

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 healthcare 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. GTX-102-001 Results Summary (English).....	03
2. GTX-102-001 Results Summary (French).....	10
3. GTX-102-001 Results Summary (German).....	17
4. GTX-102-001 Results Summary (Hebrew).....	24
5. GTX-102-001 Results Summary (Spanish).....	31

Clinical study results

A study to learn about the safety of GTX-102 in children with Angelman syndrome (AS)

Thank you!

Thank you to the participants and caregivers who took part in the clinical study for GTX-102. Ultragenyx, the sponsor of this study, is grateful and believes it is important to share the results with the participants and their families.

By taking part in this study, the participants helped the researchers learn more about using GTX-102 in people with AS.

Contents

Why was this study needed?	2
Who was in this study?.....	3
What happened during this study?.....	3
What did researchers learn from this study?	4
How has this study helped participants and researchers?	6
Where can I learn more about this study?	6

→ Why was this study needed?

Researchers designed this study, **GTX-102-001**, to learn about the safety of different doses of GTX-102 in children with Angelman syndrome (AS). Because this study was the first time that people received GTX-102, the main goal was not to learn how well GTX-102 worked on AS symptoms.

What causes AS?

AS is caused by a non-working or missing (deletion) gene called ubiquitin protein ligase E3A, or **UBE3A**, which makes a protein that helps the brain develop. People usually have 2 copies of **UBE3A**:

- A **maternal** copy from the mother that is turned on to make the protein
- A **paternal** copy from the father that is turned off in the brain, or inactive, and does not make the protein

In AS, people have a non-working or missing maternal copy of **UBE3A**, which causes very little or none of the needed protein. There is no approved medicine for AS. Currently, people with AS manage their symptoms with treatments like physical therapy, speech therapy, and medicines to prevent or treat seizures.

What is AS?

AS is a rare, genetic condition that affects the brain. It can cause developmental delays, such as lack of speech, seizures, trouble walking or moving and sleeping. It can also cause cognitive impairment, such as problems with learning new tasks, problem solving, focus, and attention. Symptoms may change over time.

What is GTX-102?

GTX-102, also called apazunersen, is a type of study treatment called an antisense oligonucleotide (ASO). An **ASO** gives instructions to cells to stop or start making a certain protein. GTX-102 is designed to “turn on” the inactive paternal copy of **UBE3A**, so the paternal copy can tell cells to make the protein to support brain development.

As a possible treatment, GTX-102 is designed to be administered on a regular schedule as an intrathecal (IT) injection. An **IT injection** means that doctors insert a thin needle in the lower part of the spine to inject GTX-102 into the fluid around the spinal cord. This allows the treatment to get into the **cerebrospinal fluid (CSF)** to reach the brain. CSF surrounds the brain and spinal cord.

Where did GTX-102 get its name from?

The name comes from GeneTx Biotherapeutics, which was the company that developed GTX-102. Ultragenyx partnered with GeneTx in 2019 and then bought GeneTx, including GTX-102, in 2022.

→ Who was in this study?

This study included 74 children with AS from these countries:

- Australia
- Canada
- France
- Germany
- Israel
- Spain
- United Kingdom
- United States of America

All children in the study had a missing maternal copy of *UBE3A* causing AS. Everyone in the study was ages 4 to 17 years when they joined the study. Their average age was 8 years old.

→ What happened during this study?

The study started in February 2020 and finished in January 2025. Each participant was in the study for about 3 years.



Before treatment

The study doctors checked each participant's health to make sure they were healthy enough to join the study.



During treatment

At the start of treatment, each child received a smaller dose of GTX-102 with less time between doses (called a **loading phase**). Then, the dose of GTX-102 went up until it reached the planned dose. For the rest of treatment, each child received the planned dose of GTX-102 with more time between doses (called the **maintenance phase**).

Participants received GTX-102 for about 3 years during this study.

Study doctors gave GTX-102 into the lower back as an IT injection. If needed, each participant could receive medicine to help them sleep, stay still, or relax, which is called anesthesia or sedation.

First, a few participants were given the planned dose of GTX-102. The study doctors checked them for safety concerns before giving GTX-102 to more participants. Based on early results from the first few participants, researchers adjusted the planned doses of GTX-102.



After treatment

At the end of this study, participants were invited to join a long-term extension study, **GTX-102-CL302**. If they chose not to join, the study doctors checked the participants' health for up to 2 months after their last IT injection of GTX-102.

The long-term extension study, GTX-102-CL302, that participants were invited to join is designed to look at the safety of GTX-102 and how well it works in participants with AS over a longer period of time. In an **extension study**, researchers invite participants from another study to join, so the participants can continue to take the study treatment and the researchers can continue to learn about the study treatment.

→ What did researchers learn from this study?

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

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

This study was designed to answer this **main question**:

- **How safe is GTX-102 in participants with AS?**

To answer this question, researchers looked at:

- How many participants had medical problems called adverse events during the study
- What possible side effects happened during the study - a possible side effect is an adverse event that doctors thought might be caused by the study treatment or study procedure



How many participants had medical problems called adverse events during the study?

All participants (74 of 74) had adverse events, and 30 of them had serious adverse events.

What is an adverse event?

An **adverse event** is an unwanted or unexpected sign or symptom that happens after taking the study treatment.

A lot of research is needed to know if a treatment causes an adverse event. Adverse events **may or may not be caused by the study treatment**, other drugs taken while in the study, the participants' medical history, or procedures performed in the study.



What is a serious adverse event?

An adverse event is considered **serious** when it:

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

This section is a summary of **all adverse events** that happened during the study, even if the doctors thought they might not be caused by the study treatment.

The table below shows the number of participants who had adverse events during the study.

Number of participants who had **at least 1**:

Adverse event, including serious and other adverse events	74 of 74 participants (100%)
Serious adverse event	30 of 74 participants (41%)
Adverse event of special interest (AESI)	8 of 74 participants (11%)

An **adverse event of special interest (AESI)** is a specific adverse event that doctors carefully watch participants for during a study. An AESI is based on adverse events that happened in past studies and help researchers better understand possible safety risks. AESIs are important because they may be related to the study treatment or could be signs of a health issue. In this study, the AESI was leg pain or weakness from an irritated nerve in the spine (radiculopathy).

The next section is a summary of the possible side effects.

What's the difference between a possible side effect and an adverse event?

A **possible side effect** is an adverse event that the doctors thought **might be caused by the study treatment or study procedure**.

Not all adverse events are side effects.

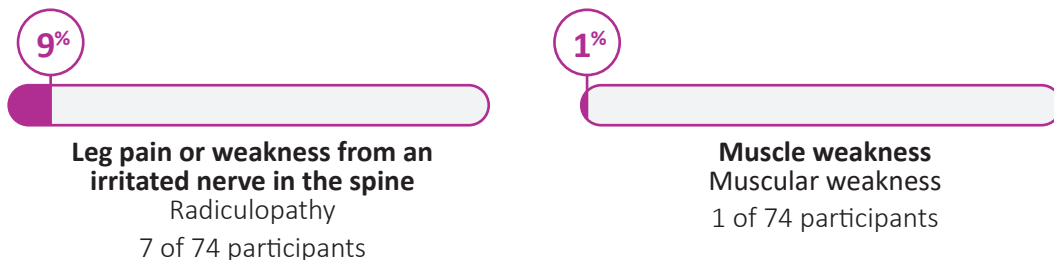


What possible side effects happened during the study?

31 of 74 participants had possible side effects.

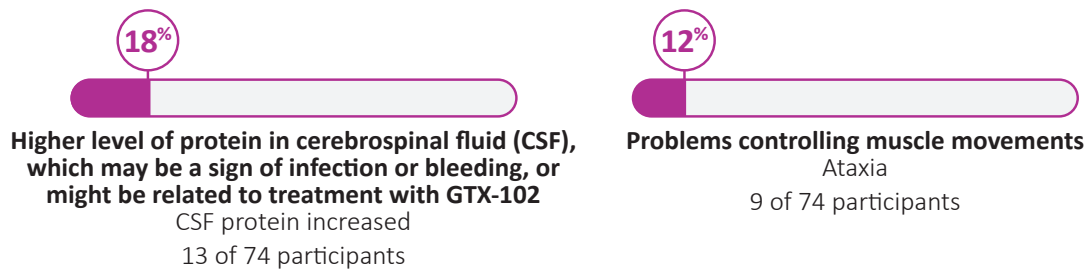
What serious possible side effects did participants have during this study?

8 participants had a serious possible side effect during this study, which resolved. The serious possible side effects were:



What other possible side effects did the participants have during this study?

Below are the common possible side effects that happened in more than 10% (8 or more) of participants in this study. There were other possible side effects that happened in fewer participants.



→ How has this study helped participants and researchers?

Overall, these results helped researchers decide the doses of GTX-102 that may be safe and work for use in other AS studies.

Ultragenyx has ongoing studies of GTX-102 for AS. These studies will continue to help researchers learn if the possible benefits for people with AS are greater than the risks.

→ Where can I learn more about this study?

You can find more information about this study on these websites:

- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04259281>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001793-36/DE>

Official Study Title: A phase 1/2 open-label, multiple-dose, dose-escalating clinical trial of the safety and tolerability of GTX-102 in pediatric patients with Angelman syndrome (AS)

National Clinical Trial number: NCT04259281

EudraCT number: 2021-001793-36

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

Thank you!

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



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

Contact information:

60 Leveroni Court • Novato, CA 94949

(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Dec 2025.

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

Résultats de l'étude clinique

Une étude visant à acquérir des connaissances sur la sécurité d'emploi du GTX-102 chez les enfants atteints du syndrome d'Angelman (SA)

Merci !

Merci aux participants et aux aidants qui ont pris part à l'étude clinique sur le GTX-102. Ultragenyx, le promoteur de cette étude, est reconnaissant et estime qu'il est important de communiquer les résultats aux participants et à leurs familles.

En prenant part à cette étude, les participants ont aidé les chercheurs à approfondir les connaissances sur l'emploi du GTX-102 chez les personnes atteintes du SA.

Table des matières

Pourquoi cette étude était-elle nécessaire ?	2
Qui faisait partie de cette étude ?	3
Que s'est-il passé au cours de cette étude ?	3
Qu'ont appris les chercheurs de cette étude ?	4
Comment cette étude a-t-elle aidé les participants et les chercheurs ?	6
Où puis-je en apprendre davantage sur cette étude ?	6

→ Pourquoi cette étude était-elle nécessaire ?

Les chercheurs ont conçu cette étude, **GTX-102-001**, afin d'acquérir des connaissances sur la sécurité d'emploi de différentes doses de GTX-102 chez des enfants atteints du syndrome d'Angelman (SA). Étant donné que, dans le cadre de cette étude, il s'agissait de la première fois que des personnes recevaient le GTX-102, l'objectif principal n'était pas de connaître l'efficacité du GTX-102 sur les symptômes du SA.

Quelles sont les causes du SA ?

Le SA est causé par un gène qui ne fonctionne pas ou par l'absence de ce gène (délétion). Le gène en question, appelé ubiquitine-protéine ligase E3A (ou **UBE3A** en abrégé), est responsable de la fabrication d'une protéine qui aide le cerveau à se développer. Les gens ont généralement 2 copies d'**UBE3A** :

- une copie **maternelle** qui vient de la mère et qui est activée afin de fabriquer la protéine ;
- une copie **paternelle** qui vient du père et qui est désactivée dans le cerveau, ou inactive, et qui ne fabrique pas la protéine.

Dans le SA, les personnes ont une copie maternelle non fonctionnelle ou manquante d'**UBE3A**, ce qui entraîne une production insuffisante ou inexistante de la protéine nécessaire. Il n'existe pas de médicament approuvé pour le SA. Actuellement, les personnes atteintes de SA prennent en charge leurs symptômes avec des traitements tels que la kinésithérapie, l'orthophonie et des médicaments visant à prévenir ou à traiter les crises convulsives.

Qu'est-ce que le GTX-102 ?

Le **GTX-102**, également appelé apazunersen, est un type de traitement à l'étude appelé oligonucléotide anti-sens (OAS). Un **OAS** donne des instructions aux cellules pour qu'elles arrêtent ou commencent la fabrication d'une certaine protéine. Le GTX-102 est conçu pour « activer » la copie paternelle inactive de l'**UBE3A**, afin que cette copie puisse indiquer aux cellules de fabriquer la protéine pour soutenir le développement cérébral.

En tant que traitement possible, le GTX-102 est conçu pour être administré selon un calendrier régulier sous forme d'injection intrathécale (IT). Une **injection IT** signifie que les médecins insèrent une fine aiguille dans la partie inférieure de la colonne vertébrale afin d'injecter le GTX-102 dans le liquide autour de la moelle épinière. Cela permet au traitement de pénétrer dans le **liquide céphalorachidien (LCR)** pour atteindre le cerveau. Le LCR entoure le cerveau et la moelle épinière.

Qu'est-ce que le SA ?

Le **SA** est une maladie génétique rare qui touche le cerveau. Elle peut entraîner des retards de développement, tels qu'un manque d'élocution, des convulsions, des difficultés à marcher ou à bouger, et des difficultés à dormir. Elle peut également provoquer des troubles cognitifs, tels que des problèmes d'apprentissage de nouvelles tâches, de résolution de problèmes, de concentration et d'attention. Les symptômes peuvent évoluer au fil du temps.

D'où le GTX-102 tire-t-il son nom ?

Le nom vient de GeneTx Biotherapeutics, qui était la société ayant mis au point le GTX-102. Ultragenyx s'est associé à GeneTx en 2019 puis a acheté GeneTx, y compris le GTX-102, en 2022.

→ Qui faisait partie de cette étude ?

Cette étude incluait 74 enfants atteints de SA et provenant des pays suivants :

- Australie
- Allemagne
- Royaume-Uni
- Canada
- Israël
- États-Unis
- France
- Espagne

Tous les enfants dans l'étude avaient une copie maternelle manquante d'*UBE3A* causant le SA. Tous les participants à l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans au moment d'intégrer l'étude. Leur âge moyen était de 8 ans.

→ Que s'est-il passé au cours de cette étude ?

L'étude a commencé en février 2020 et s'est terminée en janvier 2025. Chaque participant a pris part à l'étude pendant environ 3 ans.



Les médecins de l'étude ont contrôlé l'état de santé de tous les participants afin de s'assurer que leur état de santé leur permettait d'intégrer l'étude.



Au début du traitement, chaque enfant a reçu une dose plus faible de GTX-102, avec des intervalles plus courts entre les doses (ce que l'on appelle une **phase de charge**). Ensuite, la dose de GTX-102 a été augmentée jusqu'à ce qu'elle atteigne la dose prévue. Pour le reste du traitement, chaque enfant a reçu la dose prévue de GTX-102, avec des intervalles plus longs entre les doses (ce que l'on appelle une **phase d'entretien**).

Les participants ont reçu le GTX-102 pendant environ 3 ans au cours de cette étude.

Les médecins de l'étude ont administré le GTX-102 dans le bas du dos, sous forme d'injection IT. Au besoin, chaque participant pouvait recevoir un médicament afin de l'aider à dormir, à rester immobile ou à se détendre ; c'est ce que l'on appelle une anesthésie, ou sédation.

Pour commencer, un petit nombre de participants a reçu la dose prévue de GTX-102. Les médecins de l'étude ont examiné ces participants afin de détecter des problèmes de sécurité avant d'administrer le GTX-102 à un plus grand nombre de participants. Sur la base des résultats préliminaires de ces quelques premiers participants, les chercheurs ont ajusté les doses prévues de GTX-102.



À la fin de cette étude, les participants ont été invités à participer à une étude d'extension à long terme, **GTX-102-CL302**. Pour les participants qui avaient choisi de ne pas participer, les médecins de l'étude ont vérifié leur état de santé jusqu'à 2 mois après leur dernière injection IT de GTX-102.

L'étude d'extension à long terme, GTX-102-CL302, à laquelle les participants ont été invités à participer, est conçue pour examiner sur une période plus longue la sécurité du GTX-102 et son efficacité chez les participants atteints de SA. Dans une **étude d'extension**, les chercheurs invitent les participants d'une autre étude à participer, afin que les participants puissent continuer à prendre le traitement à l'étude et que les chercheurs puissent continuer à en apprendre davantage sur le traitement à l'étude.

→ Qu'ont appris les chercheurs de cette étude ?

Il s'agit d'un **résumé** des principaux résultats de cette étude. Les résultats individuels de chaque participant pourraient être différents et ne figurent pas dans ce résumé. Si vous avez participé à cette étude (ou si c'est le cas de votre enfant) et que vous avez des questions au sujet de ce résumé des résultats, veuillez contacter le centre de l'étude.

Les résultats de plusieurs études sont nécessaires afin de décider si des traitements sont sûrs et efficaces pour soigner des maladies. D'autres études pourraient fournir de nouvelles informations ou des résultats différents. Consultez toujours un médecin avant d'apporter des changements à un traitement.

Cette étude a été conçue pour répondre à cette **question principale** :

- **Dans quelle mesure le GTX-102 est-il sûr chez les participants atteints de SA ?**

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné :

- Le nombre de participants ayant eu des problèmes médicaux, appelés événements indésirables, pendant l'étude.
- Les effets secondaires possibles qui sont survenus pendant l'étude (un effet secondaire possible est un événement indésirable pour lequel les médecins ont estimé qu'il pourrait être causé par le traitement à l'étude ou une procédure de l'étude).



Combien de participants ont eu des problèmes médicaux, appelés événements indésirables, pendant l'étude ?

Tous les participants (74 sur 74) ont présenté des événements indésirables, et 30 d'entre eux ont présenté des événements indésirables graves.

Qu'est-ce qu'un événement indésirable ?

Un **événement indésirable** est un signe ou un symptôme non souhaité ou inattendu qui survient après la prise du traitement à l'étude.

De nombreuses recherches sont nécessaires pour savoir si un traitement entraîne des événements indésirables. Les événements indésirables **pourraient ou non être causés par le traitement à l'étude**, d'autres médicaments pris pendant l'étude, les antécédents médicaux des participants ou les procédures réalisées dans le cadre de l'étude.



Qu'est-ce qu'un événement indésirable grave ?

Un événement indésirable est jugé comme étant **grave** lorsqu'il :

- Est considéré comme médicalement important par un médecin
- Nécessite une hospitalisation
- Provoque un handicap ou une malformation congénitale
- Met en jeu le pronostic vital
- Cause le décès

Cette section est un résumé de **tous les événements indésirables** survenus au cours de l'étude, même si les médecins pensaient qu'ils pourraient ne pas avoir été provoqués par le traitement à l'étude.

Le tableau ci-dessous indique le nombre de participants ayant présenté des événements indésirables pendant l'étude.

Nombre de participants ayant présenté **au moins 1 événement** :

Événement indésirable, y compris les événements indésirables graves et autres	74 participants sur 74 (100 %)
Événement indésirable grave	30 participants sur 74 (41 %)
Événement indésirable d'intérêt particulier (EIIP)	8 participants sur 74 (11 %)

Un **événement indésirable d'intérêt particulier (abrégé EIIP)** est un événement indésirable spécifique pour lequel les médecins surveillent attentivement les participants pendant une étude. Un EIIP est basé sur des événements indésirables survenus dans des études antérieures ; cela aide les chercheurs à mieux comprendre les risques de sécurité d'emploi possibles. Les EIIP sont importants, car ils peuvent être liés au traitement à l'étude ou être des signes d'un problème de santé. Dans cette étude, l'EIIP était une douleur ou une faiblesse dans les jambes dues à un nerf irrité dans la colonne vertébrale (radiculopathie).

La section suivante est un résumé des effets secondaires possibles.

Quelle est la différence entre un effet secondaire possible et un événement indésirable ?

Un **effet secondaire possible** est un événement indésirable pour lequel les médecins **ont estimé qu'il pourrait être causé par le traitement à l'étude ou une procédure de l'étude**.

Tous les événements indésirables ne sont pas des effets secondaires.

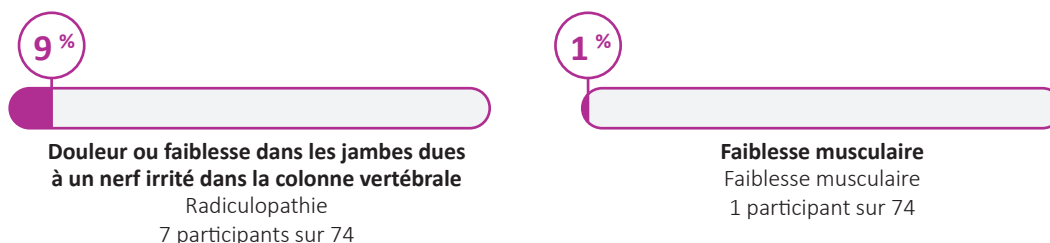


Quels effets secondaires possibles sont survenus au cours de l'étude ?

Des effets secondaires possibles ont été présentés par 31 participants sur 74.

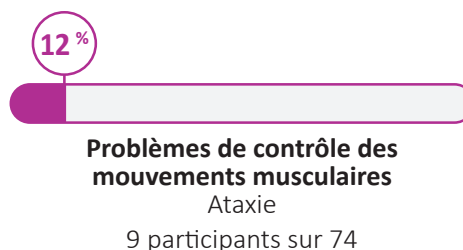
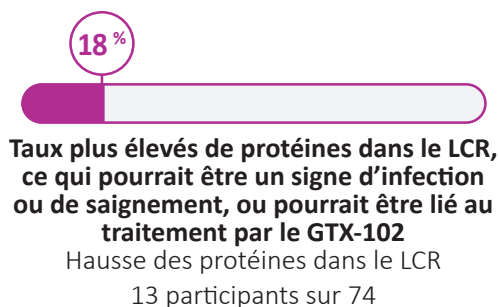
Quels effets secondaires graves possibles les participants ont-ils présentés au cours de cette étude ?

Au cours de cette étude, 8 participants ont présenté un effet secondaire grave possible, qui s'est résolu. Les effets secondaires graves possibles étaient les suivants :



Quels autres effets secondaires possibles les participants ont-ils présentés pendant cette étude ?

Vous trouverez ci-dessous les effets secondaires courants possibles survenus chez plus de 10 % (8 ou plus) des participants à cette étude. D'autres effets secondaires possibles sont survenus chez moins de participants.



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

Dans l'ensemble, ces résultats ont aidé les chercheurs à déterminer les doses de GTX-102 qui pourraient être sûres et efficaces pour une utilisation dans d'autres études sur le SA.

Ultragenyx a des études en cours sur le GTX-102 dans le cadre du SA. Ces études continueront à aider les chercheurs à déterminer si les bénéfices possibles pour les personnes atteintes de SA sont supérieurs aux risques.

→ Où puis-je en apprendre davantage sur cette étude ?

Vous trouverez de plus amples informations sur cette étude sur les sites Web suivants :

- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04259281>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001793-36/DE>

Titre officiel de l'étude : Étude clinique de phase 1/2, en ouvert, à doses multiples et à doses progressives, visant à évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du GTX-102 chez des patients pédiatriques atteints du syndrome d'Angelman (SA)

Numéro national d'essai clinique : NCT04259281

Numéro EudraCT : 2021-001793-36

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

Merci !

Chez Ultragenyx, notre priorité est le développement de médicaments destinés aux personnes atteintes de 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 en faveur de la recherche.



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

Coordonnées :

60 Leveroni Court • Novato, CA 94949 États-Unis

(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Déc. 2025.

Tous droits réservés. Veuillez ne pas copier, modifier ou créer d'autres documents à partir de celui-ci cela sans l'autorisation écrite expresse d'Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Ergebnisse der klinischen Studie

Eine Studie, um mehr über die Sicherheit von GTX-102 bei Kindern mit Angelman-Syndrom (AS) zu erfahren

Vielen Dank!

Vielen Dank an die Teilnehmer und Betreuer, die an der klinischen Studie für GTX-102 teilgenommen haben. Ultragenyx, der Sponsor dieser Studie, ist den Teilnehmern und ihren Familien dankbar und hält es für wichtig, ihnen die Ergebnisse mitzuteilen.

Durch die Teilnahme an dieser Studie halfen die Teilnehmer den Forschern, mehr über die Anwendung von GTX-102 bei Personen mit AS zu erfahren.

Inhaltsverzeichnis

Warum wurde diese Studie benötigt?.....	2
Wer war an dieser Studie beteiligt?	3
Wie lief diese Studie ab?	3
Was haben Forscher aus dieser Studie gelernt?	4
Wie hat diese Studie Teilnehmern und Forschern geholfen?	6
Wo kann ich mehr über diese Studie erfahren?	6

→ Warum wurde diese Studie benötigt?

Die Forscher haben diese Studie, **GTX-102-001**, konzipiert, um mehr über die Sicherheit verschiedener Dosen von GTX-102 bei Kindern mit Angelman-Syndrom (AS) zu erfahren. Da in dieser Studie Personen zum ersten Mal GTX-102 erhielten, war das Hauptziel nicht, zu erfahren, wie gut GTX-102 auf die AS-Symptome wirkte.

Was verursacht AS?

AS wird durch ein nicht funktionierendes oder fehlendes Gen (Deletion) namens Ubiquitin-Protein-Ligase-E3A oder **UBE3A** verursacht, das ein Protein bildet, welches das Gehirn bei der Entwicklung unterstützt. In der Regel haben Personen 2 Kopien von **UBE3A**:

- Eine **mütterliche** Kopie von der Mutter, die eingeschaltet wird, um das Protein herzustellen
- Eine **väterliche** Kopie vom Vater, die im Gehirn ausgeschaltet oder inaktiv ist und das Protein nicht herstellt

Bei AS haben die Personen eine nicht funktionierende oder fehlende mütterliche Kopie von **UBE3A**, weshalb sehr wenig oder gar kein benötigtes Protein hergestellt wird. Es gibt kein zugelassenes Medikament für AS. Derzeit handhaben Personen mit AS ihre Symptome mit Behandlungen wie Physiotherapie, Sprachtherapie und Medikamenten zur Vorbeugung oder Behandlung von Krampfanfällen.

Was ist AS?

AS ist eine seltene, genetische Erkrankung, die das Gehirn betrifft. Sie kann zu Entwicklungsverzögerungen, wie Sprachmangel, Krampfanfällen, Schwierigkeiten beim Gehen oder Bewegen und Schlafen, führen. Sie kann auch kognitive Beeinträchtigungen verursachen, wie z. B. Probleme beim Erlernen neuer Aufgaben, Problemlösung, Konzentration und Aufmerksamkeit. Die Symptome können sich mit der Zeit verändern.

Was ist GTX-102?

GTX-102, auch als Apazunersen bezeichnet, ist eine Art von Studienbehandlung, die als Antisense-Oligonukleotid (ASO) bezeichnet wird. Ein **ASO** gibt den Zellen Anweisungen, ein bestimmtes Protein zu stoppen oder mit der Produktion zu beginnen. GTX-102 soll die inaktive väterliche Kopie von **UBE3A** „einschalten“, sodass die väterliche Kopie die Zellen anweisen kann, das Protein herzustellen, um die Gehirnentwicklung zu unterstützen.

Als mögliche Behandlung soll GTX-102 regelmäßig als intrathekale Injektion verabreicht werden. Eine **intrathekale Injektion** bedeutet, dass Ärzte eine dünne Nadel in den unteren Teil der Wirbelsäule einführen, um GTX-102 in die Flüssigkeit um das Rückenmark herum zu injizieren. Dadurch kann die Behandlung in die **Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (auch Zerebrospinalflüssigkeit, CSF) gelangen**, um das Gehirn zu erreichen. Die Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit umgibt das Gehirn und das Rückenmark.

Woher hat GTX-102 seinen Namen erhalten?

Der Name stammt von GeneTx Biotherapeutics, dem Unternehmen, das GTX-102 entwickelt hat. Ultragenyx ging 2019 eine Partnerschaft mit GeneTx ein und kaufte dann GeneTx, einschließlich GTX-102, im Jahr 2022.

→ Wer war an dieser Studie beteiligt?

Diese Studie umfasste 74 Kinder mit AS aus diesen Ländern:

- Australien
- Deutschland
- Vereinigtes Königreich
- Kanada
- Israel
- Vereinigte Staaten
- Frankreich
- Spanien

Alle Kinder in der Studie hatten eine fehlende mütterliche Kopie von *UBE3A*, die AS verursacht. Die Teilnehmer der Studie waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 4 bis 17 Jahre alt. Ihr Durchschnittsalter betrug 8 Jahre.

→ Wie lief diese Studie ab?

Die Studie begann im Februar 2020 und endete im Januar 2025. Jeder Teilnehmer war etwa 3 Jahre lang in der Studie.



Die Prüferärzte überprüften die Gesundheit jedes Teilnehmers, um sicherzustellen, dass sie gesund genug waren, um an der Studie teilzunehmen.



Zu Beginn der Behandlung erhielt jedes Kind eine kleinere Dosis GTX-102 mit weniger Zeit zwischen den Verabreichungen (sogenannter **Aufsättigungsabschnitt**). Dann wurde die Dosis von GTX-102 gesteigert, bis die geplante Dosis erreicht wurde. Für den Rest der Behandlung erhielt jedes Kind die geplante Dosis GTX-102 mit mehr Zeit zwischen den Verabreichungen (der sogenannte **Erhaltungsabschnitt**).

Die Teilnehmer erhielten während dieser Studie etwa 3 Jahre lang GTX-102.

Die Prüferärzte verabreichten GTX-102 als intrathekale Injektion in den unteren Rücken. Bei Bedarf konnte jeder Teilnehmer vor einer solchen Injektion Medikamente erhalten, die ihm halfen zu schlafen, still zu bleiben oder sich zu entspannen. Dies wird als Anästhesie oder Sedierung bezeichnet.

Zuerst erhielten einige wenige Teilnehmer die geplante Dosis GTX-102. Die Prüferärzte überprüften sie auf Sicherheitsbedenken, bevor sie GTX-102 weiteren Teilnehmern verabreichten. Basierend auf frühen Ergebnissen der ersten wenigen Teilnehmer passten die Forscher die geplanten Dosen von GTX-102 an.



Am Ende dieser Studie erhielten die Teilnehmer die Möglichkeit, an einer Langzeit-Verlängerungsstudie, **GTX-102-CL302**, teilzunehmen. Wenn sie sich gegen eine Teilnahme entschieden, überprüften die Prüferärzte die Gesundheit der Teilnehmer für bis zu 2 Monate nach ihrer letzten intrathekalen Injektion von GTX-102.

Die Langzeit-Verlängerungsstudie GTX-102-CL302, zu deren Teilnahme die Teilnehmer eingeladen wurden, soll die Sicherheit von GTX-102 untersuchen und wie gut es bei Teilnehmern mit AS über einen längeren Zeitraum wirkt. In einer **Verlängerungsstudie** laden die Forscher Teilnehmer aus einer anderen Studie zur Teilnahme ein, damit diese die Studienbehandlung fortsetzen können, und die Forscher weiterhin mehr über die Studienbehandlung erfahren können.

→ Was haben Forscher aus dieser Studie gelernt?

Dies ist eine **Zusammenfassung** der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie. Die individuellen Ergebnisse der jeweiligen Teilnehmer können hiervon abweichen und sind in dieser Zusammenfassung nicht angegeben. Wenn Sie oder Ihr Kind an dieser Studie teilgenommen haben und Fragen zu dieser Zusammenfassung der Ergebnisse haben, wenden Sie sich bitte an das Prüfbüro.

Die Ergebnisse aus mehreren Studien sind notwendig, um entscheiden zu können, ob Therapien für die Behandlung einer Erkrankung sicher und wirksam sind. Andere Studien können neue Informationen oder andere Ergebnisse liefern. Sprechen Sie unbedingt mit einem Arzt, bevor Sie Änderungen an der Behandlung vornehmen.

Diese Studie wurde entwickelt, um diese **Hauptfrage zu beantworten:**

- **Wie sicher ist GTX-102 bei Teilnehmern mit AS?**

Um diese Frage zu beantworten, untersuchten die Forscher Folgendes:

- Wie viele Teilnehmer hatten während der Studie medizinische Probleme, die als unerwünschte Ereignisse bezeichnet wurden?
- Welche möglichen Nebenwirkungen sind während der Studie aufgetreten? (Eine mögliche Nebenwirkung ist ein unerwünschtes Ereignis, das nach Meinung der Ärzte durch die Studienbehandlung oder das Studienverfahren verursacht werden könnte.)



Wie viele Teilnehmer hatten während der Studie medizinische Probleme, die als unerwünschte Ereignisse bezeichnet wurden?

Alle Teilnehmer (74 von 74) hatten unerwünschte Ereignisse, und 30 von ihnen hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Was ist ein unerwünschtes Ereignis?

Ein **unerwünschtes Ereignis** ist ein ungewolltes oder unerwartetes Anzeichen oder Symptom, das nach der Anwendung der Studienbehandlung auftritt.

Es ist viel Forschung erforderlich, um zu wissen, ob eine Behandlung ein unerwünschtes Ereignis verursacht. Unerwünschte Ereignisse **können durch die Studienbehandlung**, andere während der Studie eingenommene/angewendete Medikamente, die Krankengeschichte der Teilnehmer oder die in der Studie durchgeführten Verfahren verursacht werden oder auch nicht.



Was ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis?

Ein unerwünschtes Ereignis gilt als **schwerwiegend**, wenn es:

- vom Arzt als medizinisch bedeutsam eingestuft wird
- einen Krankenhausaufenthalt erfordert
- eine Behinderung oder einen Geburtsfehler verursacht
- lebensbedrohlich ist
- zum Tod führt

Dieser Abschnitt ist eine Zusammenfassung **aller unerwünschten Ereignisse**, die während der Studie aufgetreten sind, selbst wenn die Ärzte der Meinung waren, dass sie nicht durch die Studienbehandlung verursacht wurden.

Die nachstehende Tabelle zeigt die Anzahl der Teilnehmer, bei denen während der Studie unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind.

Anzahl der Teilnehmer, bei denen **mindestens eins** auftrat:

Unerwünschtes Ereignis, einschließlich schwerwiegender und anderer unerwünschter Ereignisse	74 von 74 Teilnehmern (100 %)
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	30 von 74 Teilnehmern (41 %)
Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI)	8 von 74 Teilnehmern (11 %)

Ein **unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI)** ist ein spezifisches unerwünschtes Ereignis, auf das die Ärzte die Teilnehmer während einer Studie sorgfältig überwachen. Ein AESI basiert auf unerwünschten Ereignissen, die in früheren Studien aufgetreten sind, und hilft Forschern, mögliche Sicherheitsrisiken besser zu verstehen. AESIs sind wichtig, da sie mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen oder Anzeichen eines Gesundheitsproblems sein können. In dieser Studie war das AESI Schmerzen oder Schwäche in den Beinen aufgrund eines gereizten Nervs in der Wirbelsäule (Radikulopathie).

Der nächste Abschnitt ist eine Zusammenfassung der möglichen Nebenwirkungen.

Was ist der Unterschied zwischen einer möglichen Nebenwirkung und einem unerwünschten Ereignis?

Eine **mögliche Nebenwirkung** ist ein unerwünschtes Ereignis, das nach Meinung der Ärzte **durch die Studienbehandlung oder das Studienverfahren verursacht werden könnte**.

Nicht alle unerwünschten Ereignisse sind Nebenwirkungen.



Welche möglichen Nebenwirkungen traten während der Studie auf?

31 von 74 Teilnehmern hatten mögliche Nebenwirkungen.

Welche schwerwiegenden möglichen Nebenwirkungen traten während dieser Studie bei den Teilnehmern auf?

Bei 8 Teilnehmern trat während dieser Studie eine schwerwiegende mögliche Nebenwirkung auf, die abgeklungen ist. Die schwerwiegenden möglichen Nebenwirkungen waren:



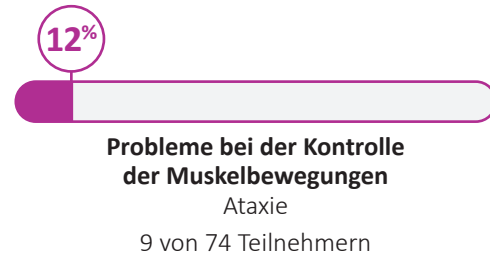
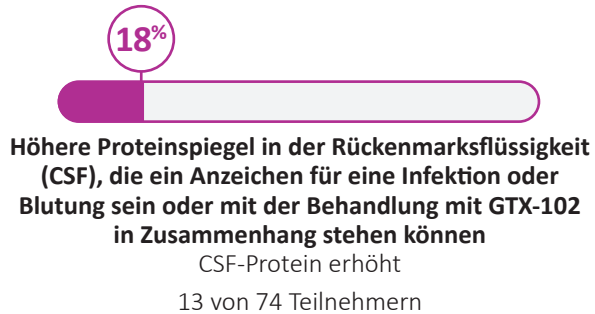
Schmerzen oder Schwäche in den Beinen durch einen gereizten Nerven in der Wirbelsäule
Radikulopathie
7 von 74 Teilnehmern



Muskelschwäche
Muskelschwäche
1 von 74 Teilnehmern

Welche anderen möglichen Nebenwirkungen traten während dieser Studie bei den Teilnehmern auf?

Nachfolgend sind die häufigen möglichen Nebenwirkungen aufgeführt, die bei mehr als 10 % (8 oder mehr) der Teilnehmer an dieser Studie auftraten. Es gab andere mögliche Nebenwirkungen, die bei weniger Teilnehmern auftraten.



→ Wie hat diese Studie Teilnehmern und Forschern geholfen?

Insgesamt halfen diese Ergebnisse Forschern, die Dosen von GTX-102 zu bestimmen, die sicher und für die Anwendung in anderen AS-Studien wirksam sein können.

Ultragenyx führt laufende Studien zu GTX-102 für AS durch. Diese Studien werden Forschern weiterhin helfen, herauszufinden, ob der mögliche Nutzen für Personen mit AS größer ist als die Risiken.

→ Wo kann ich mehr über diese Studie erfahren?

Weitere Informationen über diese Studie finden Sie auf diesen Webseiten:

- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04259281>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001793-36/DE>

Offizieller Studientitel: Eine offene klinische Studie der Phase I/II mit Wiederholungs Dosen und Dosissteigerung zur Sicherheit und Verträglichkeit von GTX-102 bei pädiatrischen Patienten mit Angelman-Syndrom (AS)

Nationale klinische Studiennummer: NCT04259281

EudraCT-Nummer: 2021-001793-36

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

Vielen Dank!

Bei Ultragenyx liegt unser Schwerpunkt auf der Entwicklung von Medikamenten für Personen, die mit seltenen und extrem seltenen Krankheiten leben. Aber es braucht mehr als wissenschaftliche Erkenntnisse 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 für die Forschung.



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.

Kontaktinformationen:

60 Leveroni Court • Novato, CA 94949

(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Dez 2025.

Alle Rechte vorbehalten. Bitte kopieren, ändern oder erstellen Sie keine anderen Materialien auf dieser Grundlage ohne die ausdrückliche schriftliche Genehmigung von Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

תוצאות מחקר קליני מחקר שמטרתו ללמוד לגבי הבטיחות של GTX-102 בקרב ילדים עם תסמונת אנגלמן (AS)

תודה!

תודה למשתתפים ולמטפלים שהשתתפו במחקר הקליני של GTX-102. Ultragenyx, החברה שיזמה את המחקר, אסירת תודה ומאמינה שחשוב לשתף את התוצאות עם המשתתפים ובני משפחותיהם. בעצם השתתפותם במחקר זה, המשתתפים עזרו לחוקרים ללמוד עוד על השימוש ב-GTX-102 באנשים עם תסמונת אנגלמן.

תוכן העניינים

- 2 מדוע היה צורך במחקר זה?
- 3 מי השתתף במחקר זה?
- 3 מה קרה במהלך מחקר זה?
- 4 מה למדו החוקרים ממחקר זה?
- 6 כיצד מחקר זה עזר למשתתפים ולחוקרים?
- 6 היכן אוכל ללמוד פרטים נוספים לגבי מחקר זה?

מדוע היה צורך במחקר זה?

החוקרים תכננו מחקר זה, GTX-102-001, כדי ללמוד לגבי הבטיחות של מינונים שונים של GTX-102 בקרב ילדים עם תסמונת אנגלמן. מכיוון שמחקר זה היה הפעם הראשונה שבה אנשים קיבלו GTX-102, המטרה העיקרית לא הייתה ללמוד באיזו מידה GTX-102 פעלה על תסמיני תסמונת אנגלמן.

מה גורם לתסמונת אנגלמן?

תסמונת אנגלמן נגרמת על ידי גן שאינו פועל או חסר (מחיקה), שנקרא ליגאז חלבון אוביקוויטין E3A או UBE3A, שמייצר חלבון המסייע להתפתחות המוח. לאנשים יש בדרך כלל שני עותקים של UBE3A:

- עותק אימהי מהאם שמופעל כדי לייצר את החלבון
- עותק אבהי מהאב שכבוי במוח, או בלתי פעיל, ואינו מייצר את החלבון

לאנשים עם תסמונת אנגלמן חסר העותק האימהי של UBE3A, או שהוא לא עובד, מה שמתבטא בכמות קטנה מאוד של החלבון הדרוש או בהיעדרו כליל. אין תרופה מאושרת עבור תסמונת אנגלמן. כיום, אנשים עם תסמונת אנגלמן מטפלים בתסמינים שלהם בעזרת טיפולים כמו פיזיותרפיה, טיפול בדיבור ותרופות למניעת פרכוסים או לטיפול בהם.

מהו GTX-102?

GTX-102, שנקראת גם אפזונרסן (apazunersen), היא סוג של טיפול מחקר שנקרא אוליגונוקלאוטיד אנטיסנס (ASO). ASO נותן הוראות לתאים לעצור או להתחיל לייצר חלבון מסוים. GTX-102 נועדה "להפעיל" את העותק האבהי הלא פעיל של UBE3A, כך שהעותק האבהי יוכל להורות לתאים לייצר את החלבון כדי לתמוך בהתפתחות המוח.

בתור טיפול אפשרי, GTX-102 מתוכננת להינתן בלוח זמנים סדיר כזריקה אינטרקאלית. זריקה אינטרקאלית פירושה שרופאים מחדירים מחט דקה בחלק התחתון של עמוד השדרה כדי להזריק GTX-102 לתוך הנוזל שסביב חוט השדרה. זה מאפשר לטיפול להיכנס לנוזל המוח והשדרה כך שיגיע למוח. נוזל המוח והשדרה מקיף את המוח ואת חוט השדרה.

מהיכן קיבלה GTX-102 את שמה?

השם מגיע משם החברה GeneTx Biotherapeutics, שהייתה החברה שפיתחה את GTX-102. Ultragenyx שיתפה פעולה עם GeneTx בשנת 2019 ולאחר מכן רכשה את GeneTx, כולל את GTX-102, בשנת 2022.

מי השתתף במחקר זה?

מחקר זה כלל 74 ילדים עם תסמונת אנגלמן ממדינות אלה:

- אוסטרליה
- גרמניה
- בריטניה
- קנדה
- ישראל
- ארצות הברית
- צרפת
- ספרד

לכל הילדים במחקר היה חסר עותק אימהי של *UBE3A* מה שגורם לתסמונת אנגלמן. כל המשתתפים במחקר היו בני 4 עד 17 שנים בזמן הצטרפותם למחקר. הגיל הממוצע שלהם היה 8 שנים.

מה קרה במהלך מחקר זה?

המחקר החל בפברואר 2020 והסתיים בינואר 2025. כל משתתף היה במחקר למשך כ-3 שנים.

רופאי המחקר בדקו את בריאותו של כל משתתף, כדי לוודא שהוא בריא מספיק כדי להצטרף למחקר.



לפני הטיפול

בתחילת הטיפול, כל ילד קיבל מינון קטן יותר של GTX-102 עם פחות זמן בין המנות (מה שנקרא **שלב העמסה**). לאחר מכן, המינון של GTX-102 עלה עד שהוא הגיע למינון המתוכנן. למשך שארית הטיפול, כל ילד קיבל את המינון המתוכנן של GTX-102 כאשר בין המנות חלף זמן רב יותר (מה שנקרא **שלב התחזוקה**).



במהלך הטיפול

המשתתפים קיבלו GTX-102 למשך כ-3 שנים במהלך מחקר זה. רופאי המחקר נתנו GTX-102 לתוך הגב התחתון כזריקה אינטרקאלית. במקרה הצורך, כל משתתף היה יכול לקבל תרופה שתעזור לו לישון, להימנע מתזוזה או להירגע, מה שנקרא חומרי הרדמה או הרגעה. תחילה, מספר משתתפים קיבלו את המינון המתוכנן של GTX-102. רופאי המחקר בדקו אותם כדי לגלות אם יש חששות לבטיחות, לפני מתן GTX-102 ליותר משתתפים. בהתבסס על תוצאות מוקדמות של המשתתפים הראשונים, החוקרים התאימו את המינונים המתוכננים של GTX-102.

בסיום מחקר זה, המשתתפים הוזמנו להצטרף למחקר המשך ארוך-טווח, GTX-102-CL302. אם הם בחרו שלא להצטרף, רופאי המחקר בדקו את בריאותם של המשתתפים למשך עד חודשיים לאחר זריקת ה-GTX-102. האינטרקאלית האחרונה שלהם.



לאחר הטיפול

מחקר ההמשך ארוך-טווח, GTX-102-CL302, שהמשתתפים הוזמנו להצטרף אליו, נועד לבחון את הבטיחות של GTX-102 ואת מידת פעילותה בקרב משתתפים עם תסמונת אנגלמן לאורך תקופת זמן ארוכה יותר. במסגרת מחקר הארכה, החוקרים מזמינים משתתפים ממחקר אחר להצטרף, כך שהמשתתפים יוכלו להמשיך ליטול את טיפול המחקר והחוקרים יוכלו להמשיך ללמוד על טיפול המחקר.

מה למדו החוקרים ממחקר זה? ←

זהו סיכום של התוצאות העיקריות ממחקר זה. התוצאות הפרטניות של כל משתתף עשויות להיות שונות ואינן כלולות בסיכום זה. אם אתה או ילדך השתתפתם במחקר זה ויש לכם שאלות בנוגע לסיכום תוצאות זה, אנא צרו קשר עם מרכז המחקר.

יש צורך בתוצאות ממספר מחקרים כדי להחליט אילו טיפולים בטוחים ופועלים לטיפול במצב רפואי. מחקרים אחרים עשויים לתת מידע חדש או תוצאות שונות. עליך תמיד לשוחח עם רופא לפני ביצוע שינויים כלשהם בטיפול.

מחקר זה נועד לענות על השאלה העיקרית הבאה:

- עד כמה GTX-102 בטוחה בקרב משתתפים עם תסמונת אנגלמן?

- כדי לענות על שאלה זו, החוקרים בחנו:
- כמה משתתפים חוו בעיות רפואיות, שנקראות אירועים חריגים, במהלך המחקר
 - אילו תופעות לוואי אפשריות התרחשו במהלך המחקר – תופעת לוואי אפשרית היא אירוע חריג שהרופאים חשבו שעלול להיגרם על ידי טיפול המחקר או הליך מחקר

כמה משתתפים חוו בעיות רפואיות, שנקראות אירועים חריגים, במהלך המחקר?

כל המשתתפים (74 מתוך 74) חוו אירועים חריגים, ו-30 מהם חוו אירועים חריגים חמורים.

מהו אירוע חריג חמור?

- אירוע חריג נחשב חמור כאשר הוא:
- נחשב על ידי רופא לחשוב מבחינה רפואית
 - מחייב אשפוז
 - גורם למוגבלות או למום מולד
 - מסכן חיים
 - גורם למוות

מהו אירוע חריג?

אירוע חריג הוא סימן או תסמין לא רצויים או בלתי צפויים שמתרחשים לאחר נטילת טיפול המחקר.

יש צורך במחקרים רבים כדי לדעת אם טיפול גורם לאירוע חריג. אירועים חריגים עשויים להיגרם, או שלא להיגרם, על ידי טיפול המחקר, על ידי תרופות אחרות שניטלות במהלך המחקר, בשל ההיסטוריה הרפואית של המשתתפים או בשל הליכים שמבוצעים במחקר.

סעיף זה הוא סיכום של כל האירועים החריגים שהתרחשו במהלך המחקר, גם אם הרופאים חשבו שיתכן שהם לא נגרמו על ידי טיפול המחקר.

הטבלה להלן מציגה את מספר המשתתפים שחוו אירועים חריגים במהלך המחקר.

מספר המשתתפים שחוו לפחות אחד מהבאים:

אירוע חריג, כולל אירועים חריגים חמורים ואירועים חריגים אחרים	74 מתוך 74 משתתפים (100%)
אירוע חריג חמור	30 מתוך 74 משתתפים (41%)
אירוע חריג בעל עניין מיוחד	8 מתוך 74 משתתפים (11%)

אירוע חריג בעל עניין מיוחד (AESI) הוא אירוע חריג ספציפי שהרופאים עוקבים בקפידה אחר המשתתפים כדי לאתר אותו, במהלך מחקר. אירוע חריג בעל עניין מיוחד מבוסס על אירועים חריגים שהתרחשו במחקרים קודמים ועוזר לחוקרים להבין טוב יותר את הסיכונים האפשריים לבטיחות. אירועים חריגים בעלי עניין מיוחד חשובים משום שהם עשויים להיות קשורים לטיפול המחקר או עשויים להיות סימנים לבעיה בריאותית. במחקר זה, האירוע החריג בעל עניין מיוחד היה כאב או חולשה ברגליים בעקבות עצב מגורה בעמוד השדרה (רדיקולופתיה).

הסעיף הבא הוא סיכום של תופעות הלוואי האפשריות.

מה ההבדל בין תופעת לוואי אפשרית לאירוע חריג?

תופעת לוואי אפשרית היא אירוע חריג שהרופאים חשבו שייתכן שנגרם על ידי טיפול המחקר או הליך מחקר.

לא כל האירועים החריגים הם תופעות לוואי.

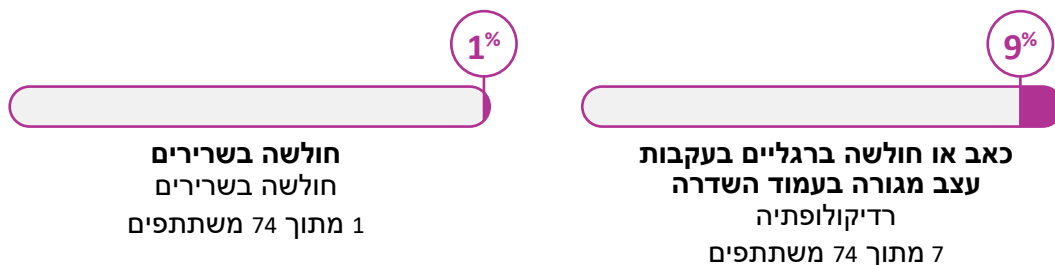
אילו תופעות לוואי אפשריות התרחשו במהלך המחקר?



31 מתוך 74 משתתפים חוו תופעות לוואי אפשריות.

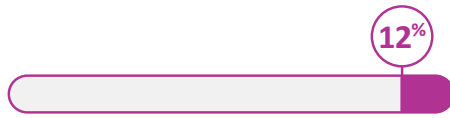
אילו תופעות לוואי חמורות אפשריות המשתתפים חוו במהלך מחקר זה?

8 משתתפים חוו תופעת לוואי חמורה אפשרית במהלך מחקר זה, שחלפו. תופעות הלוואי החמורות האפשריות היו:

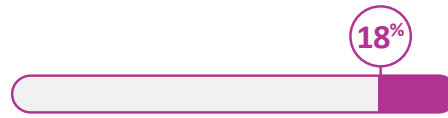


אילו תופעות לוואי אפשריות אחרות המשתתפים חוו במהלך מחקר זה?

להלן תופעות הלוואי האפשריות הנפוצות שהתרחשו בקרב יותר מ-10% (8 או יותר) מהמשתתפים במחקר זה. היו תופעות לוואי אפשריות אחרות שהתרחשו בקרב פחות משתתפים.



בעיות בשליטה על תנועות השרירים
אטקסיה
9 מתוך 74 משתתפים



רמה גבוהה יותר של חלבון בנוזל המוח והשדרה,
שעולה להיות סימן לזיהום או לדימום, או שעשויה
להיות קשורה לטיפול ב-GTX-102
עלייה ברמת החלבונים בנוזל המוח והשדרה
13 מתוך 74 משתתפים

← כיצד מחקר זה עזר למשתתפים ולחוקרים?

בסך הכול, תוצאות אלה סייעו לחוקרים להחליט מהם המינונים של GTX-102 שעשויים להיות בטוחים ולפעול, כדי להשתמש בהם במחקרים אחרים של תסמונת אנגלמן. ל-Ultragenyx יש מחקרים של GTX-102 עבור תסמונת אנגלמן שנערכים כעת. מחקרים אלה ימשיכו לעזור לחוקרים ללמוד האם היתרונות האפשריים עבור אנשים עם תסמונת אנגלמן גדולים מהסיכונים.

← היכן אוכל ללמוד פרטים נוספים לגבי מחקר זה?

תוכל למצוא מידע נוסף לגבי מחקר זה באתרי האינטרנט הללו:

- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04259281>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001793-36/DE>

כותרת המחקר הרשמית: ניסוי קליני שלב 1/2, בתווית פתוחה, במינונים מרובים ובהעלאת מינון, להערכת הבטיחות והסבילות של GTX-102 במטופלים ילדים עם תסמונת אנגלמן (AS)

מספר ניסוי קליני לאומי: NCT04259281

מספר EudraCT: 2021-001793-36

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

תודה!

ב-Ultragenyx, אנו מתמקדים בפיתוח תרופות לאנשים שחיים 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 שמחויבת לספק למטופלים מוצרים לטיפול במחלות נדירות ונדירות במיוחד, עם התמקדות במחלות גנטיות מחלישות וחמורות.

פרטי יצירת קשר:

60 Leveroni Court • Novato, CA 94949

(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. דצמבר 2025.

כל הזכויות שמורות. נא לא להעתיק או לשנות מסמך זה או ליצור חומרים אחרים המבוססים עליו ללא אישור מפורש בכתב של Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Resultados del estudio clínico

Estudio para conocer la seguridad de GTX-102 en niños con síndrome de Angelman (SA)

¡Gracias!

Gracias a los participantes y cuidadores que participaron en el estudio clínico de GTX-102. Ultragenyx, el promotor de este estudio, está muy agradecido y cree que es importante compartir los resultados con los participantes y sus familias.

Al participar en este estudio, los participantes ayudaron a los investigadores a saber más sobre el uso de GTX-102 en personas con SA.

Índice

¿Por qué era necesario el estudio?	2
¿Quién participó en este estudio?	3
¿Qué pasó durante este estudio?	3
¿Qué aprendieron los investigadores de este estudio?.....	4
¿Cómo ha ayudado este estudio a participantes e investigadores?	6
¿Dónde puedo obtener más información sobre este estudio?.....	6

→ ¿Por qué era necesario el estudio?

Los investigadores diseñaron este estudio, **GTX-102-001**, para conocer la seguridad de diferentes dosis de GTX-102 en niños con síndrome de Angelman (SA). Dado que este estudio fue la primera vez que seres humanos recibieron GTX-102, el objetivo principal no era saber lo bien que funcionaba GTX-102 para los síntomas del SA.

¿Qué causa el SA?

El SA está causado por un gen no funcional o ausente (deleción) llamado ubiquitina proteína ligasa E3A, o **UBE3A**, que produce una proteína que ayuda al cerebro a desarrollarse. Las personas suelen tener 2 copias de **UBE3A**:

- Una copia **materna**, de la madre, que está activada para fabricar la proteína
- Una copia **paterna**, del padre, que se desactiva en el cerebro, y no produce la proteína

En el SA, las personas tienen una copia materna de **UBE3A** no funcional o ausente, lo que hace que haya muy poca o ninguna cantidad de la proteína necesaria. No existe ningún medicamento aprobado para el SA. Actualmente, las personas con SA controlan sus síntomas con tratamientos como fisioterapia, logopedia y medicamentos para prevenir o tratar las convulsiones.

¿Qué es el GTX-102?

El **GTX-102**, también llamado apazunersén, es un tipo de tratamiento del estudio llamado oligonucleótido antisentido (OAS). Un **OAS** da instrucciones a las células para que dejen o empiecen a producir una proteína determinada. El GTX-102 está diseñado para “activar” la copia paterna inactiva de **UBE3A**, de modo que la copia paterna puede indicar a las células que fabriquen la proteína para respaldar el desarrollo cerebral.

Como posible tratamiento, el GTX-102 está diseñado para administrarse de forma regular en forma de inyección intratecal (IT). Una **inyección IT** significa que los médicos insertan una aguja fina en la parte inferior de la columna para inyectar GTX-102 en el líquido que rodea la médula espinal. Esto permite que el tratamiento entre en el **líquido ceforraquídeo (LCR)** y llegue al cerebro. El LCR rodea el cerebro y la médula espinal.

¿Qué es el SA?

El **SA** es una enfermedad genética poco frecuente que afecta al cerebro. Puede provocar retrasos en el desarrollo, como falta de habla, convulsiones, problemas para caminar o moverse y dormir. También puede causar deterioro cognitivo, como problemas para aprender nuevas tareas, resolución de problemas, concentración y atención. Los síntomas pueden variar con el tiempo.

¿De dónde obtuvo su nombre GTX-102?

El nombre proviene de GeneTx Biotherapeutics, que fue la empresa que desarrolló GTX-102. Ultragenyx se asoció con GeneTx en 2019 y luego compró GeneTx, incluido GTX-102, en 2022.

→ ¿Quién participó en este estudio?

Este estudio incluyó a 74 niños con AS de estos países:

- Australia
- Alemania
- Reino Unido
- Canadá
- Israel
- Estados Unidos
- Francia
- España

A todos los niños del estudio les faltaba una copia materna de *UBE3A*, lo que causaba SA. Todas las personas del estudio tenían entre 4 y 17 años de edad cuando se inscribieron en el mismo. La edad promedio fue de 8 años.

→ ¿Qué pasó durante este estudio?

El estudio comenzó en febrero de 2020 y finalizó en enero de 2025. Cada participante estuvo en el estudio durante unos 3 años.



Los médicos del estudio examinaron la salud de cada paciente para asegurarse de que estaba lo suficientemente sano como para participar en el estudio.



Al inicio del tratamiento, cada niño recibió una dosis menor de GTX-102 con menos tiempo entre dosis (llamada **fase de carga**). A continuación, la dosis de GTX-102 subió hasta alcanzar la dosis prevista. Durante el resto del tratamiento, cada niño recibió la dosis prevista de GTX-102 con más tiempo entre las dosis (llamada **fase de mantenimiento**).

Los participantes recibieron GTX-102 unos 3 años durante este estudio.

Los médicos del estudio administraron GTX-102 en la parte inferior de la espalda como inyección IT. En caso de ser necesario, cada participante podía recibir medicamentos para ayudarlo a dormir, permanecer quieto o relajarse, lo que se llama anestesia o sedación.

En primer lugar, algunos participantes recibieron la dosis prevista de GTX-102. Los médicos del estudio los examinaron para detectar problemas de seguridad antes de administrar GTX-102 a más participantes. Basándose en los primeros resultados de los primeros participantes, los investigadores ajustaron las dosis previstas de GTX-102.



Al final de este estudio, se invitó a los participantes a unirse a un estudio de extensión a largo plazo, **GTX-102-CL302**. Si decidían no participar, los médicos del estudio comprobaban la salud de los participantes durante un máximo de 2 meses después de su última inyección IT de GTX-102.

El estudio de extensión a largo plazo, GTX-102-CL302, al que se invitó a los participantes a unirse, está diseñado para observar la seguridad de GTX-102 y cómo funciona en los participantes con SA durante un periodo de tiempo más largo. En un **estudio de extensión**, los investigadores invitan a los participantes de otro estudio a unirse, de modo que los participantes puedan seguir tomando el tratamiento del estudio y los investigadores puedan seguir obteniendo más información sobre el tratamiento del estudio.

→ ¿Qué aprendieron los investigadores de este estudio?

Este es un **resumen** de los resultados principales de este estudio. Los resultados individuales de cada participante podrían ser diferentes y no se muestran en este resumen. Si usted o su hijo participó en este estudio y tiene preguntas sobre este resumen de resultados, póngase en contacto con el centro del estudio.

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

Este estudio se diseñó para responder a esta **pregunta principal**:

- **¿En qué medida es seguro GTX-102 en los participantes con SA?**

Para responder a esta pregunta, los investigadores analizaron los siguientes aspectos:

- ¿Cuántos participantes tuvieron problemas médicos denominados eventos adversos durante el estudio?
- ¿Qué posibles efectos secundarios se produjeron durante el estudio? Un posible efecto secundario es un evento adverso que los médicos pensaron podía estar causado por el tratamiento o algún procedimiento del estudio



¿Cuántos participantes tuvieron problemas médicos denominados eventos adversos durante el estudio?

Todos los participantes (74 de 74) tuvieron eventos adversos y 30 de ellos tuvieron eventos adversos graves.

¿Qué es un evento adverso?

Un **evento adverso** es un signo o síntoma indeseable o inesperado que se produce después de recibir el tratamiento del estudio.

Se necesita mucha investigación para saber si un tratamiento provoca un evento adverso. Los eventos adversos **pueden estar causados o no por el tratamiento del estudio**, otros medicamentos tomados durante el estudio, los antecedentes médicos de los pacientes o los procedimientos realizados en el estudio.



¿Qué es un evento adverso grave?

Un evento adverso se considera **grave** cuando:

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

Esta sección es un resumen de **todos los eventos adversos** que se produjeron durante el estudio, incluso si los médicos pensaron que podrían no estar causados por el tratamiento del estudio.

En la siguiente tabla se muestra el número de participantes que sufrieron eventos adversos durante el estudio.

Número de participantes que tuvieron **al menos 1**:

Evento adverso, incluidos los graves y otros eventos adversos	74 de 74 participantes (100 %)
Evento adverso grave	30 de 74 participantes (41 %)
Evento adverso de especial interés (AESI)	8 de 74 participantes (11 %)

Un **evento adverso de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés)** es un evento adverso específico que los médicos observan cuidadosamente en los participantes durante un estudio. Un AESI se basa en los eventos adversos que se produjeron en estudios anteriores y ayuda a los investigadores a comprender mejor los posibles riesgos de seguridad. Los AESIs son importantes porque pueden estar relacionados con el tratamiento del estudio o podrían ser signos de un problema de salud. En este estudio, el AESI fue dolor o debilidad en las piernas debido a la irritación de un nervio en la columna (radiculopatía).

En la siguiente sección encontrará un resumen de los posibles efectos secundarios.

¿Cuál es la diferencia entre un posible efecto secundario y un evento adverso?

Un **posible efecto secundario** es un evento adverso que los médicos pensaron que **podía estar causado por el tratamiento del estudio o por un procedimiento del estudio**.

No todos los eventos adversos son efectos secundarios.



¿Qué posibles efectos secundarios ocurrieron durante el estudio?

31 de 74 participantes tuvieron posibles efectos secundarios.

¿Qué posibles efectos secundarios graves tuvieron los participantes durante este estudio?

8 participantes tuvieron un posible efecto secundario grave durante este estudio, que se resolvió. Los posibles efectos secundarios graves fueron:

9%

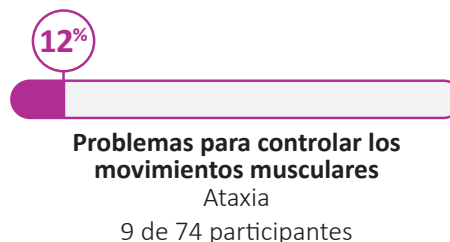
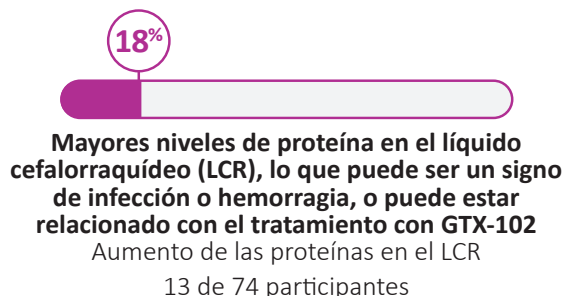
Dolor o debilidad en la pierna por irritación de un nervio en la columna vertebral
Radiculopatía
7 de 74 participantes

1%

Debilidad muscular
Debilidad muscular
1 de 74 participantes

¿Qué otros posibles efectos secundarios tuvieron los participantes durante este estudio?

A continuación se muestran los posibles efectos secundarios frecuentes que se produjeron en más del 10 % (8 o más) de los participantes en este estudio. Hubo otros posibles efectos secundarios que se produjeron en menos participantes.



→ ¿Cómo ha ayudado este estudio a participantes e investigadores?

En general, estos resultados ayudaron a los investigadores a decidir las dosis de GTX-102 que podrían ser seguras y funcionar para su uso en otros estudios sobre el SA.

Ultragenyx tiene estudios en curso de GTX-102 para el SA. Estos estudios seguirán ayudando a los investigadores a saber si los posibles beneficios para las personas con SA son mayores que los riesgos.

→ ¿Dónde puedo obtener más información sobre este estudio?

Puede encontrar más información sobre este estudio en estos sitios web:

- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04259281>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001793-36/DE>

Título oficial del estudio: Ensayo clínico en fase I/II, abierto, de dosis múltiples, de escalada de dosis, acerca de la seguridad y tolerabilidad de GTX-102 en pacientes pediátricos con síndrome de Angelman (SA)

Número nacional del ensayo clínico: NCT04259281

Número de EudraCT: 2021-001793-36

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

¡Gracias!

En Ultragenyx, nos centramos en desarrollar medicamentos para personas que viven con enfermedades raras y muy raras. Sin embargo, hace falta algo más que el conocimiento científico y la investigación para desarrollar medicamentos. Su participación es esencial y garantiza que el proceso de investigación avance. Gracias por su participación en este estudio y su compromiso con la investigación.



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

Información de contacto:

60 Leveroni Court • Novato, CA 94949 EE. UU.

(+1) 415-483-8800

www.ultragenyx.com

PatientAdvocacy@ultragenyx.com

© Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Dic 2025.

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