

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. UX007G-CL201 Results Summary English.....	03
2. UX007G-CL301 Results Summary French.....	15
3. UX007G-CL201 Results Summary German.....	27
4. UX007G-CL201 Results Summary Hebrew.....	39
5. UX007G-CL201 Results Summary Italian.....	51
6. UX007G-CL201 Results Summary Spanish.....	63

Study Sponsor: Ultragenyx

Treatment Studied: Triheptanoin (UX007)

Study Purpose: This study was done to learn how triheptanoin worked and to understand its safety in people with glucose transporter type 1 deficiency syndrome

Protocol Number: UX007G-CL201

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, parents, and caregivers helped the researchers learn more about using triheptanoin to help people with glucose transporter type 1 deficiency syndrome, also called Glut1 DS. Triheptanoin is also known as UX007.

Thank you to the patients, parents, and caregivers who took part in the clinical study for triheptanoin. 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?

Researchers are looking for additional ways to treat Glut1 DS. Before a treatment is available, researchers study the treatment to learn how it works and how safe it is.

In people with Glut1 DS, the body is unable to get a type of sugar called glucose to the brain. Glucose is the main source of energy for the brain. In people with Glut1 DS, the brain may not get enough energy. This may cause serious symptoms, such as seizures or problems with movement or learning skills, that keep people with Glut1 DS from living their daily lives.

People with Glut1 DS may use a special diet, known as the ketogenic diet, that is high in fat but has fewer carbohydrates and sugars. The diet can include foods made up of smaller fats called “medium chain triglycerides”. These smaller fats can be used as another source of energy for the brain. Triheptanoin is a 7 carbon medium chain triglyceride.

Researchers think that triheptanoin could be an extra source of energy for the brain and wanted to learn how it works in patients with Glut1 DS. The researchers also wanted to find out if the patients had any possible side effects during the study.



Who was in this study?

- This study included children, teenagers, and adults with glucose transporter type 1 deficiency syndrome, also known as Glut1 DS, who were not using a special diet known as the ketogenic diet.
- Everyone in the study was 4 to 54 years old when they joined.
- The study included 36 patients from Australia, France, Israel, Italy, Spain, the United Kingdom, and the United States.



How long did this study take?

- The patients were in the study for about 62 weeks.
- The study started in February 2014 and ended in September 2017.



What treatment was studied?

- The patients took triheptanoin or a placebo by mouth. Both were in liquid form and mixed into food and drink. A placebo looks like a study treatment but has no medicine in it.



What were the main questions the study wanted to answer?

- Did triheptanoin reduce the number of seizures the patients had?
- Did triheptanoin's safety information change?
- Did triheptanoin affect the patients in other ways?
- What side effects happened during the study?

What happened during the study?

This study had 2 parts. The patients in Part 1 were able to continue on to Part 2.

Part 1 was “double-blind”. This means that none of the patients, doctors or other study staff, or the sponsor knew what treatment each patient took. Some studies are done this way because knowing which treatment the patients are taking can affect the results of the study. When Ultragenyx reviewed the results of the study, they knew what treatment each patient took so they could create a report of the results.

The researchers used a computer program to randomly choose the treatment that each patient took. This helped make sure the treatments were chosen fairly and comparing the results of the treatments was as accurate as possible.





During Part 1, the patients took either triheptanoin or the placebo. A placebo looks like a study treatment but does not have any medicine in it. The researchers used a placebo to help make sure the effects of triheptanoin they found in the study were actually caused by triheptanoin.

Part 2 was “open-label”. This means that each patient knew what they were taking, and the doctors and study staff also knew. During this part of the study, all of the patients took triheptanoin.

The full dose of triheptanoin was between 1 and 4 grams per kilogram of body weight per day, also known as g/kg/day. This meant that the amount of triheptanoin each patient took was based on their weight. The full dose of triheptanoin was split up and mixed with food and drink at least 4 times a day.

Clinical Study Results

The chart below shows the treatments the patients took:

	Part 1	Part 2
	<ul style="list-style-type: none">• 25 patients took triheptanoin• 11 patients took the placebo	<ul style="list-style-type: none">• 34 patients took triheptanoin• 2 patients did not participate in Part 2
	1 to 4 g/kg/day	1 to 4 g/kg/day
	Multiple times a day for up to 8 weeks	Multiple times a day for up to 44 weeks
	<ul style="list-style-type: none">• As a liquid mixed with food and drink, taken by mouth• The full dose of the treatment was split up and mixed with food at least 4 times a day	<ul style="list-style-type: none">• As a liquid mixed with food and drink, taken by mouth• The full dose of triheptanoin was split up and mixed with food at least 4 times a day

Before the patients took any study treatment, the doctors did tests to make sure the patients could join the study. These tests were done up to 6 weeks before the patients took any study treatment. The doctors:

- did a physical exam and asked what medicines the patients were taking
- checked the patients' heart using an electrocardiogram, also known as an ECG
- checked the patients' thinking and memory skills, as well as their ability to move their body and how well they could walk
- asked how the disease was affecting the patients' daily lives
- measured the electrical activity in each patient's brain using an electroencephalogram, also known as an EEG
- showed the patients how to use an electronic diary to keep track of any seizures they had

The doctors also did these tests and measurements throughout the study, and after the patients took their last dose of study treatment.

Throughout the study, the patients also continued taking their usual anti-seizure treatments.

Clinical Study Results

During Part 1 of the study, the patients took triheptanoin or the placebo for up to 8 weeks. For the first 2 weeks, the patients slowly increased the amount of treatment they took each day and at each meal. Some studies are done like this to help the patient's body get used to the treatment.

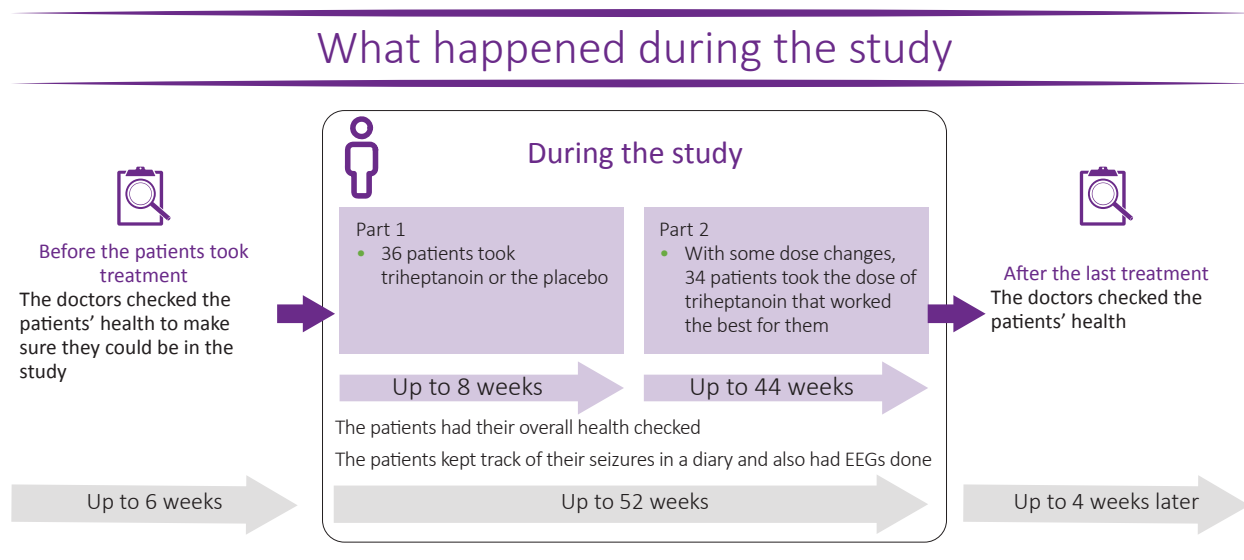
During Part 2 of the study, all of the patients who remained in the study took triheptanoin at the same dose as before for up to 44 weeks.

For patients who remained in the study after the 18 weeks in Part 2, the study doctors could slowly change the dose of triheptanoin over 10 weeks. The patient took more triheptanoin if they could tolerate the dose.

- After these 10 weeks, the patients could continue taking triheptanoin at the dose that worked best for them. They continued taking triheptanoin for up to 16 more weeks.

After the patients stopped taking the study treatments in this study, the doctors called the patients about 4 weeks later to ask how they were feeling.

The chart below shows what happened during the study.



What were the results of the study?

This is a summary of the main results from this study. The individual results of each patient might be different and are not in this summary.

If you or the child in your care who participated in this study have questions about individual results, please contact the doctor or staff at the study site.

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

Did triheptanoin reduce the number of seizures the patients had?

No. Triheptanoin did not reduce the number of seizures the patients had.

To answer this question, the doctors reviewed the number of seizures the patients had in Part 1. They counted 2 types of seizures:

- seizures the patients recorded in their diary over 6 weeks
- seizures recorded by the EEG overnight

The seizures recorded by the EEG overnight were known as “absence seizures”. This type of seizure is brief and sudden. Someone having an absence seizure might appear to be staring into space for a few seconds.

Overall, the researchers found that patients taking triheptanoin had 13.5% fewer seizures compared to patients who were taking the placebo. This difference between the treatments was too small to know if triheptanoin reduced the number of seizures more than the placebo. The researchers also did not find a big enough difference between the patients who took triheptanoin and those who took the placebo in each type of seizure they recorded.

Did triheptanoin’s safety information change?

To answer this question, the doctors kept track of the “adverse events” that the patients had during Part 1.

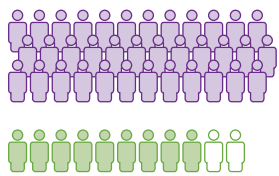
An adverse event is any new sign or symptom that patients start having during a study. Adverse events may or may not be caused by the treatments in the study. Doctors keep track of all the adverse events that happen in studies, even if they do not think the adverse events might be related to the study treatment.

Clinical Study Results

This section is a summary of all the adverse events, whether they might be related to the study treatment or not. An adverse event is considered “serious” when it causes death or is life-threatening, causes a birth defect or disability, or requires hospital care.

Later in this document, there will be a summary of possible side effects, which are adverse events that doctors thought might be related to the study treatment.

How many patients had adverse events?



- There were 100.0% of patients who took triheptanoin at any time during the study who had adverse events. This was 36 out of 36 patients.
- There were 81.8% of patients who took the placebo in Part 1 who had adverse events. This was 9 out of 11 patients.

How many patients had serious adverse events?



- There were 8.3% of patients who took triheptanoin at any time during the study who had serious adverse events. This was 3 out of 36 patients.
- None of the patients who took the placebo in Part 1 had serious adverse events.

How many patients left the study due to adverse events?



- There were 2.8% of patients who took triheptanoin at any time during the study who left the study because of adverse events. This was 1 out of 36 patients.
- None of the patients who took the placebo in Part 1 left the study due to adverse events.

Did triheptanoin affect the patients in other ways?

To answer this question, the doctors did tests and measurements during the study to learn how triheptanoin affected:

- the patients’ thinking and memory
- how far the patients could walk in 6 minutes
- the patients’ movement that involved the whole body

The doctors also studied how triheptanoin affected a condition that causes painless muscle contractions after exercise or other physical activity. This condition is known as paroxysmal exertional dyskinesia and results in abnormal body movements that the person cannot control.

Overall, the researchers found that after 8 weeks of treatment in Part 1 there were no differences for any of these results between the patients who took triheptanoin and the patients who took the placebo.

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 the study treatment.

A side effect is considered "serious" when it causes death or is life-threatening, causes a birth defect or disability, or requires hospital care.

The results below include side effects from both parts of the study. Two of the 36 patients left the study after Part 1. So, only 34 patients are included in the Part 2 results below.

How many patients had serious side effects?

None of the patients had serious side effects during this study that doctors thought might be related to the study treatment. None of the patients died during this study.

How many patients had serious or non-serious side effects?

In Part 1 of this study, more patients had serious or non-serious side effects after taking triheptanoin compared to patients taking the placebo.

None of the patients left the study because of any serious or non-serious side effects that the doctors thought might be related to the study treatment.

The table below shows how many patients had serious or non-serious side effects that doctors thought might be related to the study treatment after taking each treatment during the study.

Serious or non-serious side effects in this study

	Part 1		Part 2
	Triheptanoin (25 patients)	Placebo (11 patients)	Triheptanoin (34 patients)
How many patients had side effects?	72.0% (18 patients)	45.5% (5 patients)	79.4% (27 patients)

What side effects did the patients have?

The table below shows the side effects that happened in at least 3 patients in any treatment group that doctors thought might be related to the study treatment. There were other side effects, but they happened in fewer patients.

Most common side effects in this study

Side Effect	Part 1		Part 2
	Triheptanoin (25 patients)	Placebo (11 patients)	Triheptanoin (34 patients)
Vomiting	44.0% (11 patients)	9.1% (1 patient)	29.4% (10 patients)
Diarrhea	28.0% (7 patients)	27.3% (3 patients)	44.1% (15 patients)
Upper stomach pain	24.0% (6 patients)	0.0% (0 patients)	8.8% (3 patients)
Stomach pain	20.0% (5 patients)	9.1% (1 patient)	8.8% (3 patients)
Nausea	20.0% (5 patients)	0.0% (0 patients)	5.9% (2 patients)
Weight gain	12.0% (3 patients)	9.1% (1 patient)	2.9% (1 patient)
Decreased appetite	4.0% (1 patient)	9.1% (1 patient)	11.8% (4 patients)

How has this study helped patients and researchers?

Overall, the researchers in this study found that triheptanoin did not reduce seizures in patients with Glut1 DS. But, this study helped researchers learn more about the safety of triheptanoin.

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

Further clinical research with triheptanoin by Ultragenyx is not planned for patients with Glut1 DS.

Where can I learn more about this study?

You can find more information about this study on the websites listed below. A full report of the study's results is available on these websites:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993186>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003771-35>

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

Official Study Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Safety and Efficacy of UX007 in Subjects with Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome

National Clinical Trial number: NCT01993186

EudraCT number: 2013-003771-35

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

Promoteur de l'étude : Ultragenyx

Traitement à l'étude : Triheptanoïne (UX007)

Objectif de l'étude : Cette étude a été réalisée afin de déterminer l'efficacité de la triheptanoïne et de comprendre sa sécurité d'emploi chez les personnes atteintes d'un syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1

Numéro du protocole : UX007G-CL201

Merci !

Les participants aux études cliniques appartiennent à une vaste communauté de personnes qui prennent part à la recherche clinique dans le monde. En participant à cette étude, les patients, les parents et les aidants ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur l'utilisation de la triheptanoïne pour aider les personnes atteintes d'un syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1 ou syndrome de déficit en Glut1. La triheptanoïne est également dénommée UX007.

Merci aux patients, aux parents et aux aidants qui ont pris part à l'étude clinique sur la triheptanoïne. Ultragenyx, promoteur de cette étude, est reconnaissant envers ceux qui ont participé et croit qu'il est important de partager les résultats avec les patients. Un organisme indépendant à but non lucratif appelé CISCRP a aidé à préparer ce résumé des résultats de l'étude.

Pourquoi cette étude était-elle nécessaire ?

Les chercheurs souhaitent trouver d'autres moyens de traiter le syndrome de déficit en Glut1. Avant qu'un traitement ne soit mis à disposition, les chercheurs l'étudient afin de savoir comment il agit et s'il est sans danger.

Chez les personnes atteintes d'un syndrome de déficit en Glut1, l'organisme est incapable de faire parvenir au cerveau un type de sucre dénommé glucose. Le glucose est la principale source d'énergie du cerveau. Chez les personnes atteintes d'un syndrome de déficit en Glut1, le cerveau peut ne pas recevoir suffisamment d'énergie. Ceci peut causer de graves symptômes, tels que les crises convulsives ou des problèmes affectant les mouvements ou les capacités d'apprentissage, empêchant les personnes atteintes d'un syndrome de déficit en Glut1 de mener leur vie quotidienne.

Les personnes atteintes d'un syndrome de déficit en Glut1 peuvent suivre un régime particulier, dénommé régime cétogène, riche en graisses, mais apportant moins de

glucides et de sucres. Ce régime peut comporter des aliments constitués de petites graisses dénommées « triglycérides à chaîne moyenne ». Ces petites graisses peuvent être utilisées comme une autre source d'énergie pour le cerveau. La triheptanoïne est un triglycéride à chaîne moyenne à 7 atomes de carbone.

Les chercheurs pensent que la triheptanoïne pourrait constituer une source d'énergie supplémentaire pour le cerveau et voulaient connaître son efficacité chez les patients atteints d'un syndrome de déficit en Glut1. Les chercheurs voulaient également savoir si les patients pouvaient présenter de possibles effets secondaires au cours de l'étude.

.....



Qui faisait partie de cette étude ?

- Cette étude incluait des enfants, des adolescents et des adultes souffrant d'un syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1, ou syndrome de déficit en Glut1, ne suivant pas un régime alimentaire particulier dénommé régime cétogène.
 - Tous les participants à l'étude étaient âgés de 4 à 54 ans au moment de leur inclusion.
 - L'étude incluait 36 patients d'Australie, de France, d'Israël, d'Italie, d'Espagne, du Royaume-Uni et des États-Unis.
-



Combien de temps a duré cette étude ?

- La participation des patients à l'étude a duré environ 62 semaines.
 - L'étude a débuté en février 2014 et s'est terminée en septembre 2017.
-



Quel traitement a été étudié ?

- Les patients ont pris la triheptanoïne ou le placebo par voie orale. Les deux étaient sous forme liquide et mélangés à des aliments ou à des boissons. Un placebo ressemble à un traitement à l'étude, mais ne contient pas de médicament.
-



Quelles étaient les principales questions auxquelles l'étude voulait répondre ?

- La triheptanoïne a-t-elle réduit le nombre de crises convulsives des patients ?
- Les données relatives à la sécurité d'emploi de la triheptanoïne ont-elles changé ?
- La triheptanoïne a-t-elle affecté les patients d'autres façons ?
- Quels effets secondaires sont survenus au cours de l'étude ?

Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Cette étude comportait 2 parties. Les patients de la partie 1 ont pu poursuivre dans la partie 2.

La partie 1 était en « en double aveugle ». Cela signifie qu'aucun des patients, médecins ou autres membres du personnel de l'étude ni le promoteur ne savait quel traitement recevait chaque patient. Certaines études sont réalisées de cette façon, car le fait de savoir quel traitement reçoivent les patients peut affecter les résultats de l'étude. Lorsqu'Ultragenyx a examiné les résultats de l'étude, elle savait quel traitement avait reçu chaque patient afin de pouvoir créer un rapport des résultats.

Les chercheurs ont utilisé un programme informatique afin de choisir aléatoirement le traitement que recevrait chaque patient. Ceci a permis de s'assurer que les traitements soient choisis de manière équitable et que la comparaison des résultats des traitements soit aussi précise que possible.





Pendant la partie 1, les patients ont reçu soit la triheptanoïne soit le placebo. Un placebo est similaire à un traitement à l'étude, mais ne contient aucun médicament. Les chercheurs ont utilisé un placebo afin de s'assurer que les effets de la triheptanoïne qu'ils ont constatés dans l'étude étaient effectivement causés par triheptanoïne.

La partie 2 était « en ouvert ». Cela signifie que tous les patients savaient quel traitement ils recevaient et que les médecins et le personnel de l'étude le savaient également. Pendant cette partie de l'étude, tous les patients ont reçu de la triheptanoïne.

La dose complète de triheptanoïne était comprise entre 1 et 4 grammes par kilogramme de poids corporel par jour ou g/kg/jour. Ainsi la quantité de triheptanoïne que recevait chaque patient dépendait de son poids. La dose complète de triheptanoïne était divisée et mélangée avec des aliments et des boissons au moins 4 fois par jour.

Résultats de l'étude clinique

Le tableau ci-dessous indique les traitements reçus par les patients :

	Partie 1	Partie 2
	<ul style="list-style-type: none">• 25 patients ont reçu de la triheptanoïne• 11 patients ont reçu le placebo	<ul style="list-style-type: none">• 34 patients ont reçu de la triheptanoïne• 2 patients n'ont pas participé à la partie 2
	1 à 4 g/kg/jour	1 à 4 g/kg/jour
	Plusieurs fois par jour jusqu'à 8 semaines	Plusieurs fois par jour jusqu'à 44 semaines
	<ul style="list-style-type: none">• Sous forme de liquide mélangé avec des aliments et des boissons, pris par voie orale• La dose complète du traitement était divisée et mélangée avec des aliments au moins 4 fois par jour	<ul style="list-style-type: none">• Sous forme de liquide mélangé avec des aliments et des boissons, pris par voie orale• La dose complète de triheptanoïne était divisée et mélangée avec des aliments au moins 4 fois par jour

Avant que les patients ne reçoivent un traitement expérimental quelconque, les médecins ont procédé à des tests afin de s'assurer qu'ils pouvaient participer à l'étude. Ces tests ont été réalisés jusqu'à 6 semaines avant que les patients ne reçoivent l'un des traitements à l'étude. Les médecins :

- ont réalisé un examen clinique et ont demandé aux patients quels médicaments ils prenaient
- ont contrôlé le cœur des patients au moyen d'un électrocardiogramme ou ECG
- ont contrôlé les capacités cognitives et mémorielles des patients, de même que leur aptitude à bouger leur corps ainsi qu'à marcher
- ont demandé aux patients dans quelle mesure la maladie affectait leur vie quotidienne
- ont mesuré l'activité électrique cérébrale de chaque patient grâce à un électroencéphalogramme ou EEG
- ont montré aux patients comment utiliser un journal électronique afin de consigner leurs crises convulsives

Les médecins ont également procédé à ces tests et ces mesures tout au long de l'étude et après que les patients aient reçu leur dernière dose du traitement à l'étude.

Tout au long de l'étude, les patients ont également continué à prendre leur traitement anti-convulsif habituel.

Durant la partie 1 de l'étude, les patients ont reçu la triheptanoïne ou le placebo jusqu'à 8 semaines. Pendant les 2 premières semaines, les patients ont lentement augmenté la dose de traitement qu'ils recevaient chaque jour et à chaque repas. Certaines études sont réalisées de cette façon afin d'aider l'organisme du patient à s'habituer au traitement.

Durant la partie 2, tous les patients restés dans l'étude ont reçu de la triheptanoïne à la même dose qu'avant jusqu'à 44 semaines.

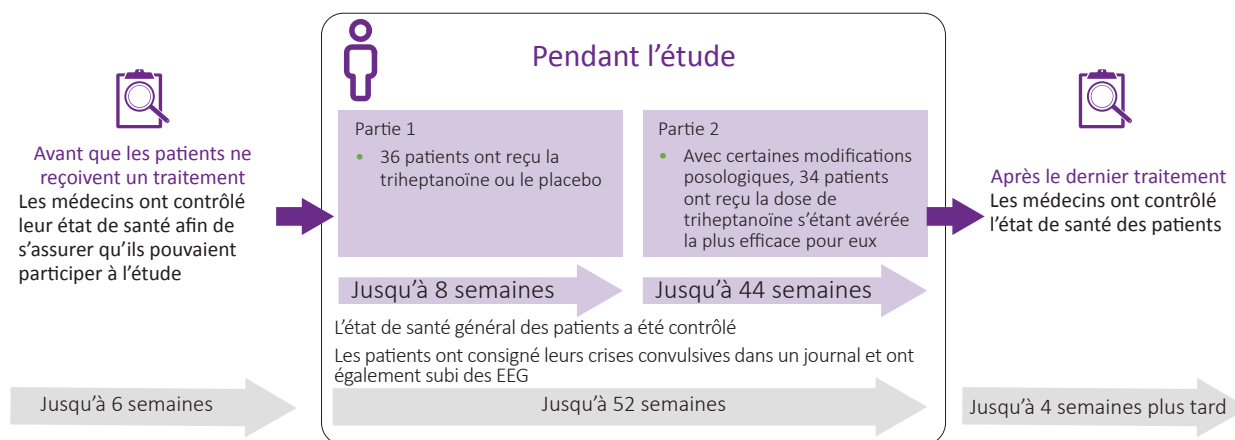
Pour les patients demeurés dans l'étude après 18 semaines dans la partie 2, les médecins de l'étude ont pu lentement modifier la dose de triheptanoïne sur 10 semaines. Les patients recevaient plus de triheptanoïne s'ils toléraient la dose.

- Après ces 10 semaines, les patients ont pu continuer à prendre de la triheptanoïne à la dose s'étant avérée la plus efficace pour eux. Ils ont continué à prendre de la triheptanoïne jusqu'à 16 semaines supplémentaires.

Lorsque les patients ont cessé de prendre les traitements à l'étude, les médecins les ont appelés environ 4 semaines plus tard afin de leur demander comment ils se sentaient.

Le tableau ci-dessous montre ce qui s'est passé pendant l'étude.

Ce qu'il s'est passé pendant l'étude



Quels ont été les résultats de l'étude ?

Voici un résumé des principaux résultats de cette étude. Les résultats individuels de chaque patient pourraient être différents et ne figurent pas dans ce résumé.

Si vous ou l'enfant à votre charge, qui a participé à cette étude, avez des questions au sujet des résultats individuels, veuillez contacter le médecin ou le personnel du centre d'investigation.

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.

La triheptanoïne a-t-elle réduit le nombre de crises convulsives des patients ?

Non. La triheptanoïne n'a pas réduit le nombre de crises convulsives des patients.

Pour répondre à cette question, les médecins ont examiné le nombre de crises subies par les patients durant la partie 1. Ils ont comptabilisé 2 types de crises convulsives :

- crises consignées par les patients dans leur journal sur 6 semaines
- crises enregistrées par EEG pendant la nuit

Les crises enregistrées par EEG pendant la nuit étaient appelées « crises convulsives d'absence ». Ce type de crise est bref et soudain. Une personne souffrant d'une crise convulsive d'absence peut paraître regarder dans le vide pendant quelques secondes.

Les chercheurs ont globalement établi que les patients qui recevaient de la triheptanoïne subissaient 13,5 % moins de crises convulsives que ceux sous placebo. Cette différence entre les traitements était trop faible pour savoir si la triheptanoïne avait plus réduit le nombre de crises que le placebo. Les chercheurs n'ont pas non plus trouvé de différence assez importante entre les patients qui ont pris de la triheptanoïne et ceux qui ont pris le placebo dans chaque type de crise qu'ils ont enregistré.

Les données relatives à la sécurité d'emploi de la triheptanoïne ont-elles changé ?

Pour répondre à cette question, les médecins ont suivi les « événements indésirables » présentés par les patients durant la partie 1.

Un événement indésirable est un nouveau signe ou symptôme que les patients commencent à présenter pendant une étude. Les événements indésirables peuvent ou non être causés par les traitements à l'étude. Les médecins suivent tous les événements indésirables qui se produisent au cours des études, même s'ils ne les pensent pas liés au traitement à l'étude.

Cette section est un résumé de l'ensemble des événements indésirables, qu'ils puissent ou non être liés au traitement à l'étude. Un événement indésirable est considéré comme « grave » lorsqu'il entraîne la mort, menace la vie, provoque une malformation congénitale ou une invalidité ou nécessite une hospitalisation.

Vous trouverez ci-dessous dans ce document un résumé des effets secondaires possibles, qui sont des événements indésirables que les médecins pensent être liés au traitement à l'étude.

Combien de patients ont présenté des événements indésirables ?



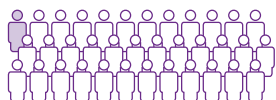
- 100,0 % des patients ayant reçu de la triheptanoïne à un moment donné de l'étude ont connu des événements indésirables. Ceci représentait 36 patients sur 36.
- 81,8 % des patients ayant reçu le placebo dans la partie 1 ont subi des événements indésirables. Ceci représentait 9 patients sur 11.

Combien de patients ont présenté des événements indésirables graves ?



- 8,3 % des patients ayant reçu de la triheptanoïne à un moment donné de l'étude ont subi des événements indésirables graves. Ceci représentait 3 patients sur 36.
- Aucun des patients ayant reçu le placebo dans la partie 1 n'a subi d'événement indésirable grave.

Combien de patients ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables ?



- 2,8 % des patients ayant reçu de la triheptanoïne à un moment donné de l'étude ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables. Ceci représentait 1 patient sur 36.
- Aucun des patients ayant reçu le placebo dans la partie 1 n'a quitté l'étude en raison d'événements indésirables.

La triheptanoïne a-t-elle affecté les patients d'autres façons ?

Afin de répondre à cette question, les médecins ont réalisé des tests et des mesures durant l'étude visant à savoir l'effet de la triheptanoïne sur les éléments suivants :

- réflexion et mémoire des patients
- distance que les patients pouvaient parcourir en 6 minutes en marchant
- mouvement des patients impliquant le corps entier

Les médecins ont également étudié dans quelle mesure la triheptanoïne affectait une maladie causant des contractions musculaires indolores après le sport ou une autre activité physique. Cette maladie s'appelle dyskinésie paroxystique induite par l'effort et provoque des mouvements corporels anormaux que la personne ne peut contrôler.

Les chercheurs ont globalement établi qu'après 8 semaines de traitement dans la partie 1, il n'existait aucune différence concernant ces résultats entre les patients ayant reçu la triheptanoïne et ceux ayant reçu le placebo.

Quels effets secondaires sont survenus au cours de l'étude ?

Un effet secondaire est une expérience indésirable ou inattendue qui survient après la prise du traitement à l'étude. 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. De nombreuses recherches sont nécessaires pour savoir si un traitement induit un effet secondaire.

Cette section est un résumé des effets secondaires survenus au cours de l'étude et que les médecins pensaient potentiellement liés au traitement à l'étude.

Un effet secondaire est considéré comme « grave » lorsqu'il met en jeu le pronostic vital ou qu'il provoque le décès, cause une malformation congénitale ou une invalidité, ou nécessite une hospitalisation.

Les résultats ci-dessous intègrent les effets secondaires des deux parties de l'étude. Deux des 36 patients ont quitté l'étude après la partie 1. Donc, 34 patients seulement sont inclus dans les résultats de la partie 2 ci-dessous.

Combien de patients ont eu des effets secondaires graves ?

Aucun des patients n'a eu d'effets secondaires graves au cours de cette étude, que les médecins pensaient pouvoir être liés au traitement expérimental. Aucun des patients n'est décédé pendant cette étude.

Combien de patients ont eu des effets secondaires graves ou non graves ?

Dans la partie 1 de cette étude, un plus grand nombre de patients a présenté des effets secondaires graves ou non après avoir reçu de la triheptanoïne qu'après la prise du placebo.

Aucun des patients n'a quitté l'étude en raison d'un effet secondaire grave ou non jugé potentiellement lié au traitement à l'étude par les médecins.

Le tableau ci-dessous indique combien de patients ont présenté des effets secondaires graves ou non potentiellement liés au traitement à l'étude, selon les médecins, après la prise de chaque traitement pendant l'étude.

Effets secondaires graves ou non dans cette étude			
	Partie 1		Partie 2
	Triheptanoïne (25 patients)	Placebo (11 patients)	Triheptanoïne (34 patients)
Combien de patients ont eu des effets secondaires ?	72,0 % (18 patients)	45,5 % (5 patients)	79,4 % (27 patients)

Quels effets secondaires les patients ont-ils eus ?

Le tableau ci-dessous montre les effets secondaires survenus chez au moins 3 patients dans n'importe quel groupe de traitement que les médecins pensaient pouvoir être liés au traitement à l'étude. Il y a eu d'autres effets secondaires, mais ils ont affecté moins de patients.

Effets secondaires très fréquents dans cette étude

Effet secondaire	Partie 1		Partie 2
	Triheptanoïne (25 patients)	Placebo (11 patients)	Triheptanoïne (34 patients)
Vomissements	44,0 % (11 patients)	9,1 % (1 patient)	29,4 % (10 patients)
Diarrhées	28,0 % (7 patients)	27,3 % (3 patients)	44,1 % (15 patients)
Douleur à partie supérieure de l'estomac	24,0 % (6 patients)	0,0 % (0 patient)	8,8 % (3 patients)
Maux d'estomac	20,0 % (5 patients)	9,1 % (1 patient)	8,8 % (3 patients)
Nausées	20,0 % (5 patients)	0,0 % (0 patient)	5,9 % (2 patients)
Prise de poids	12,0 % (3 patients)	9,1 % (1 patient)	2,9 % (1 patient)
Diminution de l'appétit	4,0 % (1 patient)	9,1 % (1 patient)	11,8 % (4 patients)

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

Au cours de cette étude, les chercheurs ont globalement établi que la triheptanoïne ne réduisait pas les crises convulsives chez les patients atteints d'un syndrome de déficit en Glut1. Mais cette étude a aidé les chercheurs à mieux connaître la sécurité d'emploi de la triheptanoïne.

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

Ultragenyx ne prévoit pas d'autres recherches cliniques portant sur la triheptanoïne chez les patients atteints d'un syndrome de déficit en Glut1.

Où puis-je en apprendre davantage sur cette étude ?

Vous trouverez de plus amples informations sur cette étude sur les sites Web énumérés ci-dessous. Un rapport complet des résultats de l'étude est disponible sur les sites Internet suivants :

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993186>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003771-35>

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

Titre officiel de l'étude : Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'UX007 chez des sujets atteints d'un syndrome de déficit en transporteur de glucose de type 1

Numéro national d'essai clinique : NCT01993186

Numéro EudraCT : 2013-003771-35

Le numéro de téléphone d'Ultragenyx est le 415-483-8800 et son adresse électronique est patientadvocacy@ultragenyx.com

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.



Le Centre d'information et d'étude sur la participation aux études cliniques (CISC RP) est un organisme à but non lucratif dont la mission est d'éduquer et d'informer le public sur la participation aux études cliniques. Le CISC RP n'intervient pas dans l'inclusion des participants dans les études cliniques ni dans la conduite des études cliniques.

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



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.

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

Sponsor der Studie: Ultragenyx

Untersuchte Behandlung: Triheptanoin (UX007)

Ziel der Studie: Diese Studie wurde durchgeführt, um herauszufinden, wie Triheptanoin wirkt und um seine Sicherheit bei Menschen mit einem Glukosetransporter Typ 1-Defizienz-Syndrom zu verstehen

Prüfplannummer: UX007G-CL201

Vielen Dank!

Teilnehmer an klinischen Studien gehören zu einer großen Gemeinschaft von Menschen, die sich weltweit an der klinischen Forschung beteiligen. Durch die Teilnahme an dieser Studie halfen die Patienten, Eltern und Betreuer den Forschern, mehr über den Einsatz von Triheptanoin zu erfahren, um Menschen mit dem Glukosetransporter Typ 1-Defizienz-Syndrom, auch Glut1-DS genannt, zu helfen. Triheptanoin wird auch als UX007 bezeichnet. Vielen Dank an die Patienten, Eltern und Betreuer, die an der klinischen Studie für Triheptanoin teilgenommen haben. Ultragenyx, der Sponsor dieser Studie, ist denjenigen dankbar, die an der Studie teilgenommen haben, und hält es für wichtig, die Ergebnisse den Patienten mitzuteilen. Eine unabhängige gemeinnützige Organisation namens CISCRP half bei der Erstellung dieser Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Warum wurde die Studie benötigt?

Forscher suchen nach zusätzlichen Möglichkeiten zur Behandlung von Glut1-DS. Bevor eine Behandlung zur Verfügung steht, untersuchen Forscher die Behandlung, um herauszufinden, wie sie wirkt und wie sicher sie ist.

Bei Menschen mit Glut1-DS ist der Körper nicht in der Lage, Glukose (eine Zuckerart) in das Gehirn zu bringen. Glukose ist die Hauptenergiequelle für das Gehirn. Bei Menschen mit Glut1-DS kann es vorkommen, dass das Gehirn nicht genügend Energie erhält. Dies kann schwerwiegende Symptome wie Krampfanfälle oder Probleme mit Bewegungs- oder Lernfähigkeiten verursachen, die Menschen mit Glut1-DS davon abhalten, ihren Alltag zu leben.

Menschen mit Glut1-DS können eine spezielle Diät einhalten, die sogenannte ketogene Diät, die reich an Fett ist, aber weniger Kohlenhydrate und Zucker enthält. Die Diät kann Lebensmittel enthalten, die aus kleineren Fetten bestehen, die als „mittelkettige Triglyceride“ bezeichnet werden. Diese kleineren Fette können als weitere Energiequelle für das Gehirn genutzt werden. Triheptanoin ist ein mittelkettiges Triglycerid mit 7 Kohlenstoffatomen.

Forscher glauben, dass Triheptanoin eine zusätzliche Energiequelle für das Gehirn sein könnte, und wollten erfahren, wie es bei Patienten mit Glut1-DS wirkt. Die Forscher wollten auch herausfinden, ob bei den Patienten während der Studie mögliche Nebenwirkungen auftraten.



Wer war an dieser Studie beteiligt?

- An dieser Studie nahmen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit dem Glukosetransporter Typ 1-Defizit-Syndrom (Glut1-DS) teil, die keine spezielle ketogene Diät einhielten.
- Die Teilnehmer der Studie waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 4 bis 54 Jahre alt.
- Die Studie umfasste 36 Patienten aus Australien, Frankreich, Israel, Italien, Spanien, Großbritannien und den Vereinigten Staaten.



Wie lange dauerte diese Studie?

- Die Patienten waren etwa 62 Wochen lang in der Studie.
- Die Studie begann im Februar 2014 und endete im September 2017.



Welche Behandlung wurde untersucht?

- Die Patienten nahmen Triheptanoin oder ein Placebo oral ein. Beide waren in flüssiger Form und wurden den Speisen und Getränken beigemischt. Ein Placebo sieht wie eine Studienbehandlung aus, enthält jedoch keinen Wirkstoff.



Was waren die Hauptfragen, die die Studie beantworten wollte?

- Hat Triheptanoin die Zahl der Anfälle bei den Patienten verringert?
- Haben sich die Sicherheitsinformationen zu Triheptanoin geändert?
- Hat Triheptanoin andere Wirkungen auf die Patienten gehabt?
- Welche Nebenwirkungen traten während der Studie auf?

Wie lief die Studie ab?

Diese Studie bestand aus 2 Teilen. Die Patienten in Teil 1 konnten mit Teil 2 fortfahren. Teil 1 war „doppelblind“. Dies bedeutet, dass keiner der Patienten, Ärzte oder anderes Studienpersonal oder der Sponsor wusste, welche Behandlung jeder Patient erhielt. Einige Studien werden auf diese Weise durchgeführt, weil das Wissen, welche Behandlung die Patienten erhalten, die Ergebnisse der Studie beeinflussen kann. Als Ultragenyx die Ergebnisse der Studie überprüfte, wussten die Ultragenyx-Mitarbeiter welche Behandlung jeder Patient eingenommen hatte, sodass sie einen Bericht über die Ergebnisse erstellen konnten.





Die Forscher benutzten ein Computerprogramm, um nach dem Zufallsprinzip die Behandlung auszuwählen, die jeder Patient erhalten sollte. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass die Behandlungen fair ausgewählt wurden und die Ergebnisse der Behandlungen so genau wie möglich verglichen werden konnten.

Im Teil 1 nahmen die Patienten entweder Triheptanoin oder das Placebo ein. Ein Placebo sieht aus wie die Studienbehandlung, enthält aber keinen Wirkstoff. Die Forscher verwendeten Placebo, um sicherzustellen, dass die in der Studie festgestellten Wirkungen von Triheptanoin tatsächlich durch Triheptanoin verursacht wurden.

Teil 2 war „offen“. Das bedeutet, dass jeder Patient wusste, was er einnahm, und die Ärzte und das Studienpersonal es auch wussten. Während dieses Teils der Studie nahmen alle Patienten Triheptanoin ein.

Die volle Triheptanoin-Dosis lag zwischen 1 und 4 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, was als g/kg/Tag abgekürzt wird. Dies bedeutete, dass die Menge an Triheptanoin, die jeder Patient einnahm, von seinem Gewicht abhängig war. Die volle Dosis Triheptanoin wurde aufgeteilt und mindestens viermal täglich mit Essen und Trinken vermischt.

Die nachstehende Tabelle zeigt die von den Patienten eingenommenen Behandlungen:

	Teil 1	Teil 2
	<ul style="list-style-type: none"> • 25 Patienten nahmen Triheptanoin ein • 11 Patienten nahmen das Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • 34 Patienten nahmen Triheptanoin ein • 2 Patienten nahmen nicht an Teil 2 teil
	1 bis 4 g/kg/Tag	1 bis 4 g/kg/Tag
	Mehrmals täglich bis zu 8 Wochen lang	Mehrmals täglich bis zu 44 Wochen lang
	<ul style="list-style-type: none"> • Als Flüssigkeit, die mit Essen und Trinken vermischt wird, über den Mund eingenommen • Die volle Dosis der Behandlung wurde aufgeteilt und mindestens viermal täglich mit Nahrung vermischt 	<ul style="list-style-type: none"> • Als Flüssigkeit, die mit Essen und Trinken vermischt wird, über den Mund eingenommen • Die volle Dosis Triheptanoin wurde aufgeteilt und mindestens viermal täglich mit Nahrung vermischt

Vor der Einnahme der Studienbehandlung durch den Patienten führten die Ärzte Tests durch, um sicherzustellen, dass die Patienten an der Studie teilnehmen konnten. Diese Tests wurden bis zu 6 vor der Studienbehandlung der Patienten durchgeführt. Die Ärzte:

- führten eine körperliche Untersuchung durch und fragten, welche Medikamente der Patient einnahm
- untersuchten das Herz des Patienten mithilfe eines Elektrokardiogramms oder EKGs
- prüften die Denk- und Gedächtnisfähigkeiten des Patienten sowie seine Fähigkeit, den Körper zu bewegen und wie gut er gehen konnte
- fragten, wie sich die Krankheit auf das tägliche Leben des Patienten auswirkte
- maßen die elektrische Aktivität im Gehirn des Patienten mithilfe eines Elektroenzephalogramms (EEG)
- zeigten dem Patienten, wie das elektronische Tagebuch benutzt wurde, um etwaige Anfälle einzutragen

Die Ärzte führten diese Tests und Messungen auch während der gesamten Studie durch und nachdem die Patienten ihre letzte Dosis der Studienbehandlung erhalten hatten.

Während der gesamten Studie nahmen die Patienten weiterhin ihre gewohnten Anti-Epilepsie-Medikamente ein.

Im Teil 1 der Studie nahmen die Patienten bis zu 8 Wochen lang Triheptanoin oder das Placebo ein. In den ersten 2 Wochen erhöhten die Patienten langsam die Behandlungsmenge, die sie täglich und zu jeder Mahlzeit einnahmen. Einige Studien werden auf diese Weise durchgeführt, damit sich der Körper des Patienten an die Behandlung gewöhnen kann.

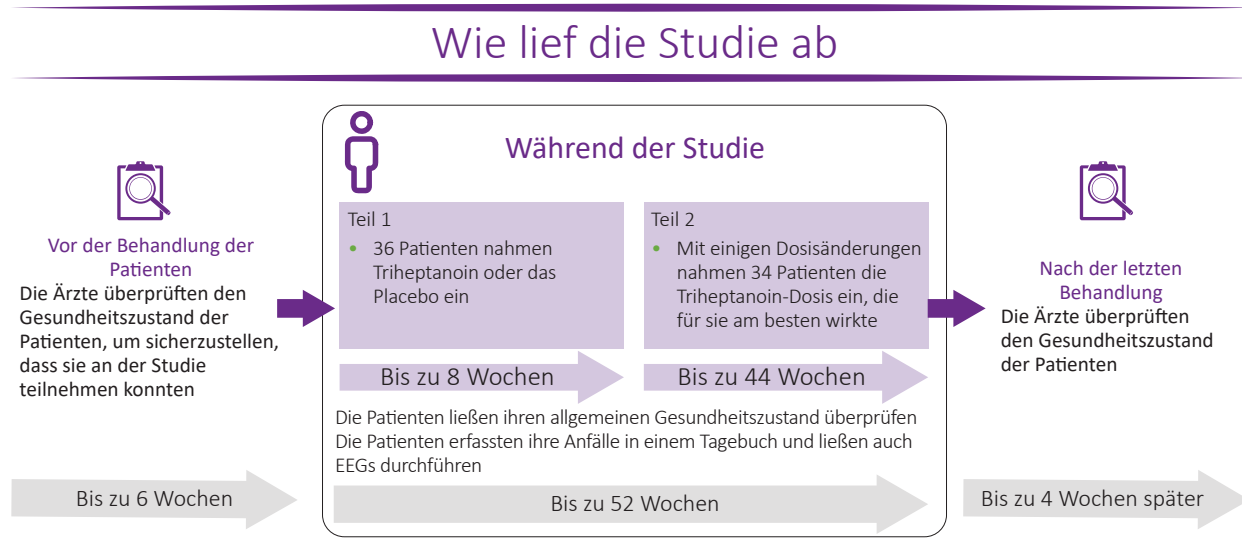
Im Teil 2 der Studie nahmen alle Patienten, die in der Studie blieben, bis zu 44 Wochen lang Triheptanoin in der gleichen Dosis wie zuvor ein.

Bei Patienten, die nach 18 Wochen in Teil 2 in der Studie verblieben, konnten die Prüfarzte die Dosis von Triheptanoin über 10 Wochen langsam ändern. Die Patienten nahmen mehr Triheptanoin ein, wenn sie die Dosis vertragen konnten.

- Nach diesen 10 Wochen konnten die Patienten die Einnahme von Triheptanoin in der Dosis fortsetzen, die für sie am besten wirkte. Sie setzten die Einnahme von Triheptanoin über bis zu 16 weitere Wochen fort.

Nachdem die Patienten die Einnahme der Studienbehandlungen in dieser Studie beendet haben, riefen die Ärzte die Patienten etwa 4 Wochen später an und fragten, wie sie sich fühlten.

Die nachstehende Grafik zeigt, wie die Studie ablief.



Was waren die Ergebnisse der Studie?

Dies ist eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie. Die individuellen Ergebnisse der einzelnen Patienten können unterschiedlich sein und sind in dieser Zusammenfassung nicht angegeben.

Wenn Sie oder das Kind in Ihrer Obhut, das an dieser Studie teilgenommen hat, Fragen zu einzelnen Ergebnissen hat, wenden Sie sich bitte an den Arzt oder das Studienpersonal am Prüfzentrum.

Die Ergebnisse aus mehreren Studien sind notwendig, um zu entscheiden, welche Behandlungen am besten wirken und am sichersten sind. Andere Studien können neue Informationen oder andere Ergebnisse liefern. Sprechen Sie unbedingt mit einem Arzt, bevor Sie Änderungen an der Behandlung vornehmen.

Hat Triheptanoin die Zahl der Anfälle bei den Patienten verringert?

Nein. Triheptanoin hat die Zahl der Anfälle bei den Patienten nicht verringert.

Um diese Frage zu beantworten, überprüften die Ärzte die Anzahl der Anfälle der Patienten in Teil 1. Sie zählten 2 Arten von Anfällen:

- Anfälle, die die Patienten über 6 Wochen in ihrem Tagebuch aufzeichneten
- Anfälle, die vom EEG über Nacht aufgezeichnet wurden

Die vom EEG über Nacht aufgezeichneten Anfälle wurden als Abwesenheitsanfälle oder „Absence“ bezeichnet. Diese Art von Anfällen ist kurz und plötzlich. Jemand, der einen Abwesenheitsanfall hat, könnte den Eindruck erwecken, als würde er für einige Sekunden ins Leere starren.

Insgesamt fanden die Forscher heraus, dass Patienten, die Triheptanoin einnahmen, im Vergleich zu Patienten, die das Placebo einnahmen, 13,5 % weniger Anfälle hatten. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungen war zu gering, um zu sagen, ob Triheptanoin die Zahl der Anfälle stärker reduziert als Placebo. Die Forscher fanden auch bei jeder Art von Anfällen, die sie erfassten, keinen ausreichend großen Unterschied zwischen den Patienten, die Triheptanoin einnahmen, und denen, die das Placebo einnahmen.

Haben sich die Sicherheitsinformationen zu Triheptanoin geändert?

Um diese Frage zu beantworten, verfolgten die Ärzte die „unerwünschten Ereignisse“, die bei den Patienten im Teil 1 der Studie auftraten.

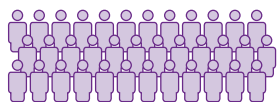
Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes neue Anzeichen oder Symptom, das bei den Patienten während einer Studie auftritt. Unerwünschte Ereignisse können durch die Behandlungen in der Studie verursacht werden oder auch nicht. Ärzte verfolgen alle unerwünschten Ereignisse, die in Studien auftreten, auch wenn sie nicht der Meinung sind, dass die unerwünschten Ereignisse mit der Studienbehandlung zusammenhängen könnten.

Dieser Abschnitt ist eine Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse, unabhängig davon, ob diese mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen könnten oder nicht.

Ein unerwünschtes Ereignis wird als „schwerwiegend“ angesehen, wenn es zum Tod führt oder lebensbedrohlich ist, einen Geburtsfehler oder eine Behinderung verursacht oder eine Krankenhausbehandlung erfordert.

Später in diesem Dokument gibt es eine Zusammenfassung möglicher Nebenwirkungen, die von Ärzten als möglicherweise mit der Studienbehandlung zusammenhängende unerwünschte Ereignisse angesehen werden.

Bei wie vielen Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf?



- 100,0 % der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie Triheptanoin einnahmen, hatten unerwünschte Ereignisse. Dies waren 36 von 36 Patienten.



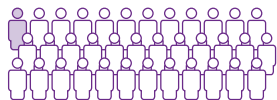
- Bei 81,8 % der Patienten, die das Placebo in Teil 1 eingenommen hatten, traten unerwünschte Ereignisse auf. Dies waren 9 von 11 Patienten.

Bei wie vielen Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf?



- 8,3 % der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie Triheptanoin einnahmen, hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Dies waren 3 von 36 Patienten.
- Bei keinem der Patienten, die das Placebo in Teil 1 eingenommen hatten, traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Wie viele Patienten schieden wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie aus?



- 2,8 % der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie Triheptanoin einnahmen, schieden wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie aus. Dies war 1 von 36 Patienten.
- Keiner der Patienten, die das Placebo in Teil 1 eingenommen hatten, schied wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie aus.

Hat Triheptanoin andere Wirkungen auf die Patienten gehabt?

Zur Beantwortung dieser Frage führten die Ärzte während der Studie Tests und Messungen durch, um die Auswirkungen von Triheptanoin auf Folgendes herauszufinden:

- das Denkvermögen und Gedächtnis der Patienten
- wie weit die Patienten in 6 Minuten gehen konnten
- die Bewegungen der Patienten, die den ganzen Körper einbeziehen

Die Ärzte untersuchten auch, wie sich Triheptanoin auf eine Erkrankung auswirkte, die schmerzlose Muskelkontraktionen nach sportlicher Betätigung oder anderen körperlichen Aktivitäten verursacht. Diese Erkrankung wird als paroxysmale Belastungsdyskinesie bezeichnet und führt zu abnormalen Körperbewegungen, die die Person nicht kontrollieren kann.

Insgesamt stellten die Forscher fest, dass es nach 8 Wochen Behandlung in Teil 1 bei keinem dieser Ergebnisse Unterschiede zwischen den Patienten, die Triheptanoin einnahmen, und den Patienten, die das Placebo erhielten, gab.

Welche Nebenwirkungen traten während der Studie auf?

Eine Nebenwirkung ist ein unerwünschtes oder unerwartetes Ereignis, das nach der Einnahme der Studienbehandlung auftritt. Nebenwirkungen können mit der Studienbehandlung, mit anderen während der Studie eingenommenen Medikamenten, mit der Krankengeschichte der Patienten oder mit einem der in der Studie durchgeführten Tests zusammenhängen oder auch nicht. Es ist viel Forschung erforderlich, um zu bestimmen, ob eine Behandlung eine Nebenwirkung verursacht.

Dieser Abschnitt ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die während der Studie auftraten und von denen die Ärzte glaubten, dass sie mit der Studienbehandlung im Zusammenhang stehen könnten.

Eine Nebenwirkung gilt als „schwerwiegend“, wenn sie zum Tod führt oder lebensbedrohlich ist, einen Geburtsfehler oder eine Behinderung verursacht oder eine Krankenhausbehandlung erforderlich macht.

Die nachstehenden Ergebnisse umfassen Nebenwirkungen aus beiden Teilen der Studie. Zwei der 36 Patienten schieden nach Teil 1 aus der Studie aus. Somit sind nur 34 Patienten in den untenstehenden Ergebnissen von Teil 2 enthalten.

Wie viele Patienten hatten schwerwiegende Nebenwirkungen?

Keiner der Patienten hatte während dieser Studie schwerwiegende Nebenwirkungen, von denen die Ärzte dachten, dass sie mit der Studienbehandlung im Zusammenhang stehen könnten. Keiner der Patienten starb während dieser Studie.

Wie viele Patienten hatten schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Nebenwirkungen?

Im Teil 1 dieser Studie hatten mehr Patienten nach der Einnahme von Triheptanoin schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Nebenwirkungen als Patienten, die das Placebo erhielten.

Keiner der Patienten schied wegen schwerwiegender oder nicht schwerwiegender Nebenwirkungen, von denen die Ärzte dachten, dass sie mit der Studienbehandlung im Zusammenhang stehen könnten, aus der Studie aus.

Die nachstehende Tabelle zeigt, wie viele Patienten nach jeder Behandlung während der Studie schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Nebenwirkungen hatten, die von den Ärzten als möglicherweise mit der Studienbehandlung zusammenhängend angesehen wurden.

Schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Nebenwirkungen in dieser Studie

	Teil 1		Teil 2
	Triheptanoin (25 Patienten)	Placebo (11 Patienten)	Triheptanoin (34 Patienten)
Wie viele Patienten hatten Nebenwirkungen?	72,0 % (18 Patienten)	45,5 % (5 Patienten)	79,4 % (27 Patienten)

Welche Nebenwirkungen haben die Patienten?

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen, die bei mindestens 3 Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten, von denen die Ärzte dachten, dass sie mit der Studienbehandlung im Zusammenhang stehen könnten. Es gab weitere Nebenwirkungen, die jedoch bei weniger Patienten auftraten.

Häufigste Nebenwirkungen in dieser Studie

Nebenwirkung	Teil 1		Teil 2
	Triheptanoin (25 Patienten)	Placebo (11 Patienten)	Triheptanoin (34 Patienten)
Erbrechen	44,0 % (11 Patienten)	9,1 % (1 Patient)	29,4 % (10 Patienten)
Durchfall	28,0 % (7 Patienten)	27,3 % (3 Patienten)	44,1 % (15 Patienten)
Schmerzen im Oberbauch	24,0 % (6 Patienten)	0,0 % (0 Patienten)	8,8 % (3 Patienten)
Magenschmerzen	20,0 % (5 Patienten)	9,1 % (1 Patient)	8,8 % (3 Patienten)
Übelkeit	20,0 % (5 Patienten)	0,0 % (0 Patienten)	5,9 % (2 Patienten)
Gewichtszunahme	12,0 % (3 Patienten)	9,1 % (1 Patient)	2,9 % (1 Patient)
Verminderter Appetit	4,0 % (1 Patient)	9,1 % (1 Patient)	11,8 % (4 Patienten)

Wie hat diese Studie Patienten und Forschern geholfen?

Insgesamt fanden die Forscher in dieser Studie heraus, dass Triheptanoin die Anfälle bei Patienten mit Glut1-DS nicht reduziert. Aber diese Studie half den Forschern, mehr über die Sicherheit von Triheptanoin zu erfahren.

Die Ergebnisse aus mehreren Studien sind möglicherweise erforderlich, um zu entscheiden, welche Behandlungen am besten wirken und am sichersten sind. Die hier vorgestellten Ergebnisse beziehen sich auf eine einzige Studie. Andere Studien können neue Informationen oder andere Ergebnisse liefern. Sprechen Sie unbedingt mit einem Arzt, bevor Sie Änderungen an der Behandlung vornehmen.

Weitere klinische Forschung mit Triheptanoin für Patienten mit Glut1-DS ist von Ultragenyx nicht geplant.

Wo kann ich mehr über diese Studie erfahren?

Weitere Informationen über diese Studie finden Sie auf den unten aufgeführten Webseiten. Auf diesen Webseiten finden Sie einen vollständigen Bericht über die Ergebnisse der Studie:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993186>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003771-35>

Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen haben, sprechen Sie bitte mit einem Arzt oder einem Mitarbeiter am Prüfzentrum.

Offizieller Studientitel: Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von UX007 bei Patienten mit Glukosetransporter Typ 1-Defizienz-Syndrom

Nationale klinische Studiennummer: NCT01993186

EudraCT-Nummer: 2013-003771-35

Die Telefonnummer für Ultragenyx lautet +1-415-483-8800 und die E-Mail-Adresse ist patientadvocacy@ultragenyx.com

Danke!

Bei Ultragenyx liegt unser Schwerpunkt auf der Entwicklung von Medikamenten für Menschen, die mit seltenen und extrem seltenen Krankheiten leben. Aber es braucht mehr als wissenschaftliche Kenntnisse und Forschung, um Medikamente zu entwickeln. Ihre Beteiligung ist unerlässlich und gewährleistet, dass der Forschungsprozess vorankommt. Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Studie und Ihr Engagement in der Forschung.



Das Center for Information & Study on Clinical Research Participation (CISCRP) ist eine gemeinnützige Organisation, die sich auf die Aufklärung und Information der Öffentlichkeit über die Beteiligung an der klinischen Forschung konzentriert. Das CISCRP ist weder an der Rekrutierung von Teilnehmern für klinische Studien noch an der Durchführung klinischer Studien beteiligt.

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



Ultragenyx ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das sich dafür einsetzt, Patienten Produkte zur Behandlung seltener und extrem seltener Krankheiten bereitzustellen, wobei der Schwerpunkt auf schweren, zu Invalidität führenden genetischen Krankheiten liegt.

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

יזם המחקר: Ultragenyx

הטיפול הנחקר: טריהפטנואין (UX007)

מטרת המחקר: מחקר זה התבצע כדי ללמוד כיצד טריהפטנואין (trihydroxyphenylethanolamine) פעלה וכדי להבין עד כמה היא בטוחה באנשים עם תסמונת החסר בנשא גלוקוז מסוג 1

מספר הפרוטוקול: UX007G-CL201

תודה!

משתתפים במחקרים קליניים שייכים לקהילה גדולה של אנשים המשתתפים במחקרים קליניים ברחבי העולם. על ידי ההשתתפות במחקר זה, המטופלים, ההורים והמטפלים סייעו לחוקרים ללמוד עוד על השימוש בטריהפטנואין כדי לעזור לאנשים עם תסמונת החסר בנשא גלוקוז מסוג 1, הנקראת גם Glut1 DS. טריהפטנואין ידועה גם בשם UX007.

תודה למטופלים, להורים ולמטפלים שהשתתפו במחקר הקליני בטריהפטנואין. Ultragenyx, החברה שיזמה את המחקר, אסירת תודה לכל מי שהשתתף בו ומאמינה שחשוב לשתף את התוצאות עם המטופלים. ארגון עצמאי ללא כוונת רווח שנקרא CISCRP עזר להכין את הסיכום הזה של תוצאות המחקר.

מדוע היה צורך במחקר?

חוקרים מחפשים דרכים נוספות לטיפול ב-Glut1 DS. לפני שטיפול הופך לזמין, החוקרים בודקים את הטיפול כדי ללמוד כיצד הוא פועל ועד כמה הוא בטוח.

בקרב אנשים עם Glut1 DS, הגוף אינו מסוגל להעביר סוג מסוים של סוכר הנקרא גלוקוז אל המוח. גלוקוז הוא מקור האנרגיה העיקרי של המוח. אצל אנשים עם Glut1 DS, המוח עלול שלא לקבל מספיק אנרגיה. הדבר עלול לגרום לתסמינים חמורים, כגון פרכוסים או בעיות בכישורי התנועה או הלמידה, אשר לא מאפשרים לאנשים עם Glut1 DS לחיות את חיי היומיום שלהם.

אנשים עם Glut1 DS יכולים להשתמש בתוכנית תזונה מיוחדת, הידועה כדיאטה קטוגנית, שיש בה כמות גבוהה של שומנים אבל פחות פחמימות וסוכרים. התזונה יכולה לכלול מזונות המורכבים משומנים קטנים יותר, המכונים "טריגליצרידים של שרשרת בינונית". השומנים הקטנים האלה יכולים לשמש כמקור אנרגיה חליפי עבור המוח. טריהפטנואין היא טריגליצריד של שרשרת בינונית עם 7 פחמנים.

חוקרים חושבים שטריהפטנואין יכולה להוות מקור נוסף לאנרגיה עבור המוח ולכן הם רצו ללמוד כיצד היא פועלת במטופלים עם Glut1 DS. בנוסף, החוקרים רצו לגלות אם היו למטופלים תופעות לוואי אפשריות כלשהן במהלך המחקר.

מי השתתף במחקר זה?



- מחקר זה כלל ילדים, בני נוער ומבוגרים עם תסמונת חסר בנשא גלוקוז מסוג 1, הידועה גם בשם Glut1 DS, שלא נעזרו בתוכנית תזונה מיוחדת הידועה כדיאטה קטוגנית.
- כל המשתתפים במחקר היו בני 4 עד 54 שנים כאשר הם הצטרפו.
- המחקר כלל 36 מטופלים מאוסטרליה, צרפת, ישראל, איטליה, ספרד, בריטניה וארצות הברית.

כמה זמן נמשך המחקר?



- המטופלים השתתפו במחקר במשך כ-62 שבועות.
- המחקר החל בפברואר 2014 והסתיים בספטמבר 2017.

איזה טיפול נחקר?



- המטופלים נטלו טריהפטנואין או פלצבו דרך הפה. שניהם היו בצורת נוזל ועורבבו במזון ובמשקה. פלצבו נראה כמו טיפול המחקר אך אינו מכיל שום תרופה.

מה היו השאלות העיקריות שהמחקר רצה לענות עליהן?



- האם טריהפטנואין הפחיתה את מספר הפרוסים שהיו למטופלים?
- האם מידע הבטיחות של טריהפטנואין השתנה?
- האם טריהפטנואין השפיעה על המטופלים בדרכים אחרות?
- אילו תופעות לוואי התרחשו במהלך המחקר?

מה קרה במהלך המחקר?

במחקר זה היו 2 חלקים. המטופלים בחלק 1 יכלו להמשיך לחלק 2.

חלק 1 היה "כפול-סמיות". משמעות הדבר היא שאף אחד מהמטופלים, הרופאים, אנשי צוות המחקר האחרים או היזם לא ידעו איזה טיפול נטל כל מטופל. חלק מהמחקרים מבוצעים בדרך זו משום שהידיעה איזה טיפול המטופלים מקבלים יכולה להשפיע על תוצאות המחקר. כאשר עובדי חברת Ultragenyx בדקו את תוצאות המחקר, הם ידעו איזה טיפול נטל כל מטופל כדי שיוכלו ליצור דוח של התוצאות.

החוקרים השתמשו בתוכנת מחשב כדי לבחור באופן אקראי את הטיפול שנטל כל מטופל. זה נועד לוודא שהטיפולים ייבחרו באופן הוגן, ושהשוואת תוצאות הטיפולים תהיה מדויקת ככל האפשר.

במהלך חלק 1, המטופלים נטלו טריהפטנואין או את הפלצבו. פלצבו נראה כמו טיפול המחקר, אך אינו מכיל שום תרופה. החוקרים השתמשו בפלצבו על מנת לוודא שההשפעות של טריהפטנואין שהתגלו במחקר אכן נגרמו על ידי טריהפטנואין.

חלק 2 היה "בתווית פתוחה". משמעות הדבר היא שכל מטופל ידע איזה טיפול הוא נטל, והרופאים וצוות המחקר ידעו זאת גם. במהלך חלק זה של המחקר, כל המטופלים נטלו טריהפטנואין.

המינון המלא של טריהפטנואין היה בין 1 ל-4 גרם לכל קילוגרם של משקל הגוף ביום, מה שידוע גם כג'ק"ג/יום. משמעות הדבר הייתה שכמות הטריהפטנואין שכל מטופל נטל התבססה על המשקל שלו. המנה המלאה של טריהפטנואין נחצתה ועורבבה עם מזון ומשקה לפחות 4 פעמים ביום.

הטבלה שלהלן מציגה את הטיפולים שהמטופלים נטלו:

חלק 2	חלק 1	
<ul style="list-style-type: none"> • 34 מטופלים נטלו טריהפטנואין • שני מטופלים לא השתתפו בחלק 2 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 מטופלים נטלו טריהפטנואין • 11 מטופלים נטלו פלצבו 	
1 עד 4 ג'ק"ג/יום	1 עד 4 ג'ק"ג/יום	
מספר פעמים ביום במשך עד 44 שבועות	מספר פעמים ביום במשך עד 8 שבועות	
<ul style="list-style-type: none"> • כנוזל מעורבב עם מזון ומשקה, נטילה דרך הפה • המנה המלאה של טריהפטנואין נחצתה ועורבבה עם מזון ומשקה לפחות 4 פעמים ביום 	<ul style="list-style-type: none"> • כנוזל מעורבב עם מזון ומשקה, נטילה דרך הפה • המנה המלאה של הטיפול נחצתה ועורבבה עם מזון לפחות 4 פעמים ביום 	

לפני שהמטופלים נטלו טיפול מחקר כלשהו, הרופאים ביצעו בדיקות כדי לוודא שהמטופלים יוכלו להצטרף למחקר. בדיקות אלו בוצעו עד 6 שבועות לפני שהמטופלים נטלו טיפול מחקר כלשהו. הרופאים:

- ביצעו בדיקה גופנית ושאלו אילו תרופות המטופלים נטלו
 - בדקו את לבם של המטופלים באמצעות בדיקת אלקטרוקרדיוגרמה, הידועה גם בשם אק"ג
 - בדקו את יכולות החשיבה והזיכרון של המטופלים, כמו גם את יכולתם להזיז את הגוף ואת יכולת ההליכה שלהם
 - שאלו כיצד המחלה משפיעה על חיי היומיום של המטופלים
 - מדדו את הפעילות החשמלית במוחו של כל מטופל באמצעות אלקטרואנצפלוגרמה, הידועה גם בשם אא"ג (EEG)
 - הראו למטופלים כיצד להשתמש ביומן אלקטרוני כדי לתעד את כל הפרכוסים שהם חוו
- הרופאים ביצעו את הבדיקות והמדידות האלה גם במהלך המחקר, ולאחר שהמטופלים נטלו את המנה האחרונה של טיפול המחקר שלהם.
- במהלך המחקר, המטופלים המשיכו ליטול גם את הטיפולים נוגדי-הפרכוסים הרגילים שלהם.

במהלך חלק 1 של המחקר, המטופלים נטלו טריהפטנואין או פלצבו במשך עד 8 שבועות. במשך השבועיים הראשונים, המטופלים הגבירו בהדרגה את כמות התרופה שהם נטלו בכל יום ובכל ארוחה. חלק מהמחקרים מבוצעים באופן זה כדי לעזור לגוף של המטופל להתרגל לטיפול.

במהלך חלק 2 של המחקר, כל המטופלים שנשארו במחקר נטלו טריהפטנואין באותו מינון שנטלו קודם לכן למשך עד 44 שבועות.

עבור מטופלים שנשארו במחקר לאחר 18 השבועות בחלק 2, רופאי המחקר יכלו לשנות בהדרגה את המינון של טריהפטנואין לאורך 10 שבועות. המטופלים נטלו יותר טריהפטנואין אם יכלו לסבול את המינון.

- לאחר 10 השבועות הללו, המטופלים יכלו להמשיך ליטול טריהפטנואין במינון שפעל בצורה המיטבית עבורם. הם המשיכו ליטול טריהפטנואין במשך עד 16 שבועות נוספים.

לאחר שהמטופלים הפסיקו ליטול את טיפולי המחקר במחקר זה, הרופאים התקשרו אל המטופלים כ-4 שבועות לאחר מכן כדי לשאול איך הם מרגישים.

הטבלה שלהלן מראה מה קרה במהלך המחקר.

מה קרה במהלך המחקר



מה היו תוצאות המחקר?

זהו סיכום של התוצאות העיקריות ממחקר זה. התוצאות הפרטניות של כל מטופל עשויות להיות שונות ואינן כלולות בסיכום זה.

אם אתה או ילד שנמצא בהשגחתך השתתפתם במחקר זה ויש לכם שאלות על תוצאות פרטניות, אנא צרו קשר עם הרופא או הצוות במרכז המחקר.

יש צורך בתוצאות ממספר מחקרים כדי להחליט אילו טיפולים הם הבטוחים ביותר ופועלים באופן הטוב ביותר. מחקרים אחרים עשויים לספק מידע חדש או תוצאות שונות. עליך תמיד לשוחח עם רופא לפני ביצוע שינויים כלשהם בטיפול.

האם טריהפטנואין הפחיתה את מספר הפרכוסים שהיו למטופלים?

לא. טריהפטנואין לא הפחיתה את מספר הפרכוסים שהיו למטופלים.

על מנת לענות על שאלה זו, הרופאים בחנו את מספר הפרכוסים שהיו למטופלים בחלק 1. הם ספרו שני סוגים של פרכוסים:

- פרכוסים שהמטופלים תיעדו ביומן שלהם במהלך 6 שבועות
- פרכוסים שתועדו על ידי א"ג במהלך הלילה

הפרכוסים שתועדו על ידי א"ג במהלך הלילה ידועים כ"התקפי ניתוק". סוג זה של פרכוסים הוא קצר ופתאומי. אדם העובר התקף ניתוק עשוי להיראות כאילו הוא בוהה בחלל למשך מספר שניות.

בסך הכול, החוקרים גילו כי מטופלים הנוטלים טריהפטנואין סבלו מ-13.5% פחות פרכוסים בהשוואה למטופלים שנטלו פלצבו. הבדל זה בין הטיפולים היה קטן מדי מכדי לדעת אם טריהפטנואין הפחיתה את מספר הפרכוסים יותר מאשר הפלצבו. החוקרים גם לא מצאו הבדל גדול מספיק בין המטופלים שנטלו טריהפטנואין לבין אלו שנטלו פלצבו בכל סוג של פרכוס שהם תיעדו.

האם מידע הבטיחות של טריהפטנואין השתנה?

על מנת לענות על שאלה זו, הרופאים תיעדו את "האירועים החריגים" שהיו למטופלים במהלך חלק 1.

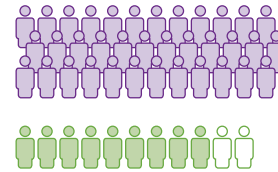
אירוע חריג הוא כל סימן או תסמין חדש שמתחיל להופיע אצל המטופלים במהלך המחקר. ייתכן שאירועים חריגים נגרמים מהטיפולים במחקר וייתכן שלא. הרופאים עוקבים אחר כל האירועים החריגים אשר מתרחשים במחקרים, גם אם אינם סבורים כי האירועים החריגים עשויים להיות קשורים לטיפול המחקר.

סעיף זה הוא סיכום של כל האירועים החריגים, בין שהם עשויים להיות קשורים לטיפול המחקר ובין שלא. אירוע חריג נחשב "חמור" כאשר הוא גורם למוות או מסכן חיים, גורם למום מולד או לנכות, או מחייב טיפול בבית החולים.

בהמשך מסמך זה, ישנו סיכום של תופעות לוואי אפשריות, שהן אירועים חריגים שלדעת רופאים עשויים להיות קשורים לטיפול המחקר.

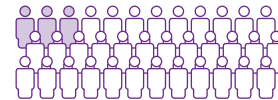
לכמה מטופלים היו אירועים חריגים?

- 100.0% מהמטופלים שנטלו טריהפטנואין בזמן כלשהו במהלך המחקר חוו אירועים חריגים. מדובר ב-36 מתוך 36 מטופלים.
- 81.8% מהמטופלים שנטלו פלצבו בחלק 1 חוו אירועים חריגים. מדובר ב-9 מתוך 11 מטופלים.



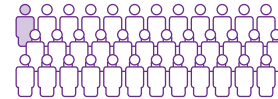
לכמה מטופלים היו אירועים חריגים חמורים?

- 8.3% מהמטופלים שנטלו טריהפטנואין בזמן כלשהו במהלך המחקר חוו אירועים חריגים חמורים. מדובר ב-3 מתוך 36 מטופלים.
- לאף אחד מהמטופלים שנטלו פלצבו בחלק 1 לא היו אירועים חריגים חמורים.



כמה מטופלים עזבו את המחקר עקב אירועים חריגים?

- 2.8% מהמטופלים שנטלו טריהפטנואין בזמן כלשהו במהלך המחקר עזבו את המחקר בשל אירועים חריגים. מדובר ב-1 מתוך 36 מטופלים.
- אף אחד מהמטופלים שנטלו פלצבו בחלק 1 לא עזב את המחקר בשל אירועים חריגים.



האם טריהפטנואין השפיעה על המטופלים בדרכים אחרות?

על מנת לענות על שאלה זו, הרופאים ביצעו בדיקות ומדידות במהלך המחקר כדי ללמוד כיצד טריהפטנואין השפיעה על:

- יכולות החשיבה והזיכרון של המטופלים
- כמה רחוק יכלו המטופלים ללכת במהלך 6 דקות
- תנועות שכל הגוף היה מעורב בהן

הרופאים חקרו גם כיצד טריהפטנואין השפיעה על מצב רפואי הגורם להתכווציות שרירים נטולות כאב לאחר אימון כושר או פעילות גופנית אחרת. מצב רפואי זה ידוע בשם דיסקינזיה פרוקסימלית המושרית על ידי מאמץ גופני, והוא גורם לתנועות גוף חריגות שהאדם אינו יכול לשלוט בהן.

באופן כללי, החוקרים מצאו כי לאחר 8 שבועות של טיפול בחלק 1 לא היו הבדלים בכל אחת מהתוצאות האלה בין המטופלים שנטלו טריהפטנואין ובין המטופלים שנטלו פלצבו.

אילו תופעות לוואי התרחשו במהלך המחקר?

תופעת לוואי היא חוויה בלתי רצויה או בלתי צפויה המתרחשת לאחר נטילת טיפול המחקר. תופעות לוואי עשויות להיות קשורות או בלתי קשורות לטיפול המחקר, לתרופות אחרות שניטלו במהלך המחקר, להיסטוריה הרפואית של המטופלים, או לכל אחת מהבדיקות המבוצעות במחקר. נדרש מחקר רב כדי לדעת אם טיפול גורם לתופעות לוואי.

סעיף זה הוא סיכום של תופעות הלוואי שהתרחשו במהלך המחקר שלדעת הרופאים עשויות להיות קשורות לטיפול המחקר.

תופעת לוואי נחשבת "חמורה" כאשר היא גורמת למוות או שהיא מסכנת חיים, גורמת למום מולד או לנכות, או מחייבת טיפול בבית החולים.

התוצאות שלהלן כוללות תופעות לוואי משני חלקי המחקר. שניים מתוך 36 המטופלים עזבו את המחקר לאחר חלק 1. לכן, רק 34 מטופלים כלולים בתוצאות חלק 2 להלן.

לכמה מטופלים היו תופעות לוואי חמורות?

לאף אחד מהמטופלים לא היו תופעות לוואי חמורות במהלך המחקר שלדעת הרופאים עשויות להיות קשורות לטיפול המחקר. אף אחד מהמטופלים לא מת במהלך מחקר זה.

לכמה מטופלים היו תופעות לוואי חמורות או לא חמורות?

בחלק 1 של מחקר זה, יותר מטופלים חוו תופעות לוואי חמורות או לא חמורות לאחר נטילת טריהפטנואין בהשוואה למטופלים שנטלו פלצבו.

אף אחד מהמטופלים לא עזב את המחקר בשל תופעות לוואי חמורות או לא חמורות כלשהן שלדעת הרופאים עשויות להיות קשורות לטיפול המחקר.

הטבלה שלהלן מראה לכמה מטופלים היו תופעות לוואי חמורות או לא חמורות שלדעת הרופאים עשויות להיות קשורות לטיפול המחקר לאחר נטילת כל טיפול במהלך המחקר.

תופעות לוואי חמורות או לא חמורות במחקר זה

חלק 2	חלק 1		
	פלצבו (11 מטופלים)	טריהפטנואין (25 מטופלים)	
טריהפטנואין (34 מטופלים)	פלצבו (11 מטופלים)	טריהפטנואין (25 מטופלים)	
79.4% (27 מטופלים)	45.5% (5 מטופלים)	72.0% (18 מטופלים)	לכמה מטופלים היו תופעות לוואי?

אילו תופעות לוואי היו למטופלים?

הטבלה שלהלן מציגה את תופעות הלוואי שהתרחשו אצל לפחות 3 מטופלים בכל קבוצת טיפול שלדעת הרופאים עשויות להיות קשורות לטיפול המחקר. היו תופעות לוואי נוספות, אך הן התרחשו בפחות מטופלים.

תופעות הלוואי הנפוצות ביותר במחקר זה

חלק 2	חלק 1		תופעת לוואי
טריהפטנואין (34 מטופלים)	פלצבו (11 מטופלים)	טריהפטנואין (25 מטופלים)	
29.4% (10 מטופלים)	9.1% (מטופל אחד)	44.0% (11 מטופלים)	הקאות
44.1% (15 מטופלים)	27.3% (3 מטופלים)	28.0% (7 מטופלים)	שלשול
8.8% (3 מטופלים)	0.0% (0 מטופלים)	24.0% (6 מטופלים)	כאב בבטן העליונה
8.8% (3 מטופלים)	9.1% (מטופל אחד)	20.0% (5 מטופלים)	כאב בטן
5.9% (2 מטופלים)	0.0% (0 מטופלים)	20.0% (5 מטופלים)	בחילה
2.9% (מטופל אחד)	9.1% (מטופל אחד)	12.0% (3 מטופלים)	עלייה במשקל
11.8% (4 מטופלים)	9.1% (מטופל אחד)	4.0% (מטופל אחד)	ירידה בתיאבון

כיצד מחקר זה עזר למטופלים ולחוקרים?

באופן כללי, החוקרים במחקר זה מצאו כי טריהפטנואין לא הפחיתה את מספר הפרכוסים במטופלים עם Glut1 DS. אולם, מחקר זה עזר לחוקרים ללמוד עוד על הבטיחות של טריהפטנואין.

ייתכן שיהיה צורך בתוצאות ממספר מחקרים כדי להחליט אילו טיפולים הם הבטוחים ביותר ופועלים באופן הטוב ביותר. התוצאות המוצגות כאן הן תוצאות ממחקר אחד בלבד. מחקרים אחרים עשויים לספק מידע חדש או תוצאות שונות. עליך תמיד לשוחח עם רופא לפני ביצוע שינויים כלשהם בטיפול.

לא מתוכנן מחקר קליני נוסף עם טריהפטנואין על ידי Ultragenyx עבור מטופלים עם Glut1 DS.

היכן אוכל ללמוד עוד על מחקר זה?

תוכל למצוא מידע נוסף על מחקר זה באתרי האינטרנט המופיעים להלן. דוח מלא של תוצאות המחקר זמין באתרי האינטרנט הבאים:

• <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993186>

• <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003771-35>

אם יש לך שאלות לגבי התוצאות, אנא שוחח עם רופא או עם הצוות במרכז המחקר.

כותרת המחקר הרשמית: מחקר בהקצאה אקראית, כפול-סמיות, מבוקר פלצבו, בקבוצות מקבילות, להערכת הבטיחות והיעילות של UX007 בנבדקים עם תסמונת החסר של נשא גלוקוז מסוג 1

מספר ניסוי קליני לאומי: NCT01993186

מספר Eudract: 2013-003771-35

מספר הטלפון של Ultragenyx הוא 415-483-8800 וכתובת הדוא"ל היא

patientadvocacy@ultragenyx.com

תודה!

ב-Ultragenyx, אנו מתמקדים בפיתוח תרופות לאנשים החיים עם מחלות נדירות ונדירות במיוחד. אולם דרוש יותר ממחקר וידע מדעי כדי לפתח תרופות. מעורבותך היא חיונית ומבטיחה כי תהליך המחקר ינוע קדימה. תודה על השתתפותך במחקר זה ועל מחויבותך למחקר.



Ultragenyx היא חברה ביופרמצבטית המחויבת לספק למטופלים מוצרים לטיפול במחלות נדירות ונדירות במיוחד, עם התמקדות במחלות גנטיות מתישות וחמורות.

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



המרכז למידע ומחקר בנושא השתתפות במחקרים קליניים (CISCRP) הוא ארגון ללא כוונת רווח המתמקד בחינוך והעלאת המודעות של הציבור בנוגע להשתתפות במחקרים קליניים. CISCRP אינו מעורב בגיוס משתתפים למחקרים קליניים, וכמו כן אינו מעורב בביצוע מחקרים קליניים.

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

Sponsor dello studio: Ultragenyx

Trattamento studiato: Tryptanoina (UX007)

Obiettivo dello studio: questo studio è stato eseguito per capire il modo in cui la triptanoina funzionasse e per comprendere la sua sicurezza in persone affette da sindrome da deficit del trasportatore del glucosio tipo 1

Numero del protocollo: UX007G-CL201

Grazie!

I partecipanti a studi clinici appartengono a un grande comunità di persone che partecipano a sperimentazioni cliniche in tutto il mondo. Partecipando a questo studio i pazienti, i genitori e gli assistenti hanno aiutato i ricercatori a ottenere maggiori conoscenze sull'utilizzo di triptanoina per aiutare le persone affette da sindrome da deficit del trasportatore del glucosio tipo 1, chiamata anche Glut1 DS (Glucose Transporter type 1 Deficiency Syndrome). La triptanoina è nota anche come UX007.

Grazie ai pazienti, ai genitori e agli assistenti che hanno partecipato allo studio clinico sulla triptanoina. Ultragenyx, lo sponsor di questo studio, ringrazia coloro che hanno partecipato e ritiene che sia importante condividere i risultati con i pazienti. Un'organizzazione indipendente senza scopo di lucro chiamata CISCAP ha contribuito a preparare questa sintesi dei risultati dello studio.

Perché lo studio era necessario?

I ricercatori stanno cercando ulteriori modi per trattare la Glut1 DS. Prima che un trattamento sia disponibile, i ricercatori studiano il trattamento per capire come funziona e quanto sia sicuro.

Nelle persone affette da Glut1 DS, l'organismo non è in grado di far arrivare un certo tipo di zucchero, chiamato glucosio, al cervello. Il glucosio è la principale fonte di energia per il cervello. Nelle persone affette da Glut1 DS, il cervello potrebbe non ottenere una quantità sufficiente di energia. Ciò può causare sintomi gravi, come crisi convulsive o problemi di movimento o delle capacità di apprendimento, che impediscono alle persone affette da Glut1 DS di vivere la loro vita quotidiana.

Le persone affette da Glut1 DS possono seguire una dieta speciale, nota come la dieta chetogenica, che è ricca di grassi ma contiene meno carboidrati e zuccheri. La dieta può includere alimenti contenenti grassi di dimensioni più piccole chiamati "trigliceridi a catena media". Questi grassi di dimensioni più piccole possono essere utilizzati come una fonte di energia alternativa per il cervello. La triptanoina è un trigliceride a catena media del carbonio 7.

I ricercatori ritengono che la triptanoina potrebbe essere una fonte di energia supplementare per il cervello e desideravano scoprire come funziona nei pazienti affetti da Glut1 DS. I ricercatori inoltre volevano scoprire se i pazienti avessero manifestato possibili effetti collaterali durante lo studio.



Chi ha partecipato a questo studio?

- Questo studio ha incluso bambini, adolescenti e adulti con sindrome da deficit del trasportatore del glucosio tipo 1, nota anche come Glut1 DS (Glucose Transporter type 1 Deficiency Syndrome), che non seguivano una dieta speciale nota come la dieta chetogenica.
- Tutti i partecipanti allo studio avevano un'età compresa tra 4 e 54 anni quando vi sono entrati.
- Lo studio includeva 36 pazienti provenienti da Australia, Francia, Israele, Italia, Spagna, Regno Unito e Stati Uniti.



Quanto tempo è durato questo studio?

- I pazienti hanno partecipato allo studio per circa 62 settimane.
- Lo studio è iniziato a febbraio 2014 ed è terminato a settembre 2017.



Quale trattamento è stato studiato?

- I pazienti hanno assunto trieptanoina o un placebo per bocca. Entrambi erano in forma liquida e mescolati a cibo e bevande. Un placebo ha un aspetto simile a un trattamento dello studio ma non contiene alcun medicinale.



Quali erano le principali domande a cui lo studio voleva rispondere?

- La trieptanoina ha ridotto il numero di crisi convulsive dei pazienti?
- Le informazioni di sicurezza della trieptanoina sono cambiate?
- La trieptanoina ha avuto qualche effetto sui pazienti in altri modi?
- Quali sono gli effetti collaterali che si sono verificati durante lo studio?

Cosa è successo durante lo studio?

Questo studio era in 2 parti. I pazienti nella Parte 1 hanno potuto continuare a partecipare alla Parte 2.

La Parte 1 è stata “in doppio cieco”. Questo significa che nessuno dei pazienti, medici o altro personale dello studio o lo sponsor, sapeva quale trattamento ogni paziente avesse assunto. Alcuni studi vengono effettuati in questo modo perché essere a conoscenza di quale trattamento i pazienti stanno assumendo può influire sui risultati dello studio. Quando Ultragenyx ha esaminato i risultati dello studio, conosceva quale trattamento ogni paziente avesse assunto, in modo da poter creare una relazione dei risultati.





I ricercatori hanno utilizzato un programma al computer per decidere, in maniera casuale, il trattamento che ogni paziente ha assunto. Ciò ha aiutato a garantire che i trattamenti venissero scelti in modo equo e che il confronto dei risultati dei trattamenti fosse il più accurato possibile.

Durante la Parte 1, i pazienti hanno assunto o trieptanoina o il placebo. Un placebo ha un aspetto simile a un trattamento dello studio ma non contiene alcun medicinale. I ricercatori hanno utilizzato un placebo per aiutare a garantire che gli effetti della trieptanoina che scoprivano nel corso dello studio fossero effettivamente causati dalla trieptanoina.

La Parte 2 è stata “in aperto”. Ciò significa che ciascun paziente sapeva cosa stava assumendo, così come i medici e il personale dello studio. Durante questa parte dello studio, tutti i pazienti hanno assunto trieptanoina.

La dose completa di trieptanoina era compresa tra 1 e 4 grammi per chilogrammo di peso corporeo al giorno, ovvero g/kg/die. Questo significa che la quantità di trieptanoina ogni paziente ha assunto era basata sul peso. La dose completa di trieptanoina è stata suddivisa e mescolata con cibo e bevande almeno 4 volte al giorno.

La seguente tabella mostra i trattamenti che i pazienti hanno assunto:

	Parte 1	Parte 2
	<ul style="list-style-type: none"> • 25 pazienti hanno assunto trieptanoina • 11 pazienti hanno assunto il placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • 34 pazienti hanno assunto trieptanoina • 2 pazienti non hanno partecipato alla Parte 2
	Da 1 a 4 g/kg/die	Da 1 a 4 g/kg/die
	Più volte al giorno per un massimo di 8 settimane	Più volte al giorno per un massimo di 44 settimane
	<ul style="list-style-type: none"> • In forma liquida mescolato con cibo e bevande, assunto per bocca • La dose completa del trattamento è stata suddivisa e mescolata con del cibo almeno 4 volte al giorno 	<ul style="list-style-type: none"> • In forma liquida mescolato con cibo e bevande, assunto per bocca • La dose completa di trieptanoina è stata suddivisa e mescolata con del cibo almeno 4 volte al giorno

Prima che i pazienti assumessero qualsiasi trattamento dello studio, i medici li hanno esaminati per assicurarsi che i pazienti potessero partecipare allo studio. Questi esami sono stati eseguiti fino a 6 settimane prima che i pazienti assumessero qualsiasi trattamento dello studio. I medici:

- hanno effettuato un esame obiettivo e hanno chiesto ai pazienti quali medicinali stessero assumendo
- hanno controllato il cuore dei pazienti usando un elettrocardiogramma, noto anche come un ECG
- hanno controllato la capacità di pensiero e di memoria dei pazienti, nonché la loro capacità di muovere il proprio corpo e il modo in cui camminavano
- hanno rivolto domande in merito al modo in cui la malattia interessasse la vita quotidiana dei pazienti
- hanno misurato l'attività elettrica nel cervello di ogni paziente utilizzando un elettroencefalogramma, noto anche come un EEG
- hanno mostrato ai pazienti come usare un diario elettronico per tenere traccia di eventuali crisi convulsive che potessero manifestare

I medici hanno effettuato questi esami e misurazioni anche per tutta la durata dello studio, e dopo che i pazienti hanno assunto la loro ultima dose di trattamento dello studio.

Per tutta la durata dello studio, i pazienti hanno continuato ad assumere i loro consueti trattamenti anticonvulsivanti.

Durante la Parte 1 dello studio, i pazienti hanno assunto trieptanoina o il placebo per un massimo di 8 settimane. Per le prime 2 settimane, per i pazienti è stata aumentata lentamente la quantità di trattamento che assumevano ogni giorno e a ogni pasto. Alcuni studi vengono eseguiti in questo modo per aiutare l'organismo del paziente ad abituarsi al trattamento.

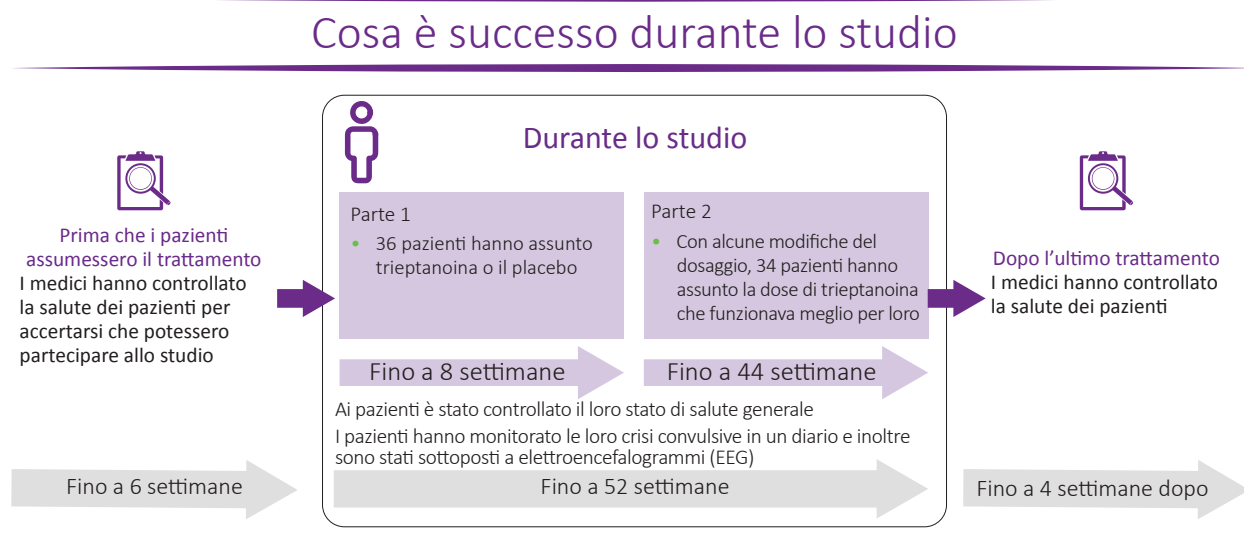
Durante la Parte 2 dello studio, tutti i pazienti che sono rimasti nello studio hanno assunto trieptanoina alla stessa dose precedente per un massimo di 44 settimane.

Per i pazienti che sono rimasti nello studio dopo le 18 settimane nella Parte 2, i medici dello studio hanno potuto modificare lentamente la dose di trieptanoina nell'arco di 10 settimane. Il paziente assumeva una quantità maggiore di trieptanoina se poteva tollerare la dose.

- Dopo queste 10 settimane, i pazienti hanno potuto continuare ad assumere trieptanoina alla dose che ha funzionato meglio per loro. Hanno continuato ad assumere trieptanoina per un massimo di 16 settimane o più.

Dopo che i pazienti hanno interrotto l'assunzione dei trattamenti dello studio in questo studio, i medici hanno chiamato i pazienti circa 4 settimane più tardi per chiedere come si sentivano.

La tabella seguente illustra cosa è accaduto durante lo studio.



Quali sono stati i risultati dello studio?

Questa è una sintesi dei risultati principali di questo studio. I risultati individuali di ogni paziente potrebbe essere diversi e non sono nella presente sintesi.

Se Lei o il/la bambino/a sotto le sue cure che ha partecipato a questo studio ha domande sui singoli risultati, contatti il medico o il personale presso il centro dello studio.

Sono necessari risultati di numerosi studi per decidere quali trattamenti agiscano meglio e siano più sicuri. Altri studi possono fornire nuove informazioni o risultati diversi. Consulti sempre un medico prima di apportare qualsiasi modifica al trattamento.

La trieptanoina ha ridotto il numero di crisi convulsive dei pazienti?

No. La trieptanoina non ha ridotto il numero di crisi convulsive dei pazienti.

Per rispondere a questa domanda, i medici hanno esaminato il numero di crisi convulsive che i pazienti hanno manifestato nella Parte 1. Hanno preso in considerazione 2 tipi di crisi convulsive:

- crisi convulsive che i pazienti hanno registrato nel diario per 6 settimane
- crisi convulsive registrate dall'EEG durante la notte

La crisi convulsive registrate dall'EEG durante la notte erano note come "crisi convulsive di assenza". Questo tipo di crisi convulsive è breve e improvviso. Una persona che ha una crisi convulsiva di assenza potrebbe guardare nel vuoto per alcuni secondi.

In generale, i ricercatori hanno scoperto che i pazienti che assumevano trieptanoina hanno manifestato il 13,5% in meno di crisi convulsive rispetto ai pazienti che assumevano il placebo. Questa differenza tra i trattamenti era troppo esigua per capire se la trieptanoina abbia ridotto il numero di crisi convulsive più del placebo. I ricercatori inoltre non hanno riscontrato una differenza sufficientemente grande tra i pazienti che hanno assunto la trieptanoina e quelli che hanno assunto il placebo in ciascun tipo di crisi convulsiva che hanno registrato.

Le informazioni di sicurezza della trieptanoina sono cambiate?

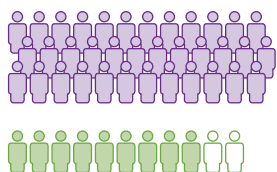
Per rispondere a questa domanda, i medici hanno monitorato gli "eventi avversi" che i pazienti hanno manifestato durante la Parte 1.

Un evento avverso è qualsiasi nuovo segno o sintomo che i pazienti iniziano a manifestare nel corso di uno studio. Gli eventi avversi possono essere causati dai trattamenti dello studio o meno. I medici tengono traccia di tutti gli eventi avversi che si verificano negli studi, anche se non ritengono che tali eventi avversi potessero essere correlati al trattamento dello studio.

Questa sezione è una sintesi di tutti gli eventi avversi che potrebbero essere correlati al trattamento dello studio o meno. Un evento avverso è considerato “grave” quando provoca il decesso o è pericoloso per la vita, causa un difetto alla nascita o invalidità, o richiede assistenza ospedaliera.

In seguito nel presente documento, vi sarà una sintesi dei possibili effetti collaterali, che sono eventi avversi che i medici ritenevano potessero essere correlati al trattamento dello studio.

Quanti pazienti hanno manifestato eventi avversi?



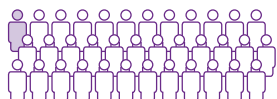
- Il 100% di pazienti che ha assunto trieptanoina in qualsiasi momento durante lo studio ha manifestato eventi avversi. Si è trattato di 36 pazienti su 36.
- L'81,8% dei pazienti che ha assunto il placebo nella Parte 1 ha manifestato eventi avversi. Si è trattato di 9 pazienti su 11.

Quanti pazienti hanno manifestato eventi avversi gravi?



- L'8,3% dei pazienti che ha assunto trieptanoina in qualsiasi momento durante lo studio ha manifestato eventi avversi gravi. Si è trattato di 3 pazienti su 36.
- Nessuno dei pazienti che ha assunto il placebo nella Parte 1 ha manifestato eventi avversi gravi.

Quanti pazienti hanno abbandonato lo studio a causa di eventi avversi?



- Il 2,8% dei pazienti che ha assunto trieptanoina in qualsiasi momento durante lo studio ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi. Si è trattato di 1 paziente su 36.
- Nessuno dei pazienti che ha assunto il placebo nella Parte 1 ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi.

La trieptanoina ha avuto qualche effetto sui pazienti in altri modi?

Per rispondere a questa domanda, i medici hanno effettuato esami e misurazioni durante lo studio per apprendere il modo in cui la trieptanoina ha avuto effetto su:

- il pensiero e la memoria dei pazienti
- la distanza che i pazienti potevano percorrere in 6 minuti
- il movimento dei pazienti che interessasse tutto il corpo

I medici hanno inoltre studiato il modo in cui la trieptanoina ha avuto effetto su una patologia che provoca contrazioni muscolari indolori dopo l'esercizio fisico o altre attività fisiche. Questa condizione è nota come discinesia parossistica da sforzo e provoca movimenti anomali del corpo che la persona non è in grado di controllare.

In generale, i ricercatori hanno scoperto che, dopo 8 settimane di trattamento nella Parte 1 non sono state riscontrate differenze per uno qualsiasi di questi risultati tra i pazienti che hanno assunto trieptanoina e i pazienti che hanno assunto il placebo.

Quali effetti collaterali si sono verificati durante lo studio?

Un effetto collaterale è un'esperienza indesiderata o inattesa che si verifica dopo aver assunto il trattamento dello studio. Gli effetti collaterali possono o meno essere correlati al trattamento dello studio, ad altri farmaci assunti durante la partecipazione allo studio, all'anamnesi medica dei pazienti, o a uno qualsiasi degli esami eseguiti nello studio. Sono necessarie molte ricerche per sapere se un trattamento provoca un effetto collaterale.

Questa sezione è una sintesi degli effetti collaterali che si sono verificati durante lo studio, che i medici ritenevano potessero essere correlati al trattamento dello studio.

Un effetto collaterale è considerato "grave" quando provoca il decesso o è pericoloso per la vita, causa un difetto alla nascita o invalidità, o richiede assistenza ospedaliera.

I seguenti risultati comprendono effetti collaterali da entrambe le parti dello studio. Due dei 36 pazienti hanno abbandonato lo studio dopo la Parte 1. Quindi, solo 34 pazienti sono inclusi nei risultati della Parte 2 di seguito.

Quanti pazienti hanno manifestato effetti collaterali gravi?

Nessuno dei pazienti ha avuto effetti collaterali gravi durante questo studio che i medici ritenevano potessero essere correlati al trattamento dello studio. Nessuno dei pazienti è deceduto durante questo studio.

Quanti pazienti hanno manifestato effetti collaterali gravi o non gravi?

Nella Parte 1 di questo studio, un numero maggiore di pazienti ha manifestato effetti collaterali gravi o non gravi dopo l'assunzione di trieptanoina rispetto ai pazienti che hanno assunto il placebo.

Nessuno dei pazienti ha abbandonato lo studio a causa di eventuali effetti collaterali gravi o non gravi che i medici ritenevano potessero essere correlati al trattamento dello studio.

La seguente tabella indica quanti pazienti hanno avuto effetti collaterali gravi o non gravi che i medici ritenevano potessero essere correlati al trattamento dello studio dopo l'assunzione di ogni trattamento durante lo studio.

Effetti collaterali gravi o non gravi in questo studio

	Parte 1		Parte 2
	Trieptanoina (25 pazienti)	Placebo (11 pazienti)	Trieptanoina (34 pazienti)
Quanti pazienti hanno avuto effetti collaterali?	72,0% (18 pazienti)	45,5% (5 pazienti)	79,4% (27 pazienti)

Quali effetti collaterali hanno avuto i pazienti?

La tabella di seguito mostra gli effetti collaterali che si sono verificati in almeno 3 pazienti in qualsiasi gruppo di trattamento che i medici ritenevano potessero essere correlati al trattamento dello studio. Vi sono stati altri effetti collaterali, ma si sono verificati in un numero inferiore di pazienti.

Effetti collaterali più comuni in questo studio

Effetti collaterali	Parte 1		Parte 2
	Triptanoina (25 pazienti)	Placebo (11 pazienti)	Triptanoina (34 pazienti)
Vomito	44,0% (11 pazienti)	9,1% (1 paziente)	29,4% (10 pazienti)
Diarrea	28,0% (7 pazienti)	27,3% (3 pazienti)	44,1% (15 pazienti)
Dolore nella parte superiore dello stomaco	24,0% (6 pazienti)	0,0% (0 pazienti)	8,8% (3 pazienti)
Mal di stomaco	20,0% (5 pazienti)	9,1% (1 paziente)	8,8% (3 pazienti)
Nausea	20,0% (5 pazienti)	0,0% (0 pazienti)	5,9% (2 pazienti)
Aumento di peso	12,0% (3 pazienti)	9,1% (1 paziente)	2,9% (1 paziente)
Riduzione dell'appetito	4,0% (1 paziente)	9,1% (1 paziente)	11,8% (4 pazienti)

In che modo questo studio ha aiutato i pazienti e i ricercatori?

Nel complesso, i ricercatori di questo studio hanno scoperto che la trieptanoina non ha ridotto le crisi convulsive nei pazienti affetti da Glut1 DS. Tuttavia, questo studio ha aiutato i ricercatori a ottenere maggiori conoscenze sulla sicurezza della trieptanoina.

Potrebbero essere necessari risultati di numerosi studi per decidere quali trattamenti agiscano meglio e siano più sicuri. I risultati presentati qui sono relativi a un singolo studio. Altri studi possono fornire nuove informazioni o risultati diversi. Consulti sempre un medico prima di apportare qualsiasi modifica al trattamento.

Non sono previste ulteriori sperimentazioni cliniche con trieptanoina da Ultragenyx per i pazienti affetti da Glut1 DS.

Dove posso ottenere maggiori informazioni su questo studio?

Può trovare ulteriori informazioni su questo studio sui siti web elencati di seguito. Un rapporto completo dei risultati dello studio è disponibile su questi siti Web:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993186>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003771-35>

Se ha domande in merito ai risultati, ne parli con un medico o il personale del centro dello studio.

Titolo dello studio ufficiale: Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare la sicurezza e l'efficacia di UX007 in soggetti con sindrome da deficit del trasportatore del glucosio tipo 1

Numero della sperimentazione clinica nazionale: NCT01993186

Numero EudraCT: 2013-003771-35

Il numero di telefono di Ultragenyx è +1-415-483-8800 e l'e-mail è patientadvocacy@ultragenyx.com

Grazie!

In Ultragenyx, ci concentriamo sullo sviluppo di medicinali per le persone che vivono con malattie rare ed estremamente rare. Ma è necessario molto di più delle conoscenze scientifiche e della ricerca per sviluppare i medicinali. Il Suo coinvolgimento è essenziale e garantisce che il processo di ricerca avanzi. La ringraziamo per la Sua partecipazione a questo studio e per il Suo impegno nella ricerca.



Il Center for Information & Study on Clinical Research Participation (CISCRP) è un'organizzazione senza scopo di lucro che ha lo scopo di educare e informare il pubblico sulla partecipazione alla ricerca clinica. Il CISCRP non è coinvolto nel reclutamento di partecipanti per gli studi clinici, né è coinvolto nella conduzione di studi clinici.

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



Ultragenyx è un'azienda biofarmaceutica impegnata a rendere disponibili per i pazienti prodotti medicinali per il trattamento delle malattie rare ed estremamente rare, con particolare interesse per le malattie genetiche gravi e debilitanti.

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

Promotor del estudio: Ultragenyx

Tratamiento estudiado: Triheptanoína (UX007)

Objetivo del estudio: Este estudio se realizó para averiguar cómo funciona la triheptanoína y conocer su seguridad en personas con síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1

Número de protocolo: UX007G-CL201

¡Gracias!

Los participantes de estudios clínicos pertenecen a una gran comunidad de personas que participan en ensayos clínicos en todo el mundo. Al participar en este estudio, los pacientes, los padres y los cuidadores ayudaron a los investigadores a saber más sobre el uso de la triheptanoína para ayudar a las personas con síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1, también denominado Glut1 DS. A la triheptanoína también se la conoce como UX007.

Gracias a los pacientes, padres y cuidadores que participaron en el estudio clínico de la triheptanoína. Ultragenyx, el promotor de este estudio, está muy 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 el estudio?

Los investigadores están buscando más formas de tratar el Glut1 DS. Antes de que se disponga de un tratamiento, los investigadores estudian el tratamiento para saber cómo funciona y cuán seguro es.

En personas con Glut1 DS, el organismo es incapaz de conseguir que un tipo de azúcar llamado glucosa llegue al cerebro. La glucosa es la principal fuente de energía para el cerebro. En personas con Glut1 DS, es posible que el cerebro no obtenga suficiente energía. Esto puede causar síntomas graves, como convulsiones o problemas con el movimiento o las habilidades del aprendizaje, que impiden que las personas con Glut1 DS lleven su vida.

Las personas con Glut1 DS pueden seguir una dieta especial, conocida como dieta cetogénica, con alto contenido en grasa y pocos carbohidratos y azúcares. La dieta puede incluir alimentos con grasas de pequeño tamaño llamadas “triglicéridos de cadena media”. Estas grasas más pequeñas pueden utilizarse como fuente alternativa de energía para el cerebro. La triheptanoína es un triglicérido de cadena media de 7 átomos de carbono.

Los investigadores creen que la triheptanoína podría ser una fuente adicional de energía para el cerebro y querían saber cómo funciona en pacientes con Glut1 DS. Los investigadores también deseaban averiguar si los pacientes presentaban posibles efectos secundarios durante el estudio.



¿Quién participó en este estudio?

- Este estudio incluyó a niños, adolescentes y adultos con síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1, también conocido como Glut1 DS, que no seguían una dieta especial conocida como dieta cetogénica.
- Todas las personas del estudio tenían entre 4 y 54 años de edad cuando se inscribieron.
- El estudio incluyó a 36 pacientes de Australia, Francia, Israel, Italia, España, Reino Unido y Estados Unidos.



¿Cuánto tiempo duró este estudio?

- Los pacientes permanecieron en el estudio durante unas 62 semanas.
- El estudio comenzó en febrero de 2014 y finalizó en septiembre de 2017.



¿Qué tratamiento se estudió?

- Los pacientes tomaron triheptanoína o un placebo por vía oral. Ambos estaban en forma líquida y mezclados con alimentos y bebida. Un placebo tiene el mismo aspecto que el tratamiento del estudio pero no contiene ningún medicamento.



¿Cuáles fueron las preguntas principales que el estudio quería responder?

- ¿Redujo la triheptanoína el número de crisis convulsivas que tuvieron los pacientes?
- ¿Cambió la información de seguridad de la triheptanoína?
- ¿Afectó la triheptanoína a los pacientes de otras formas?
- ¿Qué efectos secundarios ocurrieron durante el estudio?

¿Qué pasó durante el estudio?

Este estudio tuvo 2 partes. Los pacientes de la parte 1 pudieron continuar a la parte 2.

La parte 1 fue “doble ciego”. Esto significa que ninguno de los pacientes, médicos u otro personal del estudio, o el promotor, sabían qué tratamiento tomaba cada paciente.

Algunos estudios se realizan de esta forma porque saber qué tratamiento están tomando los pacientes puede afectar a los resultados del estudio. Cuando Ultragenyx revisó los resultados del estudio, sabían qué tratamiento había tomado cada paciente para poder crear un informe de los resultados.





Los investigadores utilizaron un programa informático para elegir de forma aleatoria el tratamiento que tomaría cada paciente. Esto contribuyó a garantizar que los tratamientos se eligieran correctamente y que la comparación de los resultados de los tratamientos fuera lo más exacta posible.

Durante la parte 1, los pacientes tomaron triheptanoína o el placebo. Un placebo tiene el mismo aspecto que el tratamiento del estudio, pero no contiene ningún medicamento. Los investigadores utilizaron un placebo para ayudar a asegurarse de que los efectos de la triheptanoína observados en el estudio estuvieran realmente causados por la triheptanoína.

La parte 2 fue “abierta”. Esto significa que cada paciente sabía lo que estaba tomando, y los médicos y el personal del estudio también lo sabían. Durante esta parte del estudio, todos los pacientes tomaron triheptanoína.

La dosis completa de triheptanoína fue de entre 1 y 4 gramos por kilogramo de peso corporal al día, también denominada g/kg/día. Esto significa que la cantidad de triheptanoína que tomó cada paciente se basó en su peso. La dosis completa de triheptanoína se dividió y mezcló con alimentos y bebidas al menos 4 veces al día.

La siguiente tabla muestra los tratamientos que los pacientes tomaron:

	Parte 1	Parte 2
	<ul style="list-style-type: none"> • 25 pacientes tomaron triheptanoína • 11 pacientes tomaron el placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • 34 pacientes tomaron triheptanoína • 2 pacientes no participaron en la parte 2
	de 1 a 4 g/kg/día	de 1 a 4 g/kg/día
	Varias veces al día durante un máximo de 8 semanas	Varias veces al día durante un máximo de 44 semanas
	<ul style="list-style-type: none"> • En forma de líquido mezclado con alimentos y bebidas, tomado por vía oral • La dosis completa del tratamiento se dividió y mezcló con alimentos al menos 4 veces al día 	<ul style="list-style-type: none"> • En forma de líquido mezclado con alimentos y bebidas, tomado por vía oral • La dosis completa de triheptanoína se dividió y mezcló con alimentos al menos 4 veces al día

Antes de que los pacientes tomaran cualquier tratamiento del estudio, los médicos realizaron pruebas para asegurarse de que los pacientes podían participar en el estudio. Estas pruebas se realizaron hasta 6 semanas antes de que los pacientes tomaran cualquier tratamiento del estudio. Los médicos:

- Hicieron exploraciones físicas y preguntaron qué medicamentos estaban tomando los pacientes.
- Comprobaron el corazón de los pacientes mediante un electrocardiograma, también conocido como ECG.
- Comprobaron las habilidades del pensamiento y la memoria de los pacientes, así como su capacidad para mover sus cuerpos y lo bien que podían caminar.
- Preguntaron cómo afectaba la enfermedad a la vida cotidiana de los pacientes.
- Midieron la actividad eléctrica en el cerebro de cada paciente utilizando un electroencefalograma, también conocido como EEG.
- Mostraron a los pacientes cómo utilizar un diario electrónico para hacer un seguimiento de las crisis convulsivas que tuvieran.

Los médicos también realizaron estas pruebas y mediciones durante todo el estudio y después de que los pacientes tomaran su última dosis del tratamiento del estudio.

A lo largo del estudio, los pacientes continuaron tomando sus tratamientos anticonvulsivos habituales.

Durante la parte 1 del estudio, los pacientes tomaron triheptanoína o el placebo durante un máximo de 8 semanas. Durante las 2 primeras semanas, los pacientes aumentaron lentamente la cantidad del tratamiento que tomaban cada día y en cada comida. Algunos estudios se hacen así para ayudar al organismo del paciente a que se acostumbre al tratamiento.

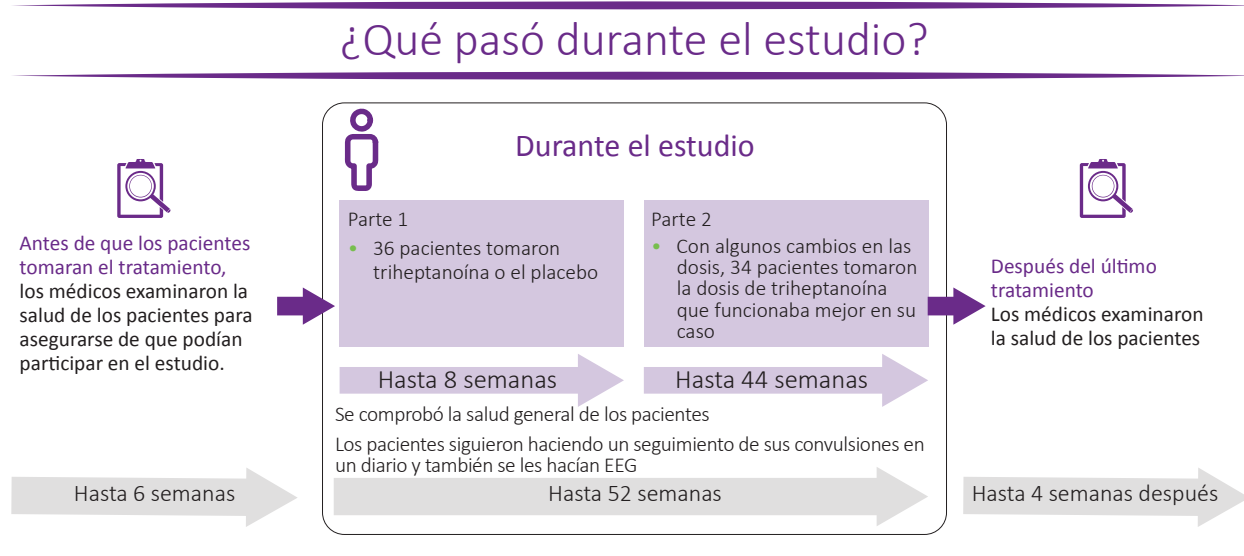
Durante la parte 2 del estudio, todos los pacientes que permanecieron en el estudio tomaron triheptanoína a la misma dosis que antes durante un máximo de 44 semanas.

En el caso de los pacientes que permanecieron en el estudio después de las 18 semanas de la parte 2, los médicos del estudio pudieron cambiar lentamente la dosis de triheptanoína a lo largo de 10 semanas. Los pacientes tomaban más triheptanoína si podían tolerar la dosis.

- Después de estas 10 semanas, los pacientes podían seguir tomando triheptanoína a la dosis que les hubiera funcionado mejor. Continuaron tomando triheptanoína durante un máximo de 16 semanas más.

Después de que los pacientes dejaran de tomar los tratamientos del estudio en este estudio, los médicos llamaron a los pacientes unas 4 semanas después para preguntarles cómo se sentían.

La tabla siguiente muestra lo que ocurrió durante el estudio.



¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

Este es un resumen de los resultados principales de este estudio. Los resultados individuales de cada paciente podrían ser diferentes y no se incluyen en este resumen.

Si usted o el menor a su cargo que participó en este estudio tienen preguntas sobre los resultados individuales, póngase en contacto con el médico o el personal del 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 proporcionar nueva información o resultados diferentes. Hable siempre con un médico antes de realizar cualquier cambio en el tratamiento.

¿Redujo la triheptanoína el número de crisis convulsivas que tuvieron los pacientes?

No. La triheptanoína no redujo el número de crisis convulsivas que tuvieron los pacientes.

Para responder a esta pregunta, los médicos revisaron el número de crisis convulsivas que habían tenido los pacientes en la parte 1. Contaron 2 tipos de crisis convulsivas:

- Crisis convulsivas que los pacientes registraron en su diario durante 6 semanas.
- Crisis convulsivas registradas por el EEG nocturno.

Las crisis convulsivas registradas por el EEG nocturno se denominaron “crisis de ausencia”. Este tipo de crisis es breve y repentino. Es posible que una persona que tenga crisis de ausencia parezca estar mirando al espacio durante unos segundos.

En general, los investigadores observaron que los pacientes que tomaron triheptanoína presentaron un 13,5 % menos de crisis convulsivas en comparación con los pacientes que tomaron el placebo. Esta diferencia entre los tratamientos fue demasiado pequeña para saber si la triheptanoína redujo el número de crisis convulsivas más que el placebo. Los investigadores tampoco encontraron una diferencia lo suficientemente importante entre los pacientes que tomaron triheptanoína y los que tomaron el placebo en cada tipo de crisis que registraron.

¿Cambió la información de seguridad de la triheptanoína?

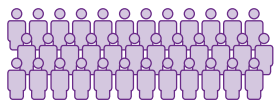
Para responder a esta pregunta, los médicos realizaron el seguimiento de los “acontecimientos adversos” que los pacientes tuvieron durante la parte 1.

Un acontecimiento adverso es cualquier signo o síntoma nuevo que los pacientes comiencen a tener durante un estudio. Los acontecimientos adversos pueden estar causados o no por los tratamientos del estudio. Los médicos realizan un seguimiento de todos los acontecimientos adversos que se producen en estudios, incluso si no creen que los acontecimientos adversos puedan estar relacionados con el tratamiento del estudio.

Esta sección es un resumen de todos los acontecimientos adversos, tanto si pudieron estar relacionados con el tratamiento del estudio como si no. Un acontecimiento adverso se considera “grave” cuando provoca la muerte o es potencialmente mortal, causa una discapacidad o anomalía congénita, o requiere atención hospitalaria.

Más adelante en este documento verá un resumen de posibles efectos secundarios, que son acontecimientos adversos que los médicos pensaron que podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio.

¿Cuántos pacientes presentaron acontecimientos adversos?



- Hubo un 100,0 % de los pacientes que tomaron triheptanoína en cualquier momento durante el estudio que experimentó acontecimientos adversos. Fueron 36 de 36 pacientes.



- Hubo un 81,8 % de los pacientes que tomaron el placebo en la parte 1 que experimentó acontecimientos adversos. Fueron 9 de 11 pacientes.

¿Cuántos pacientes presentaron acontecimientos adversos graves?



- El 8,3 % de los pacientes que tomaron triheptanoína en cualquier momento durante el estudio experimentó acontecimientos adversos graves. Fueron 3 de 36 pacientes.
- Ninguno de los pacientes que tomaron placebo en la parte 1 experimentó acontecimientos adversos graves.

¿Cuántos pacientes abandonaron el estudio debido a acontecimientos adversos?



- Un 2,8 % de los pacientes que tomaron triheptanoína en cualquier momento durante el estudio abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. Fue 1 de 36 pacientes.
- Ninguno de los pacientes que tomaron el placebo en la parte 1 abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos.

¿Afectó la triheptanoína a los pacientes de otras formas?

Para responder a esta pregunta, los médicos realizaron pruebas y mediciones durante el estudio para averiguar cómo afecta la triheptanoína a:

- El pensamiento y memoria de los pacientes.
- Qué distancia máxima podían caminar los pacientes en 6 minutos.
- El movimiento de los pacientes que afectara al cuerpo entero.

Los médicos también estudiaron cómo afectaba la triheptanoína a una afección que causa contracciones musculares indoloras después del ejercicio u otra actividad física. Esta afección se conoce como discinesia paroxística inducida por esfuerzo y provoca movimientos corporales anómalos que la persona no puede controlar.

En general, los investigadores observaron que después de 8 semanas de tratamiento en la parte 1 no hubo diferencias en ninguno de estos resultados entre los pacientes que tomaron triheptanoína y los pacientes que tomaron el placebo.

¿Qué efectos secundarios ocurrieron 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 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. Se necesita mucha investigación 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 el tratamiento del estudio.

Un efecto secundario se considera “grave” cuando provoca la muerte o es potencialmente mortal, causa una discapacidad o anomalía congénita, o requiere atención hospitalaria.

Los siguientes resultados incluyen efectos secundarios de ambas partes del estudio. Dos de los 36 pacientes abandonaron el estudio después de la parte 1. Por tanto, solo se incluyen 34 pacientes en los resultados de la Parte 2 a continuación.

¿Cuántos pacientes presentaron efectos secundarios graves?

Ninguno de los pacientes tuvo efectos secundarios graves durante este estudio que los médicos pensaran que podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio. Ninguno de los pacientes murió durante este estudio.

¿Cuántos pacientes presentaron efectos secundarios graves o no graves?

En la parte 1 de este estudio, más pacientes presentaron efectos secundarios graves o no graves después de tomar triheptanoína en comparación con los pacientes que tomaron el placebo.

Ninguno de los pacientes abandonó el estudio por efectos secundarios graves o no graves que los médicos pensaran que podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio.

La tabla siguiente muestra cuántos pacientes presentaron efectos secundarios graves o no graves que los médicos pensaron que podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio después de tomar cada tratamiento durante el estudio.

Efectos secundarios graves o no graves en este estudio

	Parte 1		Parte 2
	Triheptanoína (25 pacientes)	Placebo (11 pacientes)	Triheptanoína (34 pacientes)
¿Cuántos pacientes presentaron efectos secundarios?	72,0 % (18 pacientes)	45,5 % (5 pacientes)	79,4 % (27 pacientes)

¿Qué efectos secundarios tuvieron los pacientes?

En la siguiente tabla se muestran los efectos secundarios que se produjeron en al menos 3 pacientes en cualquier grupo de tratamiento que los médicos pensaron que podrían estar relacionados con el tratamiento del estudio. Hubo otros efectos secundarios, pero ocurrieron en menos pacientes.

Efectos secundarios más frecuentes en este estudio

Efecto secundario	Parte 1		Parte 2
	Triheptanoína (25 pacientes)	Placebo (11 pacientes)	Triheptanoína (34 pacientes)
Vómitos	44,0 % (11 pacientes)	9,1 % (1 paciente)	29,4 % (10 pacientes)
Diarrea	28,0 % (7 pacientes)	27,3 % (3 pacientes)	44,1 % (15 pacientes)
Dolor de la parte alta del estómago	24,0 % (6 pacientes)	0,0 % (0 pacientes)	8,8 % (3 pacientes)
Dolor de estómago	20,0 % (5 pacientes)	9,1 % (1 paciente)	8,8 % (3 pacientes)
Náuseas	20,0 % (5 pacientes)	0,0 % (0 pacientes)	5,9 % (2 pacientes)
Aumento de peso	12,0 % (3 pacientes)	9,1 % (1 paciente)	2,9 % (1 paciente)
Disminución del apetito	4,0 % (1 paciente)	9,1 % (1 paciente)	11,8 % (4 pacientes)

¿Cómo ha ayudado este estudio a pacientes e investigadores?

En general, los investigadores de este estudio hallaron que la triheptanoína no redujo las crisis convulsivas en pacientes con Glut1 DS. Sin embargo, este estudio ayudó a los investigadores a saber más acerca de la seguridad de la triheptanoína.

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

No está prevista la realización de un ensayo clínico adicional con triheptanoína por parte de Ultragenyx para pacientes con Glut1 DS.

¿Dónde puedo obtener más información sobre este estudio?

Puede encontrar más información sobre este estudio en los sitios web que se indican a continuación. En estos sitios web se encuentra disponible un informe completo de los resultados del estudio:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993186>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003771-35>

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

Título oficial del estudio: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos para evaluar la seguridad y la eficacia de UX007 en sujetos con síndrome por deficiencia del transportador de glucosa de tipo 1

Número nacional del ensayo clínico: NCT01993186

Número de EudraCT: 2013-003771-35

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

¡Gracias!

En Ultragenyx, nos centramos en desarrollar medicamentos para personas que viven con enfermedades raras y muy raras. Pero 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.



El centro para la información y el estudio sobre la participación en investigaciones clínicas (Center for Information & Study on Clinical Research Participation, CISCRP) es una organización sin ánimo de lucro centrada en educar e informar al público sobre la participación en ensayos clínicos. El CISCRP no participa en el reclutamiento de participantes para estudios clínicos ni en la realización de estos.

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



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

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

