

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. [UX023-CL201 Results Summary \(English\)... 03](#)
2. [UX023-CL201 Results Summary \(Dutch\)... 11](#)
3. [UX023-CL201 Results Summary \(French\)...19](#)

Clinical Study Results



Study Sponsors: Ultragenyx and Kyowa Kirin

Treatment Studied: Burosumab

Study Purpose: This study was done to learn if burosumab worked and to understand its safety in children with X-linked hypophosphatemia

Protocol Number: UX023-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 helped the researchers learn more about using burosumab to help people with X-linked hypophosphatemia, also called XLH.

Thank you to the patients, parents, and caregivers who took part in the clinical study for burosumab, also called KRN23. Ultragenyx and Kyowa Kirin, the sponsors of this study, are grateful to those who participated and believe it is important to share the results with the patients. An independent nonprofit organization called CISC RP helped prepare this summary of the study results.

Why was the study needed?

People with XLH lose too much phosphate through their urine. Phosphate helps create healthy bones, muscles, and teeth. Losing too much phosphate through urine can lead to low levels of phosphate in the blood. This can cause a bone-related condition called rickets, where the bones become soft and weak in growing children. People with XLH lose phosphate in the urine because their bodies make too much of a protein called fibroblast growth factor 23, also known as FGF23. The study treatment burosumab was designed to attach to FGF23 and prevent some of it from working.

In this study, the researchers studied how burosumab affects patients with XLH. The researchers mainly wanted to learn if burosumab would help prevent bone-related problems and how often patients should get it. The researchers also wanted to find out if the patients had any side effects during the study. Side effects are unwanted or unexpected experiences that patients may have during the study that the doctors think might be related to the study treatment.



Who was in this study?

- This study included boys and girls with XLH.
 - Everyone in the study was 5 to 12 years old when they joined the study.
 - There were 52 patients in the study from sites in France, the Netherlands, the United Kingdom, and the United States.
-



How long did this study take?

- The patients were in the study for at least 3 years.
 - The study started in July 2014 and ended in October 2018.
-



What treatment was studied?

- **Part 1:** Burosumab was given every 2 weeks or every 4 weeks through an injection under the skin.
 - **Part 2:** Burosumab was given every 2 weeks through an injection under the skin.
-



What were the main questions the study wanted to answer?

- Did burosumab reduce the severity of the patients' rickets?
 - Did burosumab help the patients' bone-related problems in other ways?
 - What side effects happened during the study?
-

What happened during the study?

This was an “open-label” study. This means each patient knew what treatment they were getting during each part of the study, and the doctors and study staff also knew.

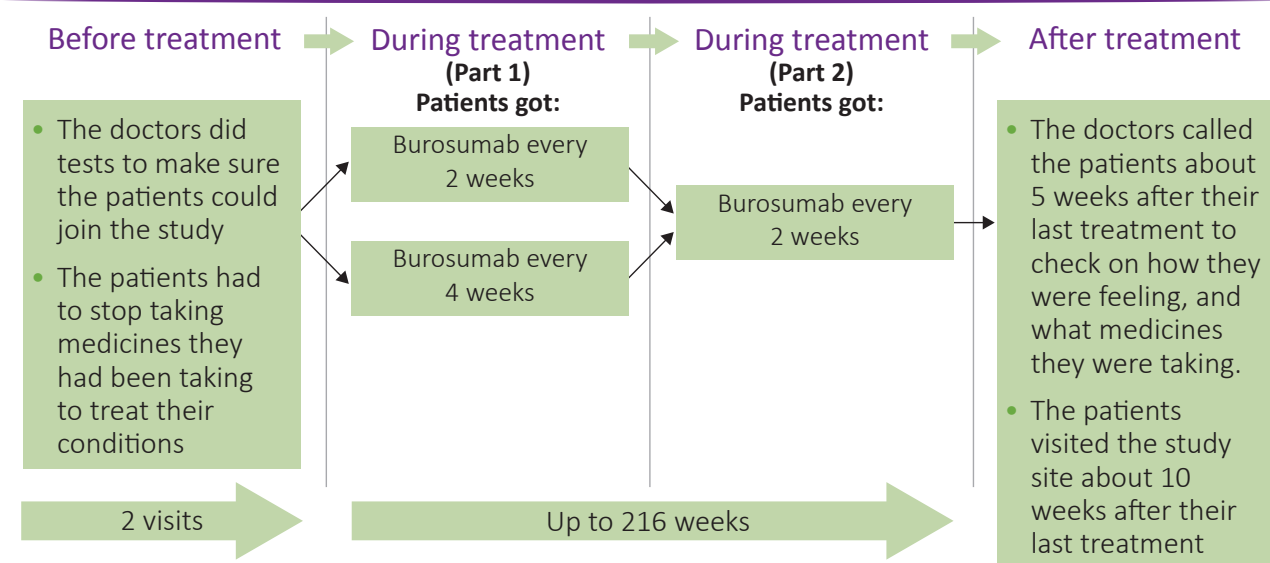
Before the patients got burosumab, the doctors did a full physical exam, took blood and urine samples, and took bone X-rays. The doctors also asked the patients or caregivers about any medicines the patients were taking and checked patients’ kidney and heart health to make sure the patients could join the study.

During this time, the patients had to stop taking medicines they had been taking to treat their conditions about 7 to 14 days before starting treatment. This was done so that these medicines could be “washed out” of their bodies before they could get burosumab.

Throughout the study, the doctors did tests to check the patients’ overall health, movement, strength, and growth. The doctors also used X-rays to check the severity of the patients’ rickets and asked how XLH was affecting the patients’ pain and daily activities. The doctors kept checking the phosphate levels in each patient’s blood and urine. If needed, the doctors could change the patient’s burosumab dose to help keep normal phosphate levels in the body.

After the patients stopped getting burosumab, the doctors called the patients about 5 weeks later to check on how they were feeling and what medicines they were taking. The patients also visited the study site about 10 weeks after their last treatment. During this visit, the doctors did a full physical exam and took blood and urine samples. The doctors also asked the patients or caregivers about any other medicines the patients were taking. The chart below shows what happened during the study:

What happened during the study



What were the results of the study?

This is a summary of the main results from 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.

Did burosumab reduce the severity of the patients' rickets?

Yes. Overall, the researchers found that the patients' rickets was less severe after taking burosumab.

To answer this question, the doctors scored the severity of the patients' rickets using a measurement called the Rickets Severity Score, also called the RSS.

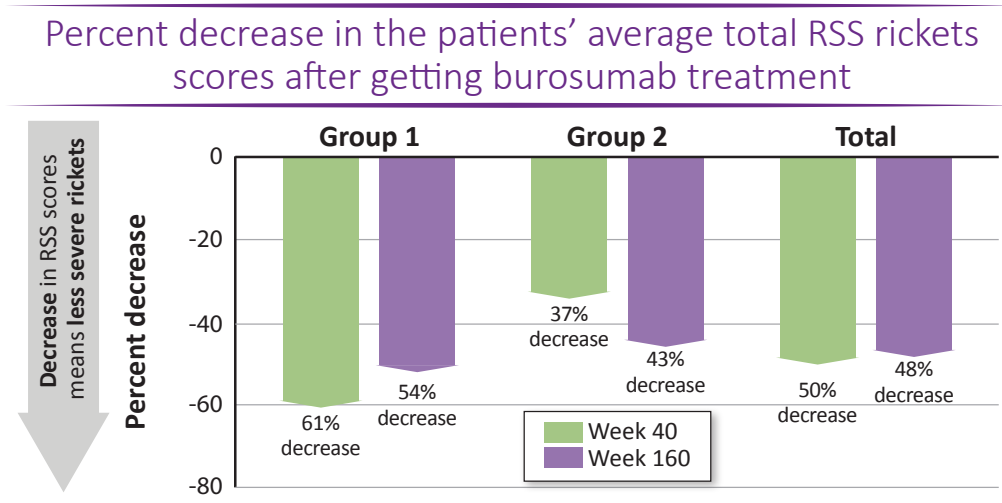
To score the patients' rickets, the doctors took X-rays of the patients' wrists and knees to see how their bones were changing throughout the study. Scores from each X-ray were added together to come up with each patient's total score. The researchers compared the patients' scores before they got burosumab to their total scores at Week 40 and Week 160 during the study. A lower score meant the patients' rickets was less severe.

The researchers found that after getting burosumab, the patients' rickets scores were generally lower than the scores before getting burosumab.

The researchers looked at the results in groups:

- **Group 1:** patients who got burosumab every 2 weeks in Part 1, and kept getting it every 2 weeks for the rest of the study
- **Group 2:** patients who got burosumab every 4 weeks in Part 1, and then got it every 2 weeks for the rest of the study
- **Total:** all patients who got burosumab and completed the study

The chart below shows the percent decrease in the patients' average total RSS scores after getting burosumab treatment.



It is important to know that this study was designed to get the most accurate answers to the question above. The results in the rest of this section were not the main question the study was designed to answer, but the researchers believe they may be interesting to the patients and their caregivers.

Did burosumab help the patients' bone-related problems in other ways?

Yes. The researchers wanted to learn if burosumab helped the patients' bone-related problems in other ways. To do this, they measured changes in the following:

- the patients' height
- how far the patients could walk in 6 minutes
- the patients' scores on a survey asking about their pain and how much XLH affects their daily activities

On average, the researchers found that:

- Patients were growing taller throughout the study and were starting to catch up to the average height expected for children of the same age without XLH. On average, an 8% increase in standing height was seen at Week 64 and a 14% increase in standing height was seen at Week 160.
- Before treatment, the patients could walk distances that were around 80% of what is typical for a child without rickets in 6 minutes. This increased by about 4.5% by Week 64, and by about 2.1% by Week 160.
- The patients' scores on the survey about their pain and daily activities started improving by Week 40 and reached a steady point by Week 160.

What side effects happened during the study?

A side effect is an unwanted or unexpected experience that occurs after taking the study drug. 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 drug 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 burosumab. A side effect is considered "serious" when it causes death or is life-threatening, causes a birth defect or disability, or requires hospital care.

How many patients had serious side effects?

There was 1 out of 52 patients who had serious side effects during the study. This was 1.9% of the patients. This patient had the serious side effects of fever and muscle pain.

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

There were 38 out of 52 patients who had side effects during the study. This was 73.1% of the patients.

No patients died during this study or stopped taking the study treatment because of side effects or serious side effects.

The table below shows how many patients had side effects in this study.

Side effects in this study			
	Group 1 (26 patients)	Group 2 (26 patients)	Total (52 patients)
How many patients had side effects?	65.4% (17)	80.8% (21)	73.1% (38)
How many patients had serious side effects?	0.0% (0)	3.8% (1)	1.9% (1)

What side effects did the patients have?

The most common side effect in this study was a skin reaction where the injection was given. This happened in 24 out of 52 patients. This was 46.2% of the patients.

The table below shows the side effects that happened in more than 10% of all the patients in this study. There were other side effects, but these happened in fewer patients.

Most common side effects in this study

Side effect	Group 1 (26 patients)	Group 2 (26 patients)	Total (52 patients)
Skin reaction where the injection was given	42.3% (11)	50.0% (13)	46.2% (24)
Redness where the injection was given	38.5% (10)	34.6% (9)	36.5% (19)
Bruising where the injection was given	7.7% (2)	15.4% (4)	11.5% (6)
Itching where the injection was given	7.7% (2)	15.4% (4)	11.5% (6)
Swelling where the injection was given	19.2% (5)	3.8% (1)	11.5% (6)

How has this study helped patients and researchers?

Overall, the researchers found that the patients' rickets were less severe after getting burosumab. The researchers also found that patients who got burosumab every 2 weeks had less severe rickets than patients who got burosumab every 4 weeks.

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 burosumab is ongoing.

Where can I learn more about this study?

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

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02163577>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000406-35>

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

Official Study Title: A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)

National Clinical Trial number: NCT02163577

EudraCT number: 2014-000406-35

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

Sponsors van het onderzoek: Ultragenyx en Kyowa Kirin

Onderzochte behandeling: Burosumab

Doel van het onderzoek: Dit onderzoek werd uitgevoerd om na te gaan of burosumab werkte en om de veiligheid ervan bij kinderen met X-gebonden hypofosfatemie te begrijpen

Protocolnummer: UX023-CL201

Dank u wel!

Deelnemers aan klinische onderzoeken behoren tot een grote gemeenschap van mensen die deelnemen aan wereldwijd klinisch onderzoek. Door aan dit onderzoek deel te nemen hielpen de patiënten de onderzoekers om meer te weten te komen over het gebruik van burosumab, om mensen met X-gebonden hypofosfatemie, ook wel XLH genoemd, te helpen.

Hartelijk dank aan de patiënten, ouders en zorgverleners die hebben deelgenomen aan het burosumab klinisch onderzoek, ook wel KRN23 genoemd. Ultragenyx en Kyowa Kirin, de sponsors van dit onderzoek, zijn dankbaar aan degenen die hebben deelgenomen en vinden het belangrijk om de resultaten met de patiënten te delen. Een onafhankelijke non-profitorganisatie die CISCPR heet hielp bij het opstellen van deze samenvatting van de onderzoeksresultaten.

Waarom was het onderzoek nodig?

Mensen met XLH verliezen te veel fosfaat via hun urine. Fosfaat helpt om gezonde botten, spieren en tanden aan te maken. Te veel fosfaat verliezen via de urine kan leiden tot een laag fosfaatgehalte in het bloed. Dit kan leiden tot een botgerelateerde aandoening die rachitis wordt genoemd, waarbij de botten zacht en zwak worden bij opgroeiende kinderen. Mensen met XLH verliezen fosfaat via de urine omdat hun lichaam te veel van een eiwit maakt dat fibroblastgroefactor 23 wordt genoemd, ook wel bekend als FGF23. De onderzoeksbehandeling burosumab was ontworpen om aan FGF23 te hechten en te voorkomen dat een deel ervan werkt.

In dit onderzoek bestudeerden onderzoekers welke invloed burosumab heeft op patiënten met XLH. De onderzoekers wilden voornamelijk weten of burosumab zou helpen botgerelateerde problemen te voorkomen en hoe vaak patiënten zouden moeten worden behandeld. De onderzoekers wilden ook nagaan of patiënten tijdens het onderzoek bijwerkingen hadden. Bijwerkingen zijn ongewenste of onverwachte ervaringen die patiënten tijdens het onderzoek kunnen hebben en waarvan artsen denken dat ze gerelateerd kunnen zijn aan de onderzoeksbehandeling.



Wie was in dit onderzoek?

- Dit onderzoek omvatte jongens en meisjes met XLH.
- Iedereen in het onderzoek was 5 tot 12 jaar oud toen ze voor het eerst aan het onderzoek deelnamen.
- Er zaten 52 patiënten in het onderzoek uit centra in Frankrijk, Nederland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.



Hoe lang duurde het onderzoek?

- De patiënten namen ten minste 3 jaar aan het onderzoek deel.
- Het onderzoek begon in juli 2014 en eindigde in oktober 2018.



Welke behandeling werd onderzocht?

- **Deel 1: Burosumab** werd om de 2 weken of om de 4 weken toegediend als een injectie onder de huid.
- **Deel 2: Burosumab** werd om de 2 weken toegediend als een injectie onder de huid.



Wat waren de belangrijkste vragen die het onderzoek wilde beantwoorden?

- Heeft burosumab de ernst van de rachitis van de patiënten verminderd?
- Heeft burosumab de botgerelateerde problemen van de patiënten op andere manieren geholpen?
- Welke bijwerkingen traden op tijdens het onderzoek?

Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Dit was een “open-labelonderzoek”. Dit betekent dat elke patiënt wist welke behandeling hij/zij kreeg tijdens elk deel van het onderzoek, en de artsen en het onderzoekspersoneel wisten het ook.

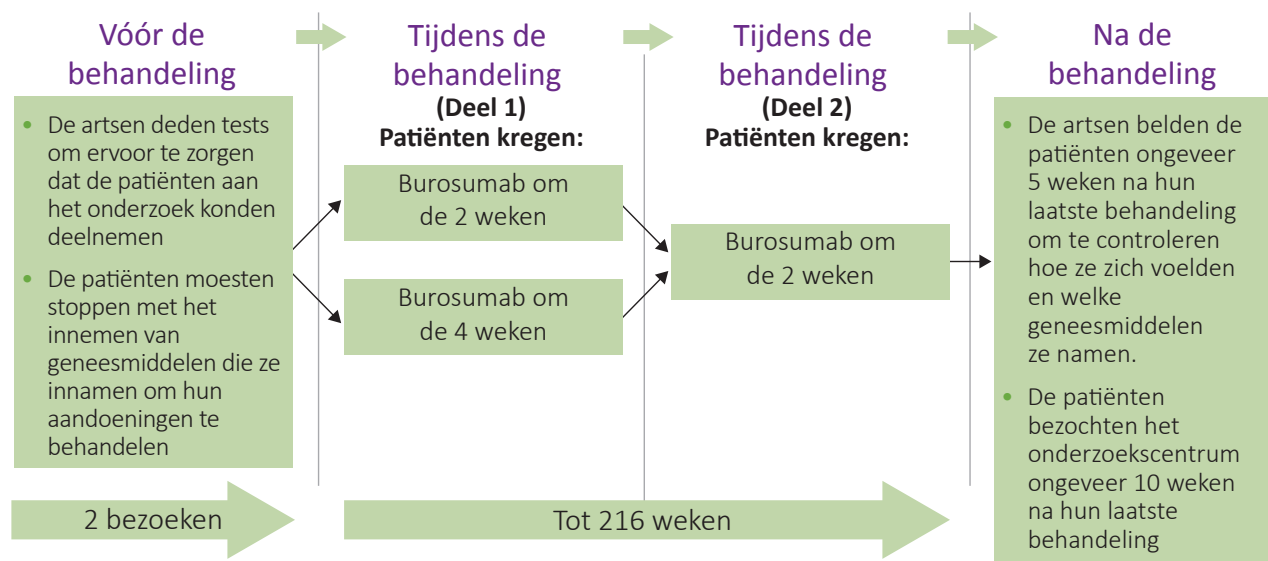
Voordat de patiënten burosumab kregen, deden de artsen een volledig lichamelijk onderzoek, namen bloed- en urinemonsters af en namen röntgenfoto's van de botten. De artsen vroegen de patiënten of zorgverleners ook over eventuele geneesmiddelen die de patiënten namen en controleerden de nier- en hartgezondheid van de patiënten om ervoor te zorgen dat de patiënten aan het onderzoek konden deelnemen.

Gedurende deze tijd moesten de patiënten ongeveer 7 tot 14 dagen voordat ze met de behandeling begonnen, stoppen met het innemen van geneesmiddelen die ze hadden gebruikt om hun aandoeningen te behandelen. Dit werd gedaan zodat deze geneesmiddelen uit hun lichaam konden worden "weggespoeld" voordat ze burosumab konden krijgen.

Gedurende het onderzoek hebben de artsen tests gedaan om de algemene gezondheid, beweging, kracht en groei van de patiënten te controleren. De artsen gebruikten ook röntgenfoto's om de ernst van de rachitis van de patiënten te controleren en vroegen hoe XLH de pijn en dagelijkse activiteiten van de patiënten beïnvloedde. De artsen bleven het fosfaatgehalte in het bloed en de urine van elke patiënt controleren. Indien nodig konden de artsen de dosis burosumab van de patiënt wijzigen om het normale fosfaatgehalte in het lichaam te behouden.

Nadat de patiënten burosumab niet meer kregen, belden de artsen de patiënten ongeveer 5 weken later om te controleren hoe ze zich voelden en welke geneesmiddelen ze namen. De patiënten bezochten het onderzoekscentrum ook ongeveer 10 weken na hun laatste behandeling. Tijdens dit bezoek deden de artsen een volledig lichamelijk onderzoek en namen bloed- en urinemonsters af. De artsen vroegen de patiënten of zorgverleners ook over eventuele andere geneesmiddelen die de patiënten namen. De onderstaande grafiek laat zien wat er tijdens het onderzoek gebeurde:

Wat gebeurde er tijdens het onderzoek



Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Dit is een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. De individuele resultaten van elke patiënt kunnen anders zijn en staan niet in deze samenvatting. Als u of het kind in uw zorg die aan dit onderzoek deelnam vragen heeft over individuele resultaten, neem dan contact op met de arts of het personeel van het onderzoekscentrum.

Heeft burosumab de ernst van de rachitis van de patiënten verminderd?

Ja. Over het algemeen constateerden de onderzoekers dat de rachitis van de patiënten minder ernstig was na het nemen van burosumab.

Om deze vraag te beantwoorden scoorden de artsen de ernst van de rachitis van de patiënten met behulp van een meting die de Rickets Severity Score (rachitis ernstscores) of de RSS wordt genoemd.

Om de rachitis van de patiënten te scoren namen artsen röntgenfoto's van de polsen en knieën van de patiënten om te kijken hoe hun botten tijdens het onderzoek veranderden. Scores van elke röntgenfoto werden bij elkaar opgeteld om de totale score van elke patiënt te bepalen. De onderzoekers vergeleken de scores van de patiënten voordat ze burosumab kregen met de totale scores in week 40 en week 160 tijdens het onderzoek. Een lagere score betekende dat de rachitis van de patiënten minder ernstig was.

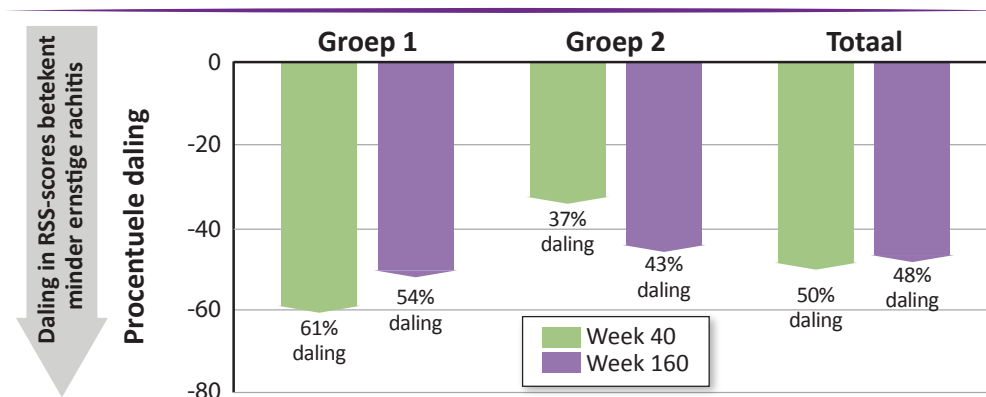
De onderzoekers constateerden dat de scores voor rachitis van patiënten na het krijgen van burosumab, over het algemeen lager waren dan de scores vóór het krijgen van burosumab.

De onderzoekers keken naar de resultaten in groepen:

- **Groep 1:** patiënten die burosumab om de 2 weken kregen in deel 1, en het bleven krijgen om de 2 weken gedurende de rest van het onderzoek
- **Groep 2:** patiënten die burosumab elke 4 weken kregen in deel 1, en het vervolgens om de 2 weken kregen gedurende de rest van het onderzoek
- **Totaal:** alle patiënten die burosumab kregen en het onderzoek voltooiden

De onderstaande grafiek laat de procentuele daling zien in de gemiddelde totale RSS-scores van de patiënten na het ontvangen van de behandeling met burosumab.

Procentuele daling in de gemiddelde totale RSS-rachitisscores van de patiënten na het ontvangen van de behandeling met burosumab



Het is belangrijk om te weten dat dit onderzoek werd opgezet om de meest nauwkeurige antwoorden te krijgen op bovenstaande vraag. De resultaten in de rest van dit gedeelte waren niet de belangrijkste vraag waarvoor het onderzoek werd opgezet, maar de onderzoekers denken dat ze interessant kunnen zijn voor de patiënten en hun zorgverleners.

Heeft burosumab de botgerelateerde problemen van de patiënten op andere manieren geholpen?

Ja. De onderzoekers wilden weten of burosumab de botgerelateerde problemen van de patiënten op andere manieren hielp. Om dit te doen, maten ze veranderingen in het volgende:

- de lengte van de patiënten
- hoe ver de patiënten konden lopen in 6 minuten
- de scores van de patiënten op een vragenlijst over hun pijn en in hoeverre XLH hun dagelijkse activiteiten beïnvloedt

Gemiddeld, constateerden de onderzoekers dat:

- Patiënten in de loop van het onderzoek groter werden en de gemiddelde lengte die wordt verwacht voor kinderen van dezelfde leeftijd zonder XLH, begonnen in te halen. Gemiddeld een 8% toename werd gezien in staande lengte in week 64 en een 14% toename werd gezien in staande lengte in week 160.
- Vóór de behandeling konden patiënten afstanden lopen in 6 minuten die ongeveer 80% waren van wat normaal is voor een kind zonder rachitis. Dit nam in week 64 toe met ongeveer 4,5% en in week 160 met ongeveer 2,1%.
- De scores van de patiënten op de vragenlijst over hun pijn en dagelijkse activiteiten begonnen te verbeteren in week 40 en bereikten een stabiel punt in week 160.

Welke bijwerkingen traden op tijdens het onderzoek?

Een bijwerking is een ongewenste of onverwachte ervaring die optreedt na het nemen van het onderzoeksgeneesmiddel. Bijwerkingen kunnen al dan niet gerelateerd zijn aan de onderzoeksbehandeling, aan andere geneesmiddelen die tijdens het onderzoek worden genomen, aan de medische voorgeschiedenis van de patiënten, of aan een van de tests die in het onderzoek worden uitgevoerd.

Veel onderzoek is nodig om te weten of een geneesmiddel een bijwerking veroorzaakt. Dit gedeelte is een samenvatting van de bijwerkingen die optraden tijdens het onderzoek en waarvan de artsen dachten dat ze mogelijk gerelateerd zijn aan burosumab. Een bijwerking wordt als “ernstig” beschouwd wanneer het de dood veroorzaakt of levensbedreigend is, een geboortefwijking of invaliditeit veroorzaakt of opname in het ziekenhuis vereist.

Hoeveel patiënten hadden ernstige bijwerkingen?

Er was 1 van de 52 patiënten die tijdens het onderzoek ernstige bijwerkingen had. Dit was 1,9% van de patiënten. Deze patiënt had de ernstige bijwerkingen van koorts en spierpijn.

Hoeveel patiënten hadden ernstige of niet-ernstige bijwerkingen?

Er was 38 van de 52 patiënten die tijdens het onderzoek bijwerkingen hadden. Dit was 73,1% van de patiënten.

Geen van de patiënten overleed tijdens dit onderzoek of stopte met het nemen van de onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen of ernstige bijwerkingen.

Onderstaande tabel toont hoeveel patiënten bijwerkingen hadden in dit onderzoek.

Bijwerkingen in dit onderzoek			
	Groep 1 (26 patiënten)	Groep 2 (26 patiënten)	Totaal (52 patiënten)
Hoeveel patiënten hadden bijwerkingen?	65,4% (17)	80,8% (21)	73,1% (38)
Hoeveel patiënten hadden ernstige bijwerkingen?	0,0% (0)	3,8% (1)	1,9% (1)

Welke bijwerkingen hadden de patiënten?

De meest voorkomende bijwerking in dit onderzoek was een huidreactie op de plaats waar de injectie werd toegediend. Dit deed zich voor bij 24 van de 52 patiënten. Dit was 46,2% van de patiënten.

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen die plaatsvonden bij meer dan 10% van alle patiënten in dit onderzoek. Er waren andere bijwerkingen, maar deze traden op bij minder patiënten.

Meest voorkomende bijwerkingen in dit onderzoek

Bijwerking	Groep 1 (26 patiënten)	Groep 2 (26 patiënten)	Totaal (52 patiënten)
Huidreactie op de plaats waar de injectie werd toegediend	42,3% (11)	50,0% (13)	46,2% (24)
Roodheid op de plaats waar de injectie werd toegediend	38,5% (10)	34,6% (9)	36,5% (19)
Kneuzing op de plaats waar de injectie werd toegediend	7,7% (2)	15,4% (4)	11,5% (6)
Jeuk op de plaats waar de injectie werd toegediend	7,7% (2)	15,4% (4)	11,5% (6)
Zwelling op de plaats waar de injectie werd toegediend	19,2% (5)	3,8% (1)	11,5% (6)

Hoe heeft dit onderzoek patiënten en onderzoekers geholpen?

Over het algemeen constateerden de onderzoekers dat de rachitis van de patiënten minder ernstig was na het krijgen van burosumab. De onderzoekers constateerden ook dat patiënten die burosumab om de 2 weken kregen, minder ernstige rachitis hadden dan patiënten die burosumab elke 4 weken kregen.

De resultaten van verscheidene onderzoeken zijn mogelijk nodig om te beslissen welke behandelingen het beste werken en het veiligste zijn. De resultaten die hier worden voorgelegd zijn van een enkel onderzoek. Andere onderzoeken kunnen mogelijk nieuwe informatie of andere resultaten opleveren. Praat altijd met een arts voordat u wijzigingen in een behandeling aanbrengt.

Verder klinisch onderzoek met burosumab is aan de gang.

Waar kan ik meer te weten komen over dit onderzoek?

U kunt meer informatie over dit onderzoek vinden op de hieronder vermelde websites. Een verslag van de resultaten van het onderzoek is ook verkrijgbaar op deze websites:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02163577>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000406-35>

Als u vragen heeft over de resultaten, spreek dan met een arts of het personeel van het onderzoekscentrum.

Officiële titel van het onderzoek: Een gerandomiseerd, open-label, dosisbepalend, fase 2 onderzoek om de farmacodynamiek en veiligheid van het anti-FGF23-antilichaam, KRN23, te beoordelen bij pediatrische patiënten met X-gebonden hypofosfatemie (XLH)

Nationaal klinisch onderzoeksnummer: NCT02163577

EudraCT-nummer: 2014-000406-35

Het telefoonnummer voor Ultragenyx is 415-483-8800 en het e-mailadres is patientadvocacy@ultragenyx.com

Bedankt!

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



Het Center for Information & Study on Clinical Research Participation (CISCRP) is een non-profitorganisatie die gefocust is op vorming en voorlichting van het publiek over deelname aan klinisch onderzoek. CISCRP is niet betrokken bij het werven van deelnemers voor klinisch onderzoek en is ook niet betrokken bij het uitvoeren van klinische onderzoeken.

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



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

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

Promoteurs de l'étude : Ultragenyx et Kyowa Kirin

Traitement à l'étude : Burosumab

Objectif de l'étude : Cette étude a été réalisée afin de déterminer si le burosumab était efficace et comprendre son innocuité chez les enfants atteints d'hypophosphatémie liée à l'X

Numéro du protocole : UX023-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 ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur l'utilisation du burosumab pour aider les personnes atteintes d'hypophosphatémie liée à l'X, également appelée XLH.

Merci aux patients, aux parents et aux soignants qui ont pris part à l'étude clinique sur le burosumab, également appelé KRN23. Ultragenyx et Kyowa Kirin, les promoteurs de cette étude, sont reconnaissants envers ceux qui ont participé, et croient qu'il est important de partager les résultats avec les patients. Un organisme indépendant à but non lucratif appelé CISCPR a aidé à préparer ce résumé des résultats de l'étude.

Pourquoi cette étude était-elle nécessaire ?

Les personnes atteintes de XLH perdent trop de phosphate par leur urine. Le phosphate contribue à créer des os, des muscles et des dents en bonne santé. La perte d'une trop grande quantité de phosphate par l'urine peut aboutir à de faibles taux de phosphate dans le sang. Cela peut causer une maladie osseuse appelée rachitisme, où les os deviennent mous et fragiles chez les enfants en période de croissance. Les personnes atteintes de XLH perdent du phosphate dans leurs urines, car leur corps produit en trop grande quantité une protéine appelée facteur de croissance des fibroblastes 23, également connu sous le nom de FGF23. Le traitement de l'étude, le burosumab, a été conçu pour se fixer au FGF23 et empêcher une partie de ce dernier d'agir.

Dans cette étude, les chercheurs ont étudié comment le burosumab agit sur les patients atteints de XLH. Les chercheurs voulaient surtout savoir si le burosumab aiderait à prévenir les problèmes osseux et à quelle fréquence les patients devraient le prendre. Les chercheurs voulaient également savoir si les patients avaient eu des effets secondaires au cours de l'étude. Les effets secondaires sont des expériences indésirables ou inattendues que les patients peuvent avoir au cours de l'étude et qui, selon les médecins, pourraient être liées au traitement de l'étude.



Qui faisait partie de cette étude?

- Cette étude comprenait des garçons et des filles atteints de XLH.
- Tous les participants à l'étude étaient âgés de 5 à 12 ans lorsqu'ils ont participé à l'étude.
- L'étude portait sur 52 patients provenant de centres situés en France, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et aux États-Unis.



Combien de temps a duré cette étude?

- Les patients ont participé à l'étude pendant au moins 3 ans.
- L'étude a commencé en juillet 2014 et s'est terminée en octobre 2018.



Quel traitement a été étudié?

- **Partie 1 :** Le burosumab a été administré toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines par une injection sous la peau.
- **Partie 2 :** Le burosumab a été administré toutes les 2 semaines par une injection sous la peau.



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

- Le burosumab a-t-il réduit la gravité du rachitisme des patients?
- Le burosumab a-t-il aidé les patients à résoudre leurs problèmes osseux par d'autres moyens?
- Quels effets secondaires sont survenus au cours de l'étude?

Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Il s'agissait d'une étude « en ouvert ». Cela signifie que tous les patients savaient quel traitement ils recevaient pendant chaque partie de l'étude, et les médecins et le personnel de l'étude le savaient aussi.

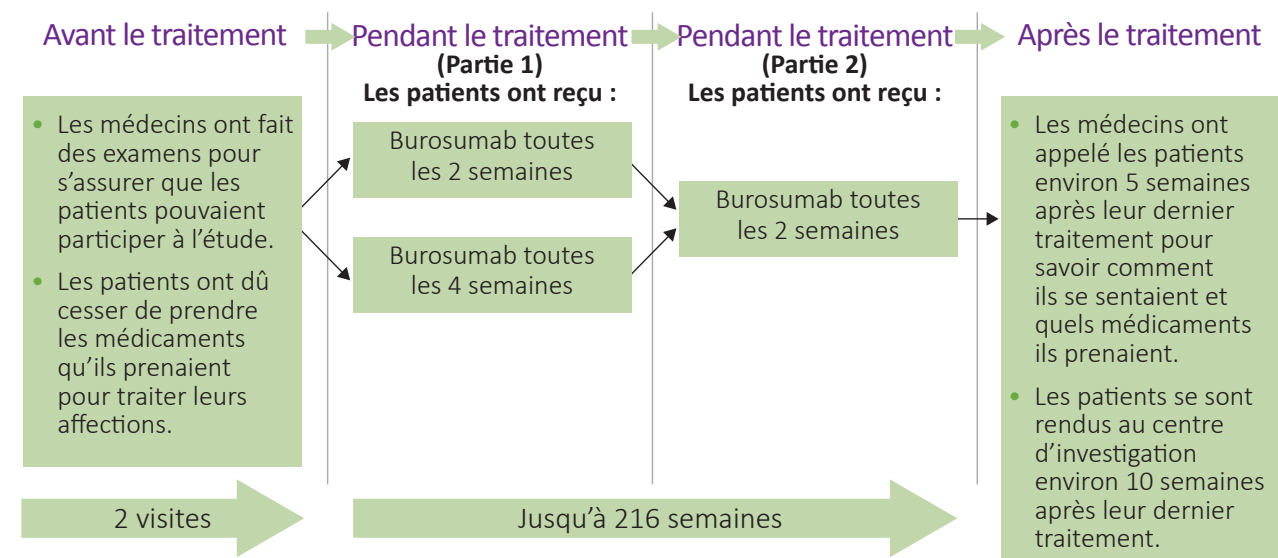
Avant que les patients ne reçoivent du burosumab, les médecins ont pratiqué un examen physique complet, prélevé des échantillons de sang et d'urine, et effectué des radiographies des os. Les médecins ont également interrogé les patients ou les soignants au sujet des éventuels médicaments que prenaient les patients, et ont contrôlé l'état de santé rénal et cardiaque des patients pour s'assurer qu'ils pouvaient participer à l'étude.

Pendant ce temps, les patients ont dû cesser de prendre les médicaments qu'ils prenaient pour traiter leurs affections environ 7 à 14 jours avant de commencer le traitement. Cela a été fait pour que ces médicaments puissent être « éliminés » de leur corps avant qu'ils ne puissent recevoir du burosumab.

Tout au long de l'étude, les médecins ont fait des examens pour contrôler l'état de santé général des patients, leur mobilité, leur résistance et leur croissance. Les médecins ont également utilisé des radiographies pour contrôler la gravité du rachitisme des patients, et ont demandé comment la XLH affectait la douleur et les activités quotidiennes des patients. Les médecins ont continué de contrôler les taux de phosphate dans le sang et l'urine de chaque patient. Au besoin, les médecins pouvaient modifier la dose de burosumab du patient pour aider à maintenir des taux normaux de phosphate dans l'organisme.

Après que les patients aient cessé de prendre du burosumab, les médecins ont appelé les patients environ 5 semaines plus tard pour savoir comment ils se sentaient et quels médicaments ils prenaient. Les patients se sont également rendus au centre d'investigation environ 10 semaines après leur dernier traitement. Au cours de cette visite, les médecins ont pratiqué un examen physique complet, et ont prélevé des échantillons de sang et d'urine. Les médecins ont également interrogé les patients ou les soignants sur les éventuels autres médicaments que prenaient les patients. Le tableau ci-dessous montre ce qui s'est passé pendant l'étude :

Que s'est-il 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.

Le burosumab a-t-il réduit la gravité du rachitisme des patients ?

Oui. Dans l'ensemble, les chercheurs ont constaté que le rachitisme des patients était moins sévère après avoir pris du burosumab.

Pour répondre à cette question, les médecins ont noté la gravité du rachitisme des patients à l'aide d'une mesure appelée le "Richets Severity Score" (score de gravité du rachitisme), également connu sous le nom de RSS.

Pour noter le rachitisme des patients, les médecins ont pris des radiographies des poignets et des genoux des patients pour voir comment leurs os évoluaient tout au long de l'étude. Les scores de chaque radiographie ont été additionnés pour obtenir le score total de chaque patient. Les chercheurs ont comparé les scores des patients avant qu'ils aient reçu le burosumab avec leurs scores totaux à la semaine 40 et à la semaine 160 pendant l'étude. Un score inférieur signifiait que le rachitisme des patients était moins sévère.

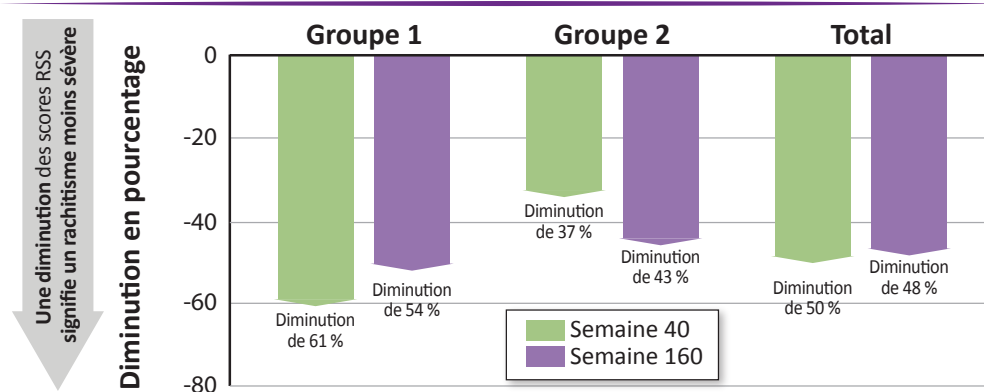
Les chercheurs ont constaté qu'après avoir pris du burosumab, les scores de rachitisme des patients étaient généralement inférieurs à ceux d'avant l'administration de burosumab.

Les chercheurs ont examiné les résultats en groupes :

- **Groupe 1** : patients qui ont reçu du burosumab toutes les 2 semaines dans la partie 1 et qui ont continué à en recevoir toutes les 2 semaines pendant le reste de l'étude.
- **Groupe 2** : patients qui ont reçu du burosumab toutes les 4 semaines dans la partie 1, puis l'ont reçu toutes les 2 semaines pendant le reste de l'étude.
- **Total** : tous les patients qui ont reçu du burosumab et qui ont terminé l'étude.

Le tableau ci-dessous montre la diminution en pourcentage des scores RSS totaux moyens des patients après avoir reçu un traitement par le burosumab.

Diminution en pourcentage des scores moyens totaux du rachitisme RSS des patients après avoir reçu un traitement par le burosumab



Il est important de savoir que cette étude a été conçue pour obtenir les réponses les plus exactes à la question ci-dessus. Les résultats présentés dans le reste de cette section n'étaient pas la principale question à laquelle l'étude était conçue pour répondre, mais les chercheurs estiment qu'ils pourraient être intéressants pour les patients et leurs soignants.

Le burosumab a-t-il aidé les patients à résoudre leurs problèmes osseux par d'autres moyens ?

Oui. Les chercheurs voulaient savoir si le burosumab aidait les patients à résoudre leurs problèmes osseux par d'autres moyens. Pour ce faire, ils ont mesuré les changements suivants :

- la taille des patients
- la distance que les patients pouvaient parcourir en 6 minutes en marchant
- les scores des patients lors d'une enquête portant sur leur douleur et dans quelle mesure la XLH retentit sur leurs activités quotidiennes

En moyenne, les chercheurs ont constaté que :

- Les patients ont grandi en taille tout au long de l'étude et ont commencé à rattraper la taille moyenne attendue pour les enfants du même âge sans XLH. En moyenne, une augmentation de 8 % de la taille debout a été observée à la semaine 64 et une augmentation de 14 % de la taille debout a été observée à la semaine 160.
- Avant le traitement, les distances que les patients pouvaient parcourir en marchant pendant 6 minutes étaient d'environ 80 % de ce qui est caractéristique pour un enfant non rachitique. Cette distance a augmenté d'environ 4,5 % à la semaine 64, et d'environ 2,1 % à la semaine 160.
- Les scores des patients dans l'enquête sur leur douleur et leurs activités quotidiennes ont commencé à s'améliorer à la semaine 40 et ont atteint un point stable à la semaine 160.

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 médicament de 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.

Beaucoup de recherches sont nécessaires pour savoir si un médicament cause un effet secondaire. Cette section est un résumé des effets secondaires qui sont survenus au cours de l'étude et dont les médecins ont pensé qu'ils pourraient être liés au burosumab. Un effet secondaire est considéré comme « grave » lorsqu'il met en danger le pronostic vital ou qu'il provoque le décès, cause une malformation congénitale ou une invalidité, ou nécessite une hospitalisation.

Combien de patients ont eu des effets secondaires graves ?

Sur 52 patients, 1 a eu des effets secondaires graves au cours de l'étude. Cela représentait 1,9 % des patients. Ce patient a eu des effets secondaires graves consistant en de la fièvre et des douleurs musculaires.

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

Sur 52 patients, 38 ont eu des effets secondaires au cours de l'étude. Cela représentait 73,1 % des patients.

Aucun patient n'est décédé au cours de cette étude ou n'a cessé de prendre le traitement de l'étude en raison d'effets secondaires ou d'effets secondaires graves.

Le tableau ci-dessous indique combien de patients ont présenté des effets secondaires au cours de cette étude.

Effets secondaires pendant cette étude

	Groupe 1 (26 patients)	Groupe 2 (26 patients)	Total (52 patients)
Combien de patients ont eu des effets secondaires ?	65,4 % (17)	80,8 % (21)	73,1 % (38)
Combien de patients ont eu des effets secondaires graves ?	0,0 % (0)	3,8 % (1)	1,9 % (1)

Quels effets secondaires les patients ont-ils eus ?

L'effet secondaire le plus fréquent dans cette étude a été une réaction cutanée à l'endroit où l'injection a été faite. Cela s'est produit chez 24 des 52 patients. Cela représentait 46,2 % des patients.

Le tableau ci-dessous montre les effets secondaires qui sont survenus chez plus de 10 % de tous les patients de cette étude. Il y a eu d'autres effets secondaires, mais ils sont survenus chez moins de patients.

Effets secondaires très fréquents dans cette étude

Effet secondaire	Groupe 1 (26 patients)	Groupe 2 (26 patients)	Total (52 patients)
Réaction cutanée à l'endroit où l'injection a été faite	42,3 % (11)	50,0 % (13)	46,2 % (24)
Rougeur à l'endroit où l'injection a été faite	38,5 % (10)	34,6 % (9)	36,5 % (19)
Ecchymoses à l'endroit où l'injection a été faite	7,7 % (2)	15,4 % (4)	11,5 % (6)
Démangeaisons à l'endroit où l'injection a été faite	7,7 % (2)	15,4 % (4)	11,5 % (6)
Gonflement à l'endroit où l'injection a été faite	19,2 % (5)	3,8 % (1)	11,5 % (6)

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

Dans l'ensemble, les chercheurs ont constaté que le rachitisme des patients était moins sévère après avoir reçu du burosumab. Les chercheurs ont également constaté que les patients qui ont reçu du burosumab toutes les 2 semaines ont eu un rachitisme moins sévère que ceux qui ont reçu du burosumab toutes les 4 semaines.

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.

D'autres études cliniques sur le burosumab sont en cours.

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 des résultats de l'étude est également disponible sur les sites Internet suivants :

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02163577>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000406-35>

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 : Une étude de phase II, randomisée, en ouvert, de détermination de dose, visant à évaluer la pharmacodynamie et la tolérance de l'anticorps anti-FGF23, KRN23, chez des patients pédiatriques atteints d'hypophosphatémie liée à l'X (XLH)

Numéro national d'essai clinique : NCT02163577

Numéro EudraCT : 2014-000406-35

Le numéro de téléphone d'Ultragenyx est le 415-483-8800 et l'adresse de courriel 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 et des recherches scientifiques pour mettre au point 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 (CISCPR) 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 CISCPR n'intervient pas dans l'inclusion des participants dans les études cliniques ni dans la conduite des études cliniques.

CISCPR
One Liberty Square, Suite 1100 • Boston, MA 02109
1-877-MED-HERO • www.ciscpr.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