents sur la base de cela sans l'autorisation écrite expresse d'Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Klinische onderzoeksresultaten

De veiligheid van DTX401 bij patiënten met glycogeenstapelingsziekte type Ia (GSDIa)

Dank u wel!

Hartelijk dank aan de patiënten die hebben meegedaan aan het klinisch onderzoek naar DTX401, ook wel AAV8G6PC genoemd. Ultragenyx, de sponsor van dit onderzoek, is diegenen die hebben meegedaan dankbaar en vindt het belangrijk om de resultaten te delen.

Door mee te doen aan dit onderzoek hebben de patiënten de onderzoekers geholpen om meer te weten te komen over het gebruik van DTX401 bij mensen met glycogeenstapelingsziekte type Ia, ook wel GSDIa (glycogen storage disease, GSD) genoemd.

Inhoudsopgave

Waarom was dit onderzoek nodig?	2
Wie deed mee aan dit onderzoek?	3
Wat gebeurde er tijdens dit onderzoek?	3
Wat waren de resultaten van dit onderzoek?	5
Hoe heeft dit onderzoek patiënten en onderzoekers geholpen?	8
Waar kan ik meer te weten komen over dit onderzoek?	8

Waarom was dit onderzoek nodig?

Onderzoekers hebben dit onderzoek, **401GSDA01**, opgezet om meer te weten te komen over de veiligheid van verschillende dosissen DTX401 bij patiënten met glycogeenstapelingsziekte type Ia (GSDIa). Het was ook ontworpen om te weten te komen of patiënten die DTX401 kregen, langere tijd tussen de maaltijden konden en minder maïszetmeel hoefden te gebruiken voordat ze een lage bloedsuikerspiegel kregen.

GSDIa is een zeldzame, genetische aandoening die ervoor zorgt dat het lichaam de normale bloedsuikerspiegel tussen maaltijden niet vasthoudt. Dit leidt tot een lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie), wat levensbedreigend kan zijn.

GSDIa wordt veroorzaakt door veranderingen (mutaties) in het **G6PC**-gen, dat G6Pase aanmaakt. Bij patiënten met GSDIa, maakt **G6PC** een niet-werkend type G6Pase, dat glycogeen niet kan omzetten in glucose. Glycogeen kan zich ophopen en kan leiden tot schade aan bepaalde organen, zoals de lever en de nieren.

Er is geen goedgekeurd geneesmiddel voor GSDIa. Op dit moment beheren patiënten met GSDI hun symptomen door hun bloedsuikerspiegel nauwlettend te controleren, een speciaal maaltijdenplan te volgen om bepaalde soorten suiker te vermijden en tussen de maaltijden door maïszetmeel te gebruiken.

Wat is DTX401?

DTX401, ook wel AAV8G6PC genoemd, is een gentherapie ontworpen voor de behandeling van GSDIa, door een gezonde kopie van het **G6PC**-gen toe te voegen om een werkend type G6Pase aan te kunnen maken.

Het wordt toegediend in een ader met **een intraveneus (IV) infuus** om de kopie van het gen af te geven, voornamelijk aan de lever.

Hoe zorgt het lichaam normaal gesproken voor een normale bloedsuikerspiegel?

Wanneer het lichaam de bloedsuiker (**glucose**) niet meteen nodig heeft voor energie, slaat het glucose op **in de spieren en de lever** als glycogeen.

Wanneer het lichaam tussen de maaltijden door energie nodig heeft, verandert een eiwit, **G6Pase** genoemd, glycogeen weer in glucose, om als energie te kunnen gebruiken en een normale bloedsuikerspiegel te behouden.

Wie deed mee aan dit onderzoek?

Aan dit onderzoek deden **12 patiënten** met GSD1a mee uit Canada, Nederland, Spanje en de Verenigde Staten.

De patiënten waren mannen en vrouwen tussen de 18 en 57 jaar oud toen ze aan het onderzoek begonnen. Hun gemiddelde leeftijd was 32 jaar.

Alle patiënten werden getest om er zeker van te zijn dat ze geen antilichamen tegen DTX401 hadden voordat ze aan het onderzoek begonnen.

Wat gebeurde er tijdens dit onderzoek?



Vóór de
behandeling

De onderzoeksartsen controleerden de gezondheid van elke patiënt, om er zeker van te zijn dat ze aan het onderzoek konden meedoen. De patiënten bleven 's nachts in het onderzoekscentrum om te bepalen hoelang ze zonder eten konden voordat ze een lage bloedsuikerspiegel kregen.



Tijdens de
behandeling met
DTX401

Elke patiënt kreeg één dosis DTX401 als een IV-infuus:

- **Groep 1** kreeg een **lagere dosis** DTX401
- **Groep 2, 3 en 4** kregen een **hogere dosis** DTX401

De meeste patiënten kregen ook geneesmiddelen, **steroïden** genoemd, die ze oraal moesten innemen.



Na de
behandeling

Gedurende 3 maanden nadat de patiënten DTX401 kregen, controleerde het onderzoekspersoneel hun gezondheid tijdens bezoeken aan het onderzoekscentrum of bij de patiënt thuis.

Elke patiënt bezocht het onderzoekscentrum 3, 6, 9 en 12 maanden na ontvangst van DTX401, zodat het personeel zijn/haar gezondheid kon controleren. Bij 2 of 3 bezoeken moesten de patiënten 's nachts in het onderzoekscentrum blijven, zodat het personeel kon bepalen hoelang ze zonder eten konden voordat ze een lage bloedsuikerspiegel kregen.

Het onderzoek begon in mei 2018 en eindigde in november 2021. De patiënten deden tot maximaal 1 jaar aan het onderzoek mee. Op het moment dat dit onderzoek eindigde, werden de patiënten uitgenodigd om mee te doen aan een 4 jaar durend vervolgonderzoek voor de veiligheid, 401GSDIA02.

Waarom kregen de patiënten steroïden?

Wanneer een gentherapie een kopie van een gen voornamelijk aan de lever afgeeft, kan dit een leverontsteking veroorzaken. Een **ontsteking** is een reactie van het immuunsysteem op vreemde dingen die het kunnen beschadigen. Om de reactie van hun immuunsysteem op de onderzoeksbehandeling te verlagen en de ontsteking te verminderen, kregen de meeste patiënten steroïden.

Om te controleren op leverontsteking, ondergingen patiënten bloedonderzoeken om de concentraties **alanine-aminotransferase** of **ALT** te meten. Hoge concentraties ALT in het bloed kunnen een teken zijn van leverontsteking.

Elke behandelingsgroep kreeg steroïden op verschillende tijdstippen en in verschillende dosissen, om te weten te komen welke dosis het beste werkt bij het voorkomen of behandelen van een mogelijke leverontsteking. In de onderstaande tabel staat wanneer patiënten steroïden kregen en welke dosis ze kregen. Voor elke patiënt werd de dosis steroïden na verloop van tijd lager. Een patiënt kon op basis van zijn/haar concentraties ALT in het bloed langer steroïden gebruiken, indien nodig.

Groep	DTX401-dosis	Wanneer de steroïden werden toegediend
1	Lagere dosis	<ul style="list-style-type: none">● Begonnen met 40 mg steroïden na het krijgen van DTX401, als hun concentraties ALT in het bloed omhoog gingen● Gedurende 6 weken
2	Hogere dosis	<ul style="list-style-type: none">● Begonnen met 40 mg steroïden na het krijgen van DTX401, als hun concentraties ALT in het bloed omhoog gingen● Gedurende 6 weken
3	Hogere dosis	<ul style="list-style-type: none">● Begonnen met 60 mg steroïden na het krijgen van DTX401, als hun concentraties ALT in het bloed omhoog gingen● Gedurende 7 weken
4	Hogere dosis	<ul style="list-style-type: none">● Begonnen met 60 mg steroïden voordat ze DTX401 kregen, ongeacht de concentraties ALT in het bloed● Gedurende 8 weken

Wat waren de resultaten van dit onderzoek?

Dit is een **samenvatting** van de belangrijkste resultaten van de groep met alle patiënten in dit onderzoek. De individuele resultaten van elke patiënt kunnen verschillend zijn en staan niet in deze samenvatting. Als u heeft meegedaan aan dit onderzoek en vragen heeft over uw resultaten, neem dan contact op met het onderzoekscentrum.

Resultaten van verschillende onderzoeken zijn nodig om te beslissen welke behandelingen het beste werken en het veiligste zijn. Andere onderzoeken kunnen mogelijk nieuwe informatie of andere resultaten opleveren. Praat altijd met een arts voordat u wijzigingen in een behandeling aanbrengt.

Dit onderzoek is opgezet om **2 belangrijke vragen te beantwoorden:**

- Hoeveel patiënten hadden bijwerkingen tijdens het onderzoek?
- Welke bijwerkingen deden zich voor, waarvan de artsen dachten dat ze mogelijk samenhangen met de onderzoeksbehandeling?

Dit onderzoek is ook opgezet om de volgende vraag te beantwoorden:

- Konden patiënten langere tijd tussen maaltijden voordat ze een lage bloedsuikerspiegel kregen?



Hoeveel patiënten hadden bijwerkingen tijdens het onderzoek?

Alle patiënten in dit onderzoek hadden bijwerkingen en 4 patiënten meldden ernstige bijwerkingen.

Over het algemeen waren de veiligheidsresultaten ongeveer hetzelfde voor elke behandelingsgroep.

Wat is een bijwerking?

Een **bijwerking** is een ongewenst of onverwacht teken of symptoom dat optreedt na het krijgen van de onderzoeksbehandeling.

Er is veel onderzoek nodig om te weten of een behandeling een bijwerking veroorzaakt. Bijwerkingen kunnen al dan niet gerelateerd zijn aan de onderzoeksbehandeling, aan andere geneesmiddelen die tijdens het onderzoek worden gebruikt, aan de medische voorgeschiedenis van de patiënten, of aan een van de tests die in het onderzoek worden uitgevoerd.



Wat is een ernstige bijwerking?

Een bijwerking wordt als **ernstig** beschouwd wanneer deze:

- Door een arts als medisch belangrijk wordt beschouwd
- Zorg in een ziekenhuis vereist
- Een handicap of geboortefwijking veroorzaakt
- Levensbedreigend is
- Overlijden veroorzaakt

Dit gedeelte is een samenvatting van **alle bijwerkingen** die optraden tijdens het onderzoek, zelfs als de artsen dachten dat ze waarschijnlijk niet samenhangen met de onderzoeksbehandeling.

In de onderstaande tabel staat het aantal patiënten dat bijwerkingen en ernstige bijwerkingen had tijdens het onderzoek.

Aantal patiënten met	Groep 1 3 patiënten	Groep 2 3 patiënten	Groep 3 3 patiënten	Groep 4 3 patiënten
Bijwerkingen	100% (3 van de 3 patiënten)	100% (3 van de 3 patiënten)	100% (3 van de 3 patiënten)	100% (3 van de 3 patiënten)
Ernstige bijwerkingen	67% (2 van de 3 patiënten)	33% (1 van de 3 patiënten)	33% (1 van de 3 patiënten)	0% (0 van de 3 patiënten)

Geen enkele patiënt had bijwerkingen die betekenden dat de behandelingsdosis te hoog was. Tijdens dit onderzoek zijn er geen patiënten overleden.

Het volgende gedeelte is een samenvatting van de bijwerkingen die optraden tijdens het onderzoek, waarvan de artsen dachten dat ze **mogelijk samenhangen** met de onderzoeksbehandeling.



Welke bijwerkingen deden zich voor waarvan de artsen dachten dat ze mogelijk samenhangen met de onderzoeksbehandeling?

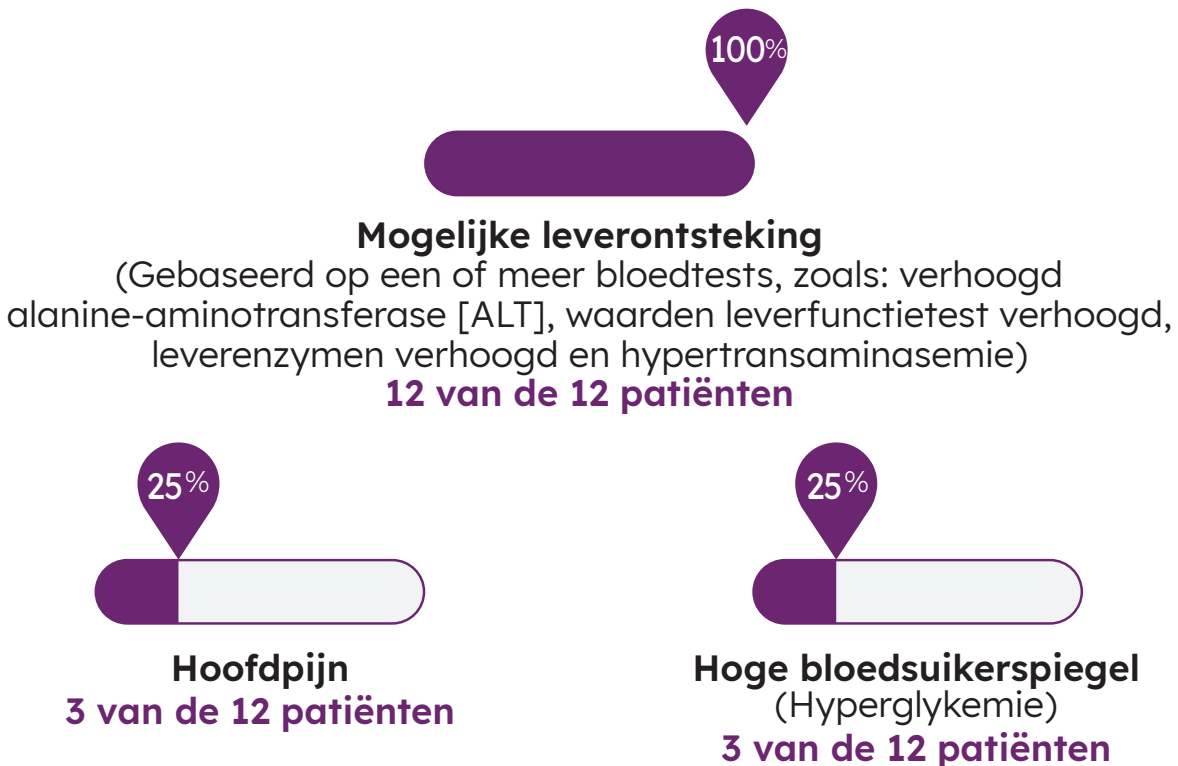
De meest voorkomende bijwerking waarvan gedacht werd dat deze samenhang met de onderzoeksbehandeling was een mogelijke leverontsteking (op basis van resultaten van bloedonderzoeken, waaronder de concentraties ALT in het bloed die omhoog gingen). De resultaten van de bloedonderzoeken werden weer normaal nadat de patiënten steroïden hadden ingenomen.

Welke ernstige bijwerkingen hadden patiënten waarvan gedacht werd dat ze samenhangen met de onderzoeksbehandeling?

Geen enkele patiënt had ernstige bijwerkingen waarvan gedacht werd dat ze samenhangen met de onderzoeksbehandeling.

Welke veelvoorkomende bijwerkingen hadden patiënten waarvan gedacht werd dat ze samenhangen met de onderzoeksbehandeling?

Hieronder staan de veelvoorkomende bijwerkingen waarvan wordt gedacht dat ze samenhangen met de onderzoeksbehandeling, die optraden bij **ten minste 25%** (3 of meer patiënten) van alle patiënten in het onderzoek. Er waren andere bijwerkingen waarvan werd gedacht dat ze samenhangen met de onderzoeksbehandeling die optraden bij minder patiënten.





Konden patiënten langere tijd tussen maaltijden voordat ze een lage bloedsuikerspiegel kregen?

Ja, patiënten konden 3, 6 en 12 maanden na toediening van DTX401 gemiddeld langer vasten (zonder iets te eten of te drinken, behalve water).



Gemiddeld konden patiënten 1,5-2 uur langer vasten na het krijgen van DTX401. Tijdens het onderzoek veranderden de onderzoekers de maaltijd die ze patiënten gaven voordat ze vastten, om nauwkeurige resultaten te verkrijgen. Omdat de maaltijd veranderde, was er een verschil in de tijd dat patiënten konden vasten.

Om deze vraag te kunnen beantwoorden, deden de patiënten 's nachts in een ziekenhuis een nuchterheidstest. Bij deze test:

- 1** Gaven onderzoekers elke patiënt avondeten met een dosis maïszetmeel en de patiënten moesten 's nachts gedurende maximaal 15 uur vasten.
- 2** Testten de onderzoekers hun bloedsuikerspiegel vele malen tot de patiënt een lage bloedsuikerspiegel had of symptomen van een lage bloedsuikerspiegel vertoonde. **Een lage bloedsuikerspiegel** was 60 milligram of minder glucose per deciliter bloed (mg/dl) of 3,3 of lagere millimol per liter (mmol/l).
- 3** Als een patiënt een lage bloedsuikerspiegel had of symptomen van een lage bloedsuikerspiegel vertoonde, stopten de onderzoekers de test en werden ze behandeld met:
 - Maïszetmeel
 - Een maaltijd
 - Glucose toegediend via een ader

Hoe heeft dit onderzoek patiënten en onderzoekers geholpen?

De onderzoekers vonden dat de meest voorkomende bijwerking waarvan gedacht werd dat deze samenhang met de onderzoeksbehandeling een mogelijke leverontsteking was (op basis van resultaten van bloedonderzoeken, waaronder de concentraties ALT in het bloed die omhoog gingen). Ze ontdekten ook dat patiënten na de behandeling met DTX401 langer konden vasten en minder maïszetmeel gebruikten, minder vaak dan voor de behandeling.

Resultaten van verschillende onderzoeken zijn nodig om te beslissen welke behandelingen het beste werken en het veiligste zijn. Ultragenyx heeft een lopend onderzoek naar DTX401 bij patiënten van 8 jaar en ouder met GSD1a, om de resultaten van dit onderzoek te bevestigen. Ultragenyx heeft ook plannen voor meer onderzoeken naar DTX401 bij patiënten met GSD1a.

Andere onderzoeken kunnen nieuwe of andere resultaten opleveren. Praat altijd met een arts voordat u wijzigingen in een behandeling aanbrengt.

Waar kan ik meer te weten komen over dit onderzoek?

U vindt meer informatie over dit onderzoek, waaronder een rapport met de onderzoeksresultaten op deze websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517085>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Officiële titel van het onderzoek: Een open-label fase 1/2-onderzoek naar veiligheid en dosering van adenogeassocieerd virus (AAV) serotype 8 (AAV8)-gemedieerde genoverdracht van Glucose-6-fosfatase (G6Pase) bij volwassenen met glycogeenstapelingsziekte type 1a (GSD1a)

Nationaal klinisch onderzoeksnummer: NCT03517085

EudraCT-nummer: 2016-003023-30

Als u vragen heeft over de resultaten, stel deze dan aan een arts of het personeel van het onderzoekscentrum.

Dank u wel!

Bij Ultragenyx ligt onze focus op het ontwikkelen van geneesmiddelen voor mensen die leven met zeldzame en uiterst zeldzame ziekten. Maar er is meer nodig dan wetenschappelijke kennis en onderzoek om geneesmiddelen te ontwikkelen. Uw betrokkenheid is van cruciaal belang en zorgt ervoor dat het onderzoeksproces verder gaat. Dank u voor uw deelname aan dit onderzoek en uw toewijding aan onderzoek.



Ultragenyx is een biofarmaceutisch bedrijf dat zich inzet om producten te leveren aan patiënten voor de behandeling van zeldzame en uiterst zeldzame ziekten, met de nadruk op ernstige, slopende genetische ziekten.

Contactgegevens:
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949, VS
(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com of
TrialRecruitment@ultragenyx.com

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2022
Alle rechten voorbehouden. Gelieve geen materiaal te kopiëren, wijzigen of creëren op basis van dit materiaal, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van Ultragenyx Pharmaceutical Inc.