

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. MBPS205 Results Summary (English).....03
2. MBPS205 Results Summary (Danish).....15
3. MBPS205 Results Summary (French).....27

Study Sponsors: Mereo BioPharma and Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Treatment Studied: Setrusumab (BPS804 or UX143)

Study Purpose: This study was done to learn if setrusumab helped people with osteogenesis imperfecta

Protocol Number: MBPS205

Thank you!

Participants in clinical studies belong to a large community of people who take part in clinical research around the world. By taking part in this study, the participants helped the researchers learn more about using **setrusumab** (also called **BPS804** or **UX143**) to treat people with **osteogenesis imperfecta** (also called **OI**).

Thank you to the participants who took part in the clinical study for setrusumab. The sponsors of this study, Mereo BioPharma, in partnership with Ultragenyx, are grateful to those who participated and believe it is important to share the results.

This document provides a short summary of this study for a general audience. You can find more information about this study on the websites listed at the end of the document.

Why was the study needed?

Researchers designed this study to learn if a new treatment called setrusumab helps people with a rare genetic disorder called **osteogenesis imperfecta** (also called **OI**).

OI is a rare disorder that causes bones to be weaker and break more easily. There are many types of OI with different causes and symptoms. Most cases of OI are Types I–IV, which are caused by changes in genes. These genes affect how the body makes collagen, a protein that helps strengthen bones.

People with OI can have more frequent broken bones (also called brittle bones), weak bones, misshapen bones, curved spines (also called scoliosis), pain, muscle weakness, hearing loss, and shorter height than people without OI.

Who was in this study?

- This study included 112 adults with OI Type I, III, or IV.
- Everyone in the study was 19 to 74 years old when they joined.
- The study included people from Canada, Denmark, France, the United Kingdom, and the United States.

How long did this study take?

- The study started in September 2017 and ended in November 2020.

What treatment was studied?

- The participants gradually received setrusumab or a placebo over one hour through a needle put into a vein in the arm, also called an IV infusion, once a month for 12 months.
- Setrusumab is a fully human monoclonal antibody that may prevent a protein called sclerostin from blocking bone growth.
- A placebo looks like a study treatment but has no medicine in it.

What were the main questions the study wanted to answer?

- Did setrusumab improve the health of the forearm bones?
 - Did setrusumab improve the health of other bones?
 - What side effects happened during the study?
-

What happened during the study?

At the start of this study, treatment groups were “double-blinded,” which means that neither the researchers nor the participants knew which treatment the participant received (setrusumab or placebo). The researchers used a computer program to randomly assign participants to setrusumab or placebo groups. This helped make sure the treatments were chosen fairly and that comparing the results of the treatments was as accurate as possible.

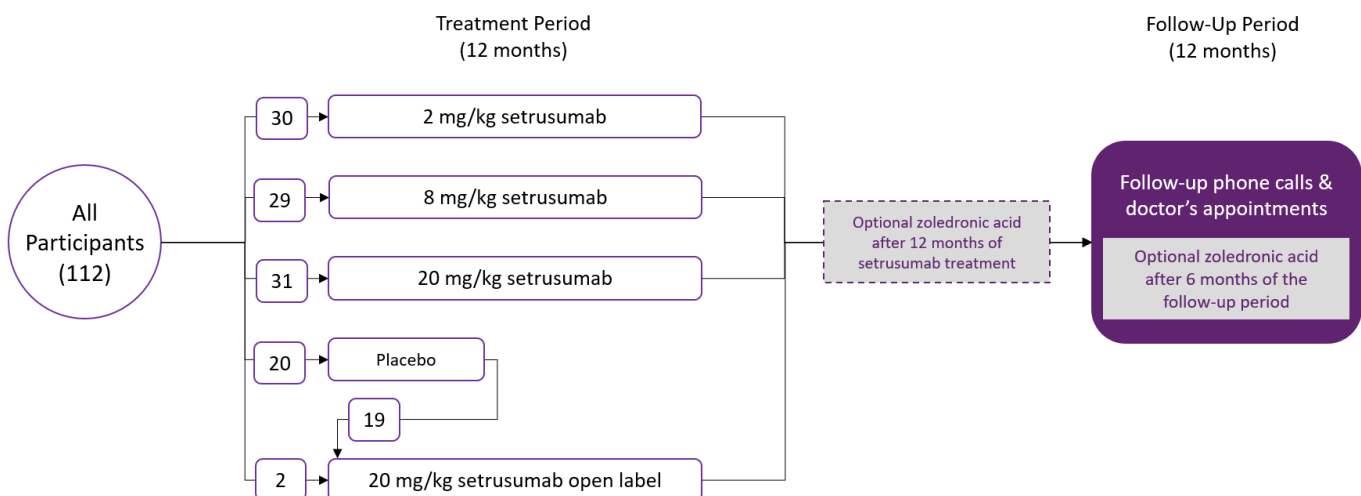
There were four treatment groups. Each group received a different dose of setrusumab for 12 months, or placebo. Setrusumab doses were measured in milligrams per kilogram of body weight (also called mg/kg). This means that the amount of setrusumab each participant received was based on their body weight.

After an average of 5 months, the participants in the placebo group were switched to “open label” setrusumab for an additional 12 months. “Open label” means that both the participants and researchers knew that these participants were receiving the high dose of setrusumab. The other groups remained double blinded through the end of the study.

After taking setrusumab for 12 months, treatment was stopped, and participants entered a follow-up period for an additional 12 months. During this period, participants continued to have doctor’s appointments, blood tests, bone scans, and phone calls so researchers could see how long the effects of setrusumab lasted.

Participants were allowed to take a dose of an additional medication called zoledronic acid if their doctor thought it would help. Participants could receive this treatment two different times after they completed setrusumab therapy.

The chart below shows the treatments the participants took:



In this summary, we will refer to the different treatment groups as follows:

- 2 mg/kg setrusumab will be called the **low dose** group
- 8 mg/kg setrusumab will be called the **middle dose** group
- 20 mg/kg setrusumab will be called the **high dose** group
- 20 mg/kg setrusumab open label will be called the **high dose open label** group

What were the results of the study?

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

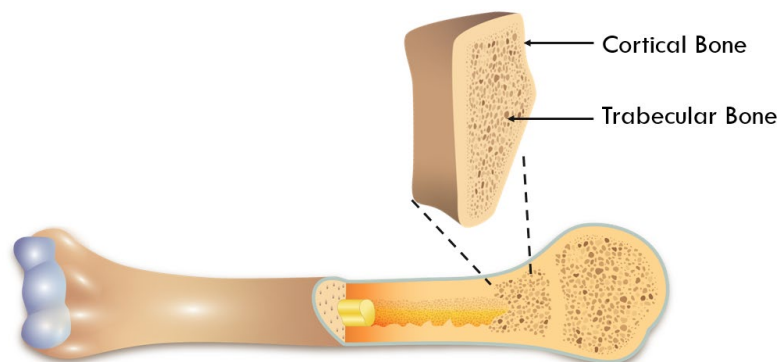
If you have questions about individual results, please contact the doctor or staff at the study site.

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

Did setrusumab improve the health of forearm bones?

To answer this question researchers chose to focus on one of the bones of the forearm (also called the radius). The health of participants' radius was assessed based on the density of the spongy inside part of the bone (also called trabecular bone), the density of the radius as a whole, and a computer estimation of its strength. Measurements were taken before participants received setrusumab and again after taking setrusumab for 12 months to see if participants improved.

The anatomy of a bone is shown in the figure below.



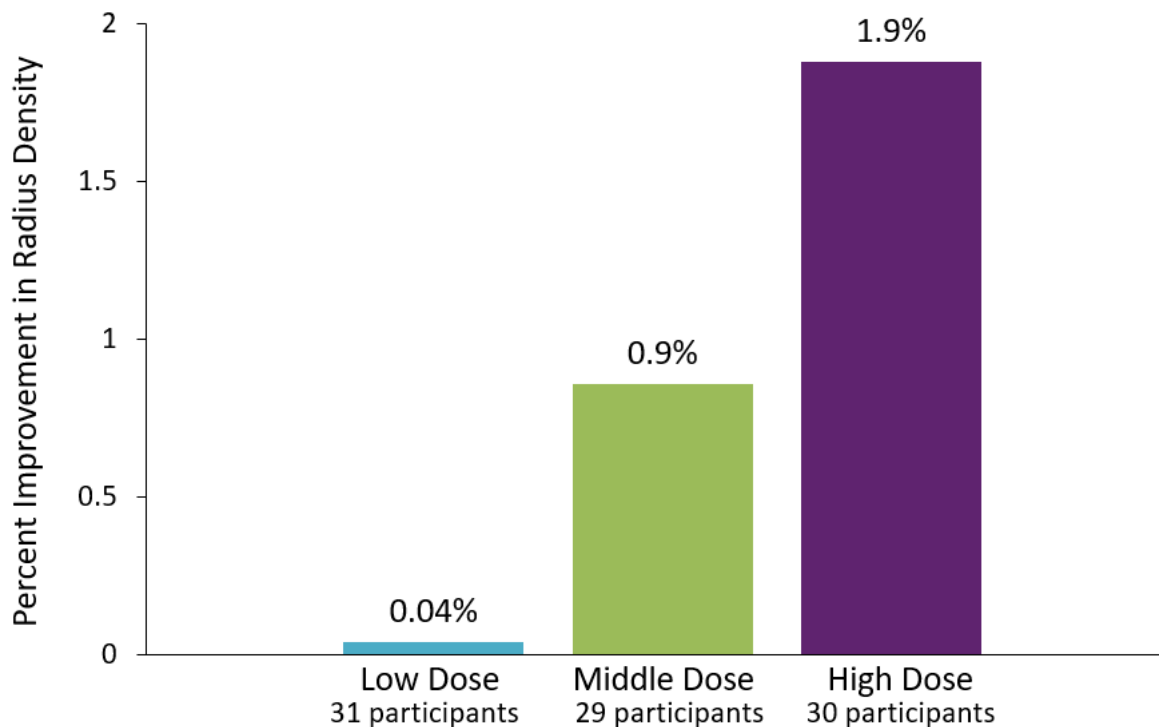
Clinical Study Results

Overall, researchers found that the density of the trabecular bone did not improve in participants after 12 months of setrusumab treatment.

Researchers also looked at the density of the inner (trabecular) and outer (cortical) portions of the radius combined, as shown in the previous figure. Researchers found that the density of the entire radius improved the most after 12 months of high dose therapy. On average, the highest dose group improved by 1.9%, while the middle dose group improved by 0.9%, and the lowest dose group by 0.04%.

The graph below shows these results.

Overall Radius Density After 12 Months of Setrusumab

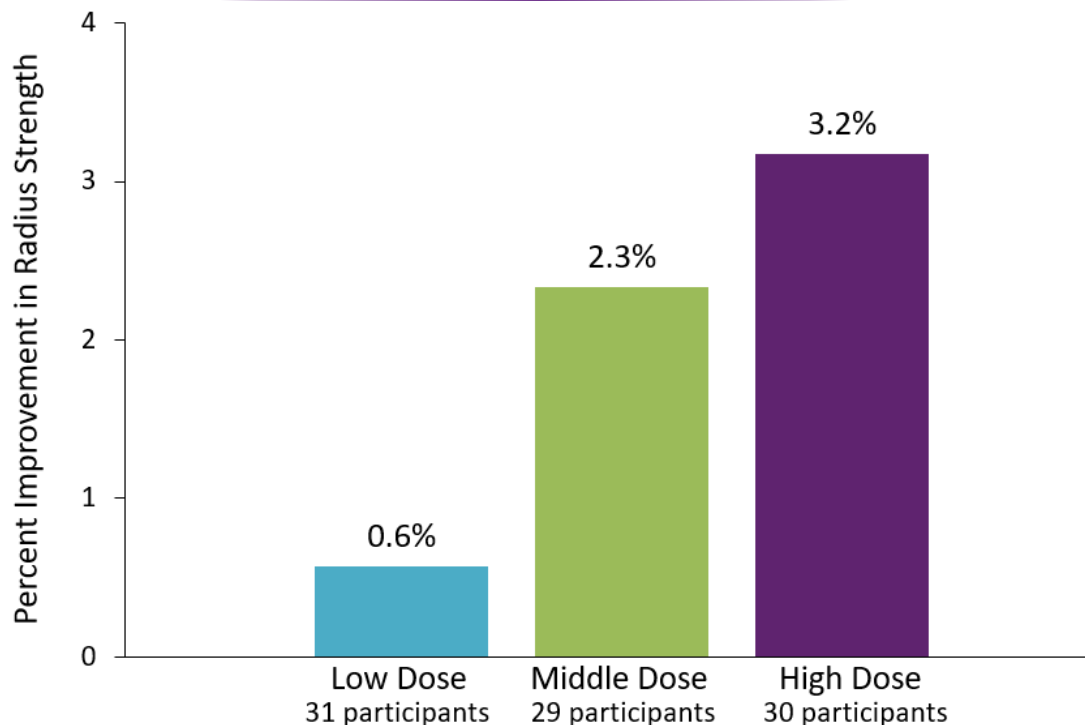


Clinical Study Results

Researchers also looked at how strong a participant's radius was before and after taking setrusumab for 12 months to see if the medicine improved bone strength. To do this, researchers used a computer estimation (also called Finite Element Analysis, or FEA) of the amount of force the bone could withstand before breaking (also called failure load). Improvements in failure load of 3.2% were seen in the highest dose group, followed by 2.3% in the middle dose group, and 0.6% in the lowest dose group.

The graph below shows these results.

Radius Failure Load After 12 Months of Setrusumab



.....

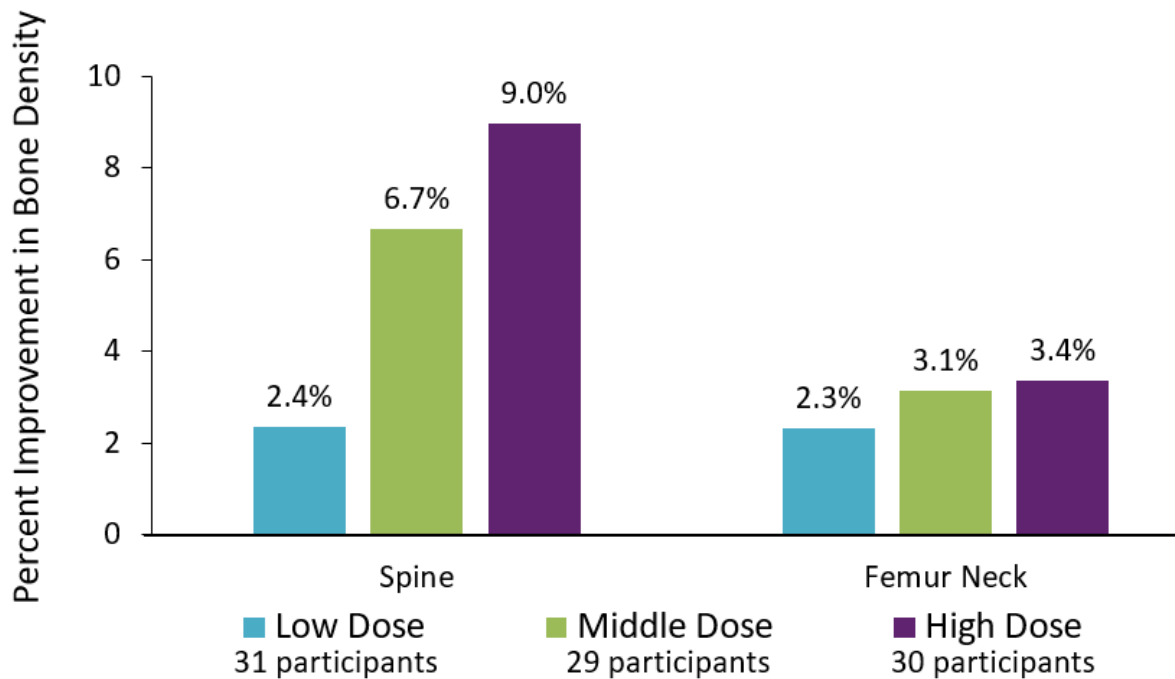
It is important to know that this study was designed to get the most accurate answers to the question of whether setrusumab improves the health of the radius. The results in the next section were not the main question the study was designed to answer, but the researchers believe they may be interesting to people with OI and their caregivers.

Did setrusumab improve the health of other bones?

Researchers looked at the densities of other bones where fractures can occur in participants with OI, including the spine and the top portion of the thigh bone, called the femur neck, to see if they improved after 12 months of setrusumab therapy. In both of these bones, densities increased after 12 months of taking setrusumab, with the most improvement seen in the highest and middle dose groups.

The graph below shows these results.

Spine and Femur Neck Bone Densities After 12 Months of Setrusumab



Overall, the effects on bone density and strength seen in participants who received placebo before switching to 12 months of high dose open label setrusumab treatment were similar to those seen in the high dose setrusumab group.

Researchers also compared the effects of setrusumab treatment in participants with OI Type I with those in participants with OI Types III or IV. Researchers found that the effects of setrusumab on bone density and strength were similar in all OI types examined.

What side effects occurred during the study?

What is a side effect?

A **side effect** is an unwanted or unexpected experience that occurs after taking the study treatment. Side effects may or may not be related to setrusumab, to other drugs taken while in the study, to the participants' medical history, or to any of the tests performed in the study.

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



What is a serious side effect?

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

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

This section is a summary of the side effects that occurred during the study that doctors thought might be related to setrusumab. Side effects were reported from the time setrusumab treatment or placebo first began through the end of the follow-up period.

Four out of the 111 participants who received setrusumab, or 4%, had serious side effects during this study that doctors thought might be related to setrusumab treatment.

These serious side effects included one allergic reaction (also called anaphylaxis), one case of chills and headache, and one case each of high blood pressure in the lungs and headache in a patient who had fluid in the brain. Each of these participants had received the high or high open label doses of setrusumab.

Fifty-four out of 111 participants who received setrusumab, or 49%, had any side effects during this study, including those considered serious and non-serious, that doctors thought might be related to setrusumab treatment.

Infusion site reactions, which include infusion-related reactions, infusion site pain, irritation, swelling, or other local reactions, were reported in 16 out of 111 participants who received setrusumab, or 14%. These reactions were more frequent in participants who received the high or high open label doses of setrusumab, affecting 10 out of 52 participants, or 19%. In comparison, infusion site reactions were reported in 1 out of 20 participants treated with placebo, or 5%. All infusion site reactions were mild or moderate in severity and happened near where the infusion needle was placed.

Clinical Study Results

The table below shows the most common side effects that occurred in at least 10% of participants in any treatment group that doctors thought might be related to setrusumab. Participants had other side effects, but the side effects occurred in fewer participants or were believed to be unrelated to setrusumab.

Most common side effects in this study*

Side Effect	Low Dose (30 participants)	Middle Dose (29 participants)	High Dose (31 participants)	High Dose Open Label (21 participants)	Total Setrusumab (111 participants)	Placebo (20 participants)
Headache	3% (1)	10% (3)	10% (3)	14% (3)	9% (10)	5% (1)
Infusion-related reaction	0	10% (3)	10% (3)	0	5% (6)	0
Nausea	10% (3)	3% (1)	3% (1)	0	5% (5)	10% (2)
Neck pain	10% (3)	0	0	0	3% (3)	0
Dizziness	10% (3)	0	0	0	3% (3)	5% (1)

*Side effects that occurred in participants who received setrusumab during the 12-month treatment period or the 12-month follow-up period, or in participants who received placebo for an average of 5 months are included.

Five participants left the study because of serious or non-serious side effects, including four participants who received setrusumab and one from the placebo group. None of the participants died during this study.



How has this study helped people with OI and researchers?

While this study did not show improvements in the density of the inner portion of the radius of participants, overall, the researchers in this study found that setrusumab increased radius strength and the density of the whole radius, spine, and femur neck in people with OI.

The results from additional studies may be needed to decide whether this treatment improves bone health and is safe. 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 by Ultragenyx is planned for setrusumab in people with OI.

Where can I learn more about this study?

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

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03118570>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005096-27>

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

Official Study Title: A Study in Adult Patients With Type I, III or IV Osteogenesis Imperfecta Treated With BPS804 (ASTEROID)

National Clinical Trial number: NCT03118570

EudraCT number: 2016-005096-27

The phone number for Ultragenyx is (+1) 415 483 8800 and the email is patientadvocacy@ultragenyx.com

The phone number for Mereo BioPharma is (+44) 0333 023 7300 and the email is asteroidstudy@mereobiopharma.com

Thank you!

Your involvement is essential and ensures that the research process moves forward. Thank you for both your participation in this study, throughout the challenges of COVID-19, and for your commitment to research.



Mereo BioPharma is a biopharmaceutical company committed to improving lives of patients with cancer and rare diseases by unlocking the potential of novel targets.

Mereo BioPharma
1 Cavendish Place • London, W1g 0QF UK
+44 333 0237 300
www.mereobiopharma.com



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
+1 415 483 8800
www.ultragenyx.com

©Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2022.

All rights reserved. Please do not copy, reproduce, modify, or create derivative works without the express written permission of Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Forsøgets sponsorer: Mereo BioPharma og Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Behandling der blev undersøgt: Setrusumab (BPS804 eller UX143)

Forsøgets formål: Dette forsøg blev udført for at finde ud af, om setrusumab hjalp mennesker med osteogenesis imperfecta

Protokolnummer: MBPS205

Tak!

Deltagere i kliniske forsøg tilhører et stort fællesskab af mennesker, som deltager i klinisk forskning rundt om i verden. Ved at deltage i dette forsøg hjalp deltagerne forskerne med at lære mere om brugen af **setrusumab** (også kaldet **BPS804** eller **UX143**) til behandling af mennesker med **osteogenesis imperfecta** (også kaldet **OI**).

Tak til de deltagere, som deltog i det kliniske forsøg med setrusumab. Sponsorerne af dette forsøg, Mereo BioPharma, i partnerskab med Ultragenyx, er taknemmelige over for dem, der deltog og mener, at det er vigtigt at dele resultaterne.

Dette dokument, der er rettet mod en bred målgruppe, indeholder en kort oversigt over forsøget. Du kan finde flere oplysninger om dette forsøg på de websteder, der er anført i slutningen af dokumentet.

Hvorfor var forsøget nødvendigt?

Forskere designede dette forsøg for at finde ud af, om en ny behandling, kaldet setrusumab, hjælper mennesker, der har en sjælden genetisk sygdom, kaldet **osteogenesis imperfecta** (også kaldet **OI**).

OI er en sjælden lidelse, der gør, at knoglerne bliver svagere og lettere brækker. Der er mange typer OI med forskellige årsager og symptomer. De fleste tilfælde af OI er type I-IV, som skyldes genetiske ændringer. Generne påvirker, hvordan kroppen fremstiller kollagen, et protein, der hjælper med at styrke knoglerne.

Personer med OI kan opleve hyppigere knoglebrud (også kaldet knogleskørhed), skøre knogler, misdannede knogler, skævheder i rygsøjlen (også kaldet skoliose), smerter, muskelsvaghed, høretab og kortere højde end personer uden OI.

Hvem deltog i dette forsøg?

- Dette forsøg omfattede 112 voksne med OI type I, III eller IV.
- Alle i forsøget var mellem 19 og 74 år, da de blev tilmeldt.
- Forsøget omfattede personer fra Canada, Danmark, Frankrig, Storbritannien og USA.

Hvor længe varede forsøget?

- Forsøget startede i september 2017 og sluttede i november 2020.

Hvilken behandling blev undersøgt?

- Deltagerne modtog setrusumab eller placebo. Det blev givet gradvist i løbet af en time via en kanyle, der blev anlagt i en vene i armen, også kaldet en intravenøs infusion, en gang om måneden i 12 måneder.
- Setrusumab er et fuldt menneske monoklonalt antistof, der muligvis kan forebygge at et protein, kaldet sclerostin, blokerer knoglevækst.
- En placebo ligner en forsøgsbehandling, men indeholder ingen medicin.

Hvad var de vigtigste spørgsmål, som forsøget ønskede at besvare?

- Var setrusumab i stand til at forbedre knoglehelbred i underarmen?
 - Var setrusumab i stand til at forbedre andre knoglers helbred?
 - Hvilke bivirkninger forekom under forsøget?
-

Hvad skete der under forsøget?

Ved starten af dette forsøg var behandlingsgrupperne ”dobbeltblindede”, hvilket betyder, at hverken forskerne eller deltagerne vidste, hvilken behandling deltageren fik (setrusumab eller placebo). Forskerne brugte et computerprogram til tilfældigt at tildele deltagere til setrusumab- eller placebo grupper. Dette var med til at sikre, at behandlingerne blev valgt retfærdigt, og at sammenligningen af resultaterne af behandlingerne var så nøjagtig som muligt.

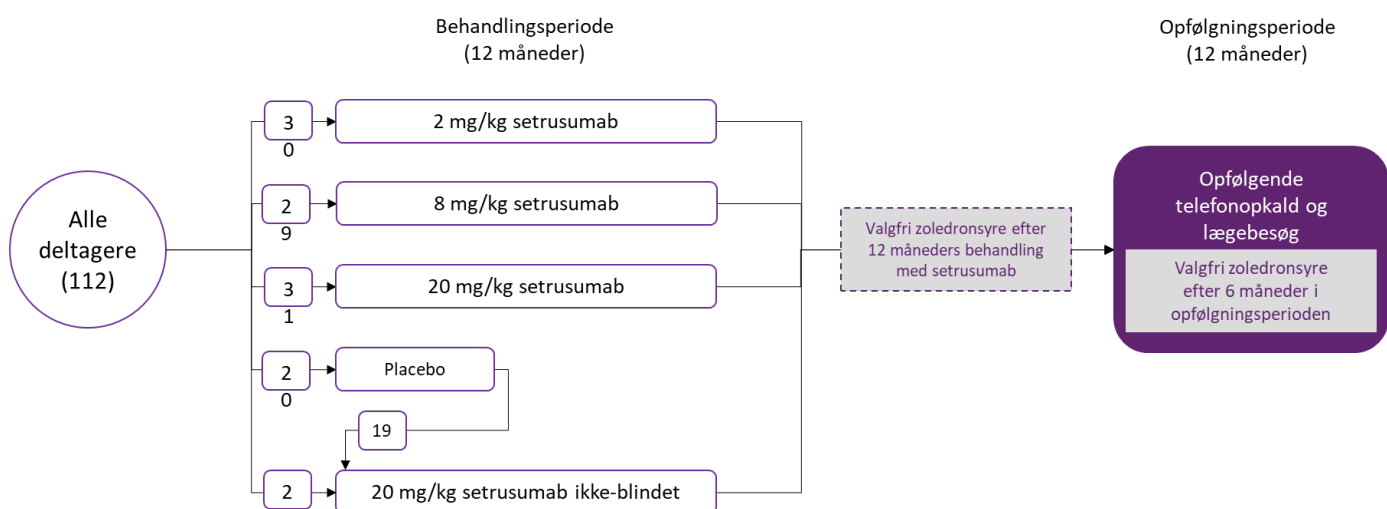
Der var fire behandlingsgrupper. Hver gruppe fik en forskellig dosis setrusumab i 12 måneder, eller placebo. Setrusumab doserne blev målt i milligram pr. kilogram kropsvægt (også betegnet mg/kg). Det betyder, at mængden af setrusumab, som hver enkelt deltager modtog, var baseret på deres kropsvægt.

Efter gennemsnitlig 5 måneder blev deltagerne i placebogruppen overflyttet til ”ikke-blindet” setrusumab i yderligere 12 måneder. ”Ikke-blindet” betyder, at både deltagerne og forskerne vidste, at disse deltagere fik den høje dosis setrusumab. De andre grupper forblev dobbeltblindede, indtil forsøget var slut.

Efter at have taget setrusumab i 12 måneder blev behandlingen stoppet, og deltagerne indgik i en opfølgingsperiode i yderligere 12 måneder. I denne periode fortsatte deltagerne med at have lægebesøg, få udført blodprøver, knoglescanninger og telefonopkald, så forskerne kunne se, hvor længe virkningen af setrusumab varede.

Deltagerne fik lov til at tage en dosis af et yderligere lægemiddel kaldet zoledronsyre, hvis deres læge mente, at det ville hjælpe. Deltagerne kunne modtage denne behandling to forskellige gange, efter de havde fuldført behandling med setrusumab.

Nedenstående skema viser de behandlinger, deltagerne modtog:



I denne oversigt henviser vi til de forskellige behandlingsgrupper på følgende måde:

- 2 mg/kg setrusumab kaldes **lavdosis**-gruppen
- 8 mg/kg setrusumab kaldes **middeldosis**-gruppen
- 20 mg/kg setrusumab kaldes **højdosis**-gruppen
- 20 mg/kg setrusumab ikke-blindet kaldes **højdosis ikke-blindet**-gruppen

Hvad var resultaterne af forsøget?

Dette er en oversigt over de vigtigste resultater fra forsøget. De individuelle resultater for hver enkelt deltager kan være forskellige og er ikke med i denne sammenfatning.

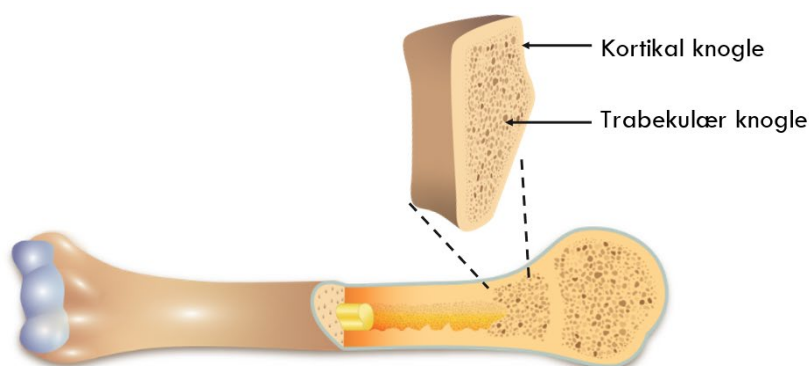
Hvis du har spørgsmål om individuelle resultater, bedes du kontakte lægen eller personalet på forsøgscentret.

Resultaterne fra flere forsøg er nødvendige for at afgøre, hvilke behandlinger der virker bedst og er de sikreste. Andre forsøg kan give nye oplysninger eller forskellige resultater. Tal altid med en læge, før du foretager nogen behandlingsændringer.

Forbedrede setrusumab knoglesundheden i underarmene?

For at besvare dette spørgsmål valgte forskere at fokusere på en af underarmens knogler (også kaldet radius). Helbredstilstanden af deltageres radius blev vurderet på grundlag af tætheden i den svampede indvendige del af knoglen (også kaldet trabekulær knogle), tætheden af radius som helhed, og en computerestimering af dens styrke. Der blev udført målinger, før deltagerne fik setrusumab, og igen efter de havde taget setrusumab i 12 måneder for at se, om deltagerne oplevede bedring.

Figuren nedenfor viser anatomien af en knogle.



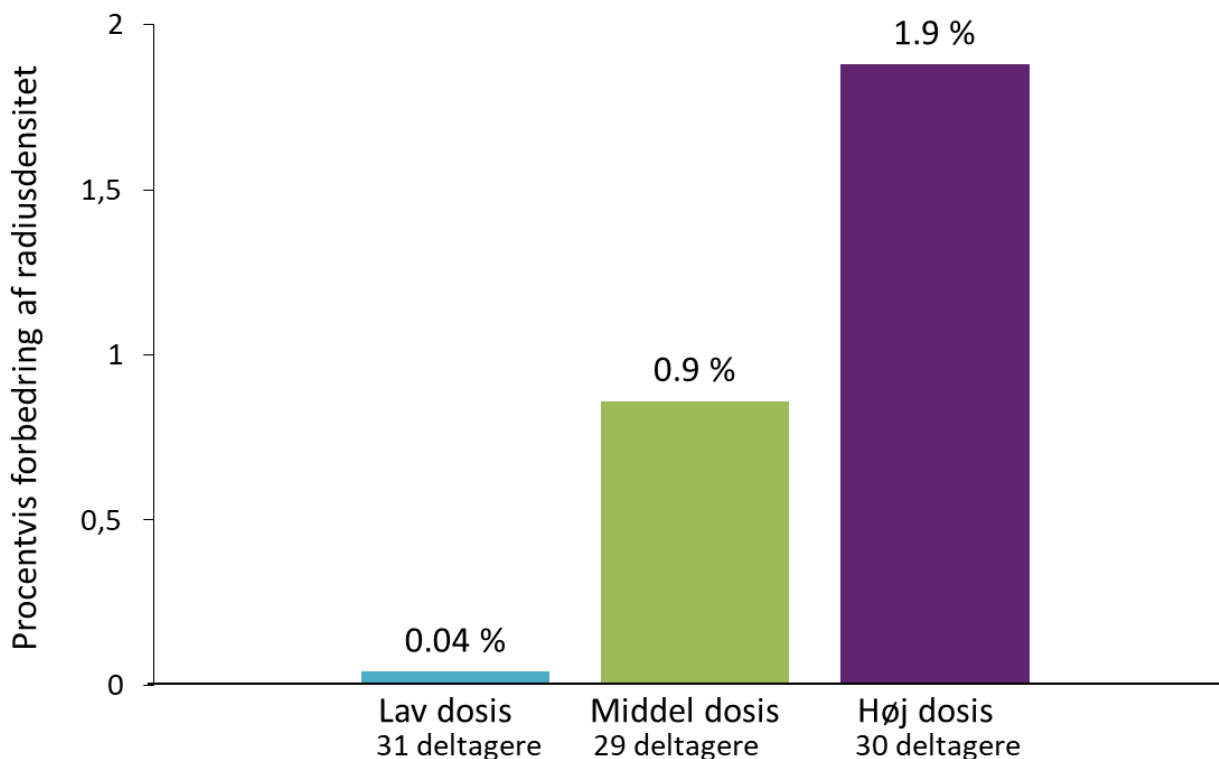
Resultater af klinisk forsøg

Overordnet set fandt forskere, at tætheden af trabekulær knogle ikke blev forbedret hos deltagere efter 12 måneders behandling med setrusumab.

Forskerne så også på densiteten af de indre (trabekulære) og ydre (kortikale) dele af radius i kombination, som vist i den foregående figur. Forskerne fandt, at tætheden af radius som helhed forbedredes mest efter 12 måneders højdosisbehandling. I gennemsnit forbedredes højdosis-gruppen med 1,9 %, mens middeldosis-gruppen forbedredes med 0,9 % og lavdosisgruppen med 0,04 %.

Grafen nedenfor viser disse resultater.

Samlet radiustæthed efter 12 måneder med setrusumab

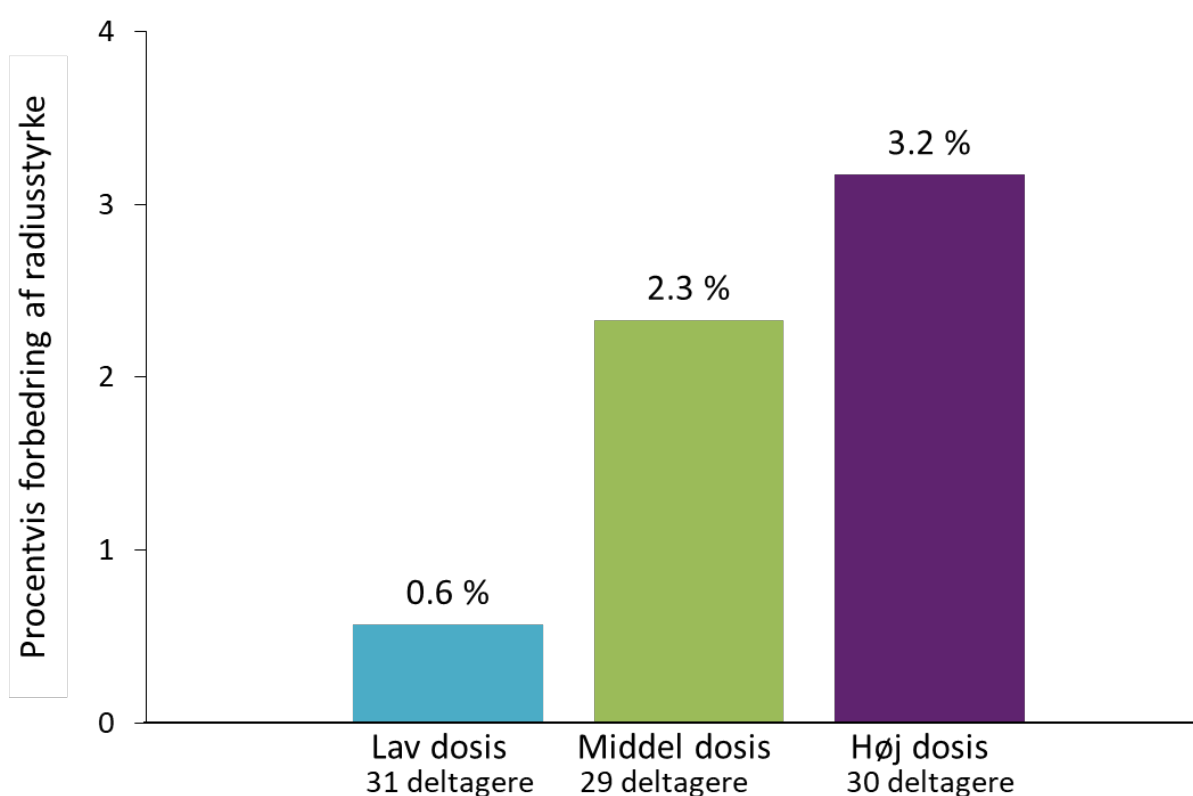


Resultater af klinisk forsøg

Forskerne undersøgte også, hvor stærk en deltagers radius var, før og efter de havde fået setrusumab i 12 måneder, for at se, om lægemidlet forbedrede knoglestyrken. For at gøre dette brugte forskerne en computerestimering (også kaldet Finite Element Analysis eller FEA) af den kraft, som knoglen kunne modstå, før den brækkede (også kaldet fejlbelastning). Der sås forbedringer i fejlbelastning på 3,2 % i gruppen med den højeste dosis, efterfulgt af 2,3 % i middeldosis-gruppen og 0,6 % i gruppen med den laveste dosis.

Grafen nedenfor viser disse resultater.

Radius fejlbelastning efter 12 måneder med setrusumab



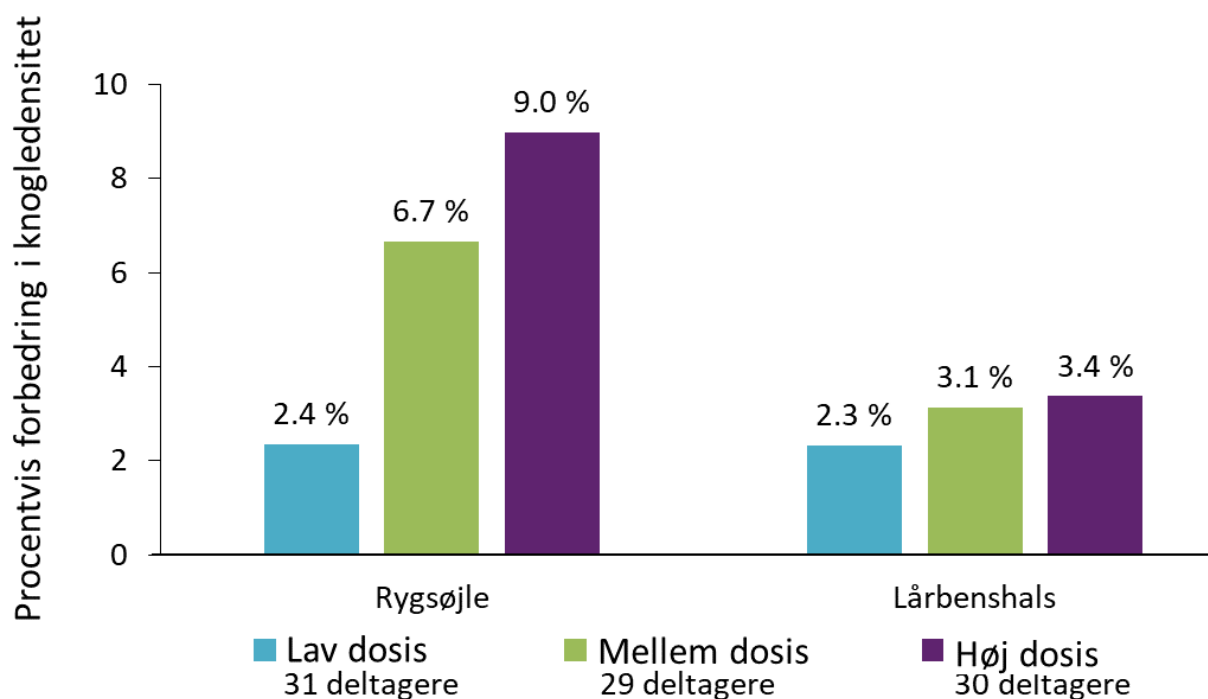
Det er vigtigt at vide, at dette forsøg var designet til at få de mest nøjagtige svar på spørgsmålet om, hvorvidt setrusumab forbedrer knoglehelbred i radius. Resultaterne i det næste afsnit var ikke det primære spørgsmål, som forsøget var designet til at besvare, men forskerne mener, at de kan være af interesse for personer med OI og deres omsorgsgivere.

Var setrusumab i stand til at forbedre andre knoglers helbred?

Forskerne undersøgte tætheden af andre knogler, hvor der kan forekomme frakturer hos deltagere med OI, herunder rygsøjlen og den øverste del af lårbenet, kaldet lårbenshalsen, for at se, om de forbedredes efter 12 måneders behandling med setrusumab. I begge disse knogler var tætheden øget efter 12 måneders behandling med setrusumab. Den største forbedring fandtes i grupperne med højdosis og middeldosis.

Grafen nedenfor viser disse resultater.

Knogletæthed i rygsøjle og lårbenshals efter 12 måneder med setrusumab



Samlet set, var virkningerne på knogletæthed og styrke hos deltagere, som fik placebo, før de skiftede til 12 måneders behandling med højdosis ikke-blindet setrusumab, de samme som dem, der blev set i gruppen med højdosis setrusumab.

Forskerne sammenlignede også virkningerne af behandling med setrusumab hos deltagere, som havde med OI type I, med virkningerne hos deltagere, som havde OI type III eller IV. Forskerne fandt, at virkningen af setrusumab på knogletæthed og styrke var den samme hos alle de OI-typer, der blev undersøgt.

Hvilke bivirkninger opstod under forsøget?

Hvad er en bivirkning?

En **bivirkning** er en uønsket eller uventet hændelse, der opstår efter indtagelse af forsøgsbehandlingen. Det er ikke sikkert, at bivirkninger er relateret til setrusumab, til andre lægemidler, der tages under forsøget, til deltagernes sygehistorie eller til nogen af de tests, der udføres i forsøget.

Der er behov for meget forskning for at vide, om en behandling forårsager en bivirkning.



Hvad er en alvorlig bivirkning?

En bivirkning er **alvorlig**, når den:

- Betragtes af en læge som værende medicinsk vigtig
- Kræver hospitalsbehandling
- Forårsager en medfødt misdannelse eller invaliditet
- Er livstruende
- Forårsager død

Dette afsnit er en oversigt over de bivirkninger, der forekom under forsøget, og som lægerne mente kunne være relateret til setrusumab. Der blev rapporteret bivirkninger fra det tidspunkt, hvor behandling med setrusumab eller placebo først begyndte og indtil afslutningen af opfølgingsperioden.

I løbet af dette forsøg havde fire ud af de 111 deltagere, eller 4 %, som fik setrusumab, alvorlige bivirkninger, som lægerne mente kunne være relateret til behandling med setrusumab.

Disse alvorlige bivirkninger inkluderede én allergisk reaktion (også kaldet anafylaksi), ét tilfælde af kulderystelser og hovedpine og ét tilfælde af højt blodtryk i lungerne og hovedpine hos en patient, som havde væske i hjernen. Hver af disse deltagere havde modtaget de høje eller høje ikke-blindede doser af setrusumab.

Fireoghalvtreds ud af de 111 deltagere, eller 49 %, som fik setrusumab, oplevede bivirkninger under forsøget. Dette omfatter både alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger, som lægerne mente kunne være relateret til behandling med setrusumab.

Reaktioner på infusionsstedet, hvilket omfatter infusionsrelaterede reaktioner, smerter på infusionsstedet, irritation, hævelse eller andre lokale reaktioner, blev rapporteret hos 16 ud af 111 deltagere, som fik setrusumab, eller 14 %. Disse reaktioner fandtes hyppigere hos deltagere, som fik de høje eller høje ikke-blindede doser af setrusumab, hvilket påvirkede 10 ud af 52 deltagere, eller 19 %.

Til sammenligning blev reaktioner på infusionsstedet rapporteret hos 1 ud af 20

Resultater af klinisk forsøg

deltagere, som fik behandling med placebo, eller 5 %. Alle reaktioner på infusionsstedet var milde eller moderate i sværhedsgrad og forekom tæt på det sted, hvor infusionsnålen blev placeret.

Nedenstående tabel viser de mest almindelige bivirkninger, der forekom hos mindst 10 % af deltagerne i hver behandlingsgruppe, og som lægerne mente kunne være relateret til setrusumab. Deltagere oplevede andre bivirkninger, men disse bivirkninger opstod hos færre deltagere, eller menes ikke at være relateret til setrusumab.

De mest almindelige bivirkninger i dette forsøg*

Bivirkning	Lav dosis (30 deltagere)	Middel dosis (29 deltagere)	Høj dosis (31 deltagere)	Høj dosis ikke-blindet (21 deltagere)	Sammenlagt setrusumab (111 deltagere)	Placebo (20 deltagere)
Hovedpine	3 % (1)	10 % (3)	10 % (3)	14 % (3)	9 % (10)	5 % (1)
Infusionsrelateret reaktion	0	10 % (3)	10 % (3)	0	5 % (6)	0
Kvalme	10 % (3)	3 % (1)	3 % (1)	0	5 % (5)	10 % (2)
Nakkesmerter	10 % (3)	0	0	0	3 % (3)	0
Svimmelhed	10 % (3)	0	0	0	3 % (3)	5 % (1)

*Bivirkninger, der forekom hos deltagere, som fik setrusumab, i løbet af behandlingsperioden på 12 måneder eller i opfølgingsperioden på 12 måneder, eller hos deltagere, som fik placebo i gennemsnitligt 5 måneder, er inkluderet.

Fem deltagere forlod forsøget på grund af alvorlige eller ikke-alvorlige bivirkninger, herunder fire deltagere, som fik setrusumab og en fra placebogruppen. Ingen af deltagerne døde under dette forsøg.

.....

Hvordan har dette forsøg hjulpet mennesker med OI og forskere?

Selvom dette forsøg ikke viste forbedringer i tætheden af den indre del af deltagernes radius, fandt forskerne i dette forsøg, at setrusumab samlet set øgede styrken af radius og tætheden af hele radius, ryggraden og lårbenshalsen hos personer med OI.

Resultaterne fra yderligere forsøg kan være nødvendige for at afgøre, om denne behandling forbedrer knoglehelbred og er sikker. Resultaterne, der præsenteres her, er fra et enkelt forsøg. Andre forsøg kan give nye oplysninger eller forskellige resultater. Tal altid med en læge, før du foretager nogen behandlingsændringer.

Ultragenyx har planlagt yderligere klinisk forskning med setrusumab hos mennesker, som har OI.

Hvor kan jeg få mere at vide om dette forsøg?

Du kan finde flere oplysninger om dette forsøg på de websteder, der er anført nedenfor. En komplet rapport over forsøgets resultater er tilgængelig på disse websteder:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03118570>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005096-27>

Hvis du har spørgsmål om resultaterne, bedes du drøfte dem med lægen eller personalet på forsøgscentret.

Officiel forsøgstitel: Et forsøg hos voksne patienter med type I, III eller IV osteogenesis imperfecta, som behandles med BPS804 (ASTEROID)

Nationalt klinisk forsøgsnummer: NCT03118570

EudraCT-nummer: 2016-005096-

27

Telefonnummeret til Ultragenyx er (+1) 415 483 8800, og deres e-mail er patientadvocacy@ultragenyx.com

Telefonnummeret til Mereo BioPharma er (+44) 0333 023 7300, og deres e-mail er asteroidstudy@mereobiopharma.com

Tak!

Din deltagelse er afgørende og sikrer, at forskningsprocessen skrider fremad. Tak for både din deltagelse i dette forsøg, under alle udfordringerne forbundet med COVID-19, og for dit engagement i forskning.



Mereo BioPharma er en biofarmaceutisk virksomhed, der er engageret i at forbedre livet for patienter med kræft og sjældne sygdomme ved at åbne op for potentialet ved nye mål.

Mereo BioPharma
1 Cavendish Place • London, W1g 0QF Storbritannien
+44 333 0237 300
www.mereobiopharma.com



Ultragenyx er en biofarmaceutisk virksomhed, der er engageret i at bringe patienterne lægemidler til behandling af sjældne og ultra-sjældne sygdomme, med fokus på alvorlige, invaliderende, arvelige sygdomme.

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

©Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2022.

Alle rettigheder forbeholdes. Undlad at kopiere, reproducere, ændre eller skabe afledte værker uden udtrykkelig skriftlig tilladelse fra Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Promoteurs de l'étude : Mereo BioPharma et Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Traitement à l'étude : Sétrusumab (BPS804 ou UX143)

Objectif de l'étude : Cette étude a été réalisée afin de déterminer si le sétrusumab a aidé les personnes atteintes d'ostéogenèse imparfaite

Numéro du protocole : MBPS205

Merci !

Les patients aux études cliniques appartiennent à une vaste communauté de personnes qui prennent part à la recherche clinique dans le monde. Grâce à leur participation à cette étude, les patients ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur l'utilisation du **sétrusumab** (également appelé **BPS804** ou **UX143** dans le traitement des personnes atteintes d'**ostéogenèse imparfaite** (également appelée **OI**).

Merci aux patients qui ont pris part à l'étude clinique sur le sétrusumab. Les promoteurs de cette étude, Mereo BioPharma en partenariat avec Ultragenyx, leur en sont reconnaissants, et croient qu'il est important de partager les résultats.

Ce document fournit un bref résumé de cette étude pour le grand public. Vous trouverez de plus amples informations sur cette étude sur les sites Web indiqués à la fin du document.

Pourquoi cette étude était-elle nécessaire ?

Les chercheurs ont conçu cette étude afin de savoir si un nouveau traitement, le sétrusumab, pourrait aider les personnes atteintes d'une maladie génétique rare appelée **ostéogenèse imparfaite** (également appelée **OI**).

L'OI est une maladie rare qui provoque une fragilisation des os qui se brisent facilement. Il existe de nombreux types d'OI dont les causes et symptômes sont différents. La plupart des cas d'OI sont de types I à IV, provoqués par des modifications génétiques. Ces gènes modifiés affectent la manière dont l'organisme fabrique le collagène, une protéine qui aide à renforcer les os.

Les personnes atteintes d'OI peuvent présenter des fractures osseuses (ce que l'on appelle également des os cassants), une fragilité osseuse, des déformations osseuses, une déviation de la colonne vertébrale (également appelées scoliose), des douleurs,

une faiblesse musculaire, une perte auditive et une plus petite taille de façon plus fréquente que les personnes non atteintes d'OI.

Qui faisait partie de cette étude ?

- Cette étude incluait 112 adultes atteints d'OI de type I, III ou IV.
- Tous les patients de l'étude étaient âgés de 19 à 74 ans au moment de leur inclusion.
- L'étude incluait des patients au Canada, au Danemark, en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis.

Combien de temps a duré cette étude ?

- L'étude a débuté en septembre 2017 et s'est terminée en novembre 2020.

Quel traitement a été étudié ?

- Les patients ont reçu du sétrusumab ou un placebo, lentement, pendant une heure, à l'aide d'une aiguille introduite dans une veine du bras, également appelée perfusion intraveineuse (IV), une fois par mois pendant 12 mois.
- Le sétrusumab est un anticorps monoclonal entièrement humain permettant d'empêcher une protéine appelée sclérostine de bloquer la croissance osseuse.
- Un placebo ressemble au traitement étudié, mais ne contient pas de médicament.

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

- Le sétrusumab a-t-il amélioré la force/solidité des os des avant-bras ?
- Le sétrusumab a-t-il amélioré la force/solidité des autres os ?
- Quels effets secondaires sont survenus au cours de l'étude ?

.....

Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Au début de cette étude, les groupes traités étaient en « double aveugle », ce qui signifie que ni les chercheurs ni les patients ne savaient quel traitement recevait le patient (sétrusumab ou placebo). Les chercheurs ont utilisé un programme informatique pour répartir de manière aléatoire les patients dans les groupes sétrusumab ou placebo. Ceci a permis de s'assurer que les traitements étaient choisis de manière équitable et que la comparaison des résultats des traitements était aussi précise que possible.

Il y avait quatre groupes de traitement. Chaque groupe a reçu une dose différente de sétrusumab pendant 12 mois, ou le placebo. Les doses de sétrusumab étaient mesurées en milligrammes par kilogramme de poids corporel (également appelé mg/kg). Cela signifie que la quantité de sétrusumab reçue par chaque patient dépendait de son poids corporel.

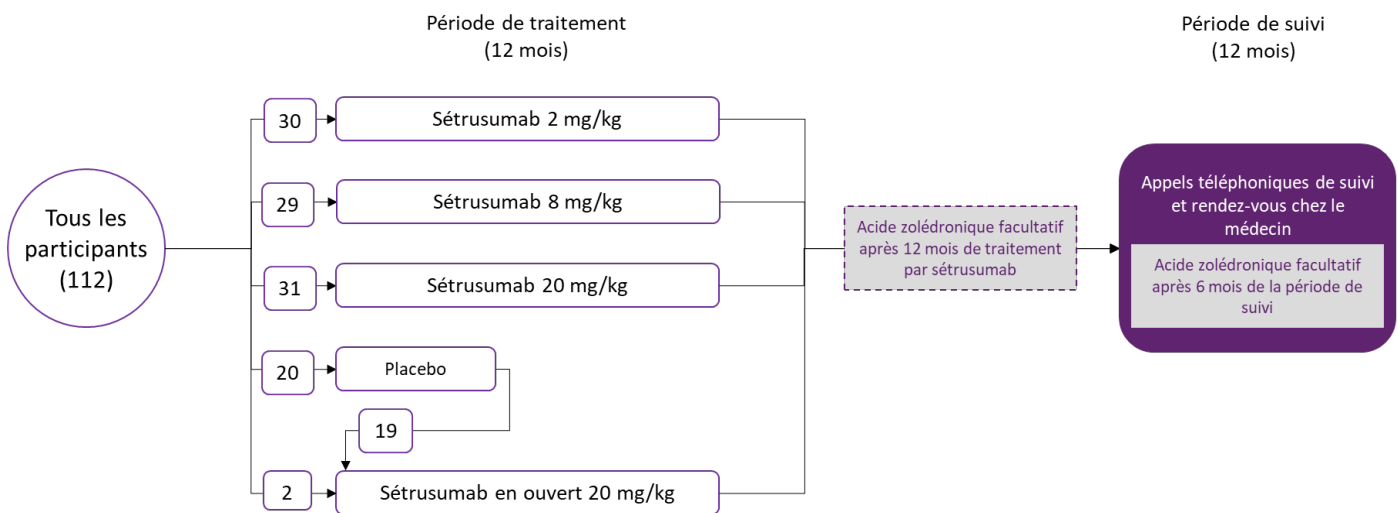
Après une moyenne de 5 mois, les patients du groupe placebo sont passés au sétrusumab en « ouvert » pendant 12 mois supplémentaires. « En ouvert » signifie que les patients et les chercheurs savaient que ces patients recevaient la dose élevée de sétrusumab. Les autres groupes sont restés en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude.

Après avoir reçu le sétrusumab pendant 12 mois, le traitement a été arrêté, et les patients sont entrés dans une période de suivi de 12 mois supplémentaires. Au cours de cette période, les patients ont continué à avoir des rendez-vous chez le médecin, des analyses de sang, des scintigraphies osseuses et à recevoir des appels téléphoniques afin que les chercheurs puissent déterminer la durée des effets du sétrusumab.

Les patients étaient autorisés à prendre une dose d'un médicament supplémentaire appelé acide zolédronique si leur médecin estimait que cela pourrait aider. Les patients pouvaient recevoir ce traitement à deux reprises après avoir terminé le traitement par sétrusumab.

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

Résultats de l'étude clinique



Dans ce résumé, nous ferons référence aux différents groupes de traitement comme suit :

- 2 mg/kg de sétrusumab sera appelé le groupe à **faible dose**
- 8 mg/kg de sétrusumab sera appelé le groupe à **dose intermédiaire**
- 20 mg/kg de sétrusumab sera appelé le groupe à **dose élevée**
- 20 mg/kg de sétrusumab en ouvert sera appelé le groupe à **dose élevée en ouvert**

Quels ont été les résultats de l'étude ?

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

Si vous avez des questions sur les résultats individuels, veuillez consulter le médecin ou le personnel du site de l'étude.

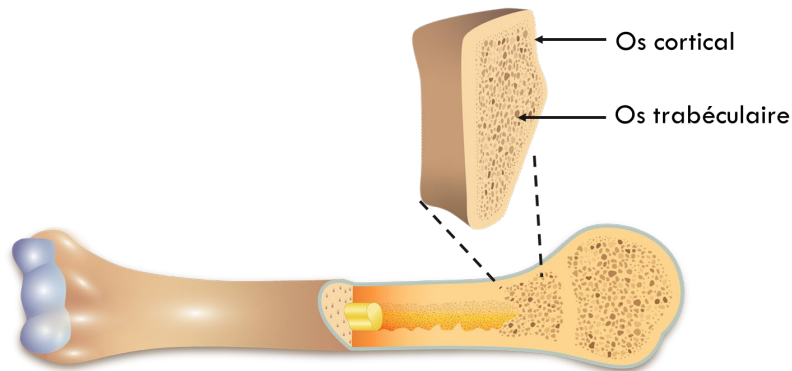
Les résultats de plusieurs études sont nécessaires afin de décider des traitements les plus efficaces et les plus sûrs. D'autres études peuvent fournir de nouvelles informations ou des résultats différents. Consultez toujours votre médecin avant de modifier votre traitement.

Le sétrusumab a-t-il amélioré la santé des os des avant-bras ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont choisi de se concentrer sur l'un des os de l'avant-bras (également appelé le radius). La force/solidité du radius des patients

a été évaluée en fonction de la densité de la partie spongieuse interne de l'os (également appelée l'os trabéculaire), de la densité du radius dans son ensemble et d'une estimation informatique de sa résistance. Les mesures ont été prises avant que les patients ne reçoivent le sétrusumab puis de nouveau après avoir pris le sétrusumab pendant 12 mois, afin de voir si l'état des patients s'était amélioré.

L'anatomie d'un os est illustrée dans la figure ci-dessous.

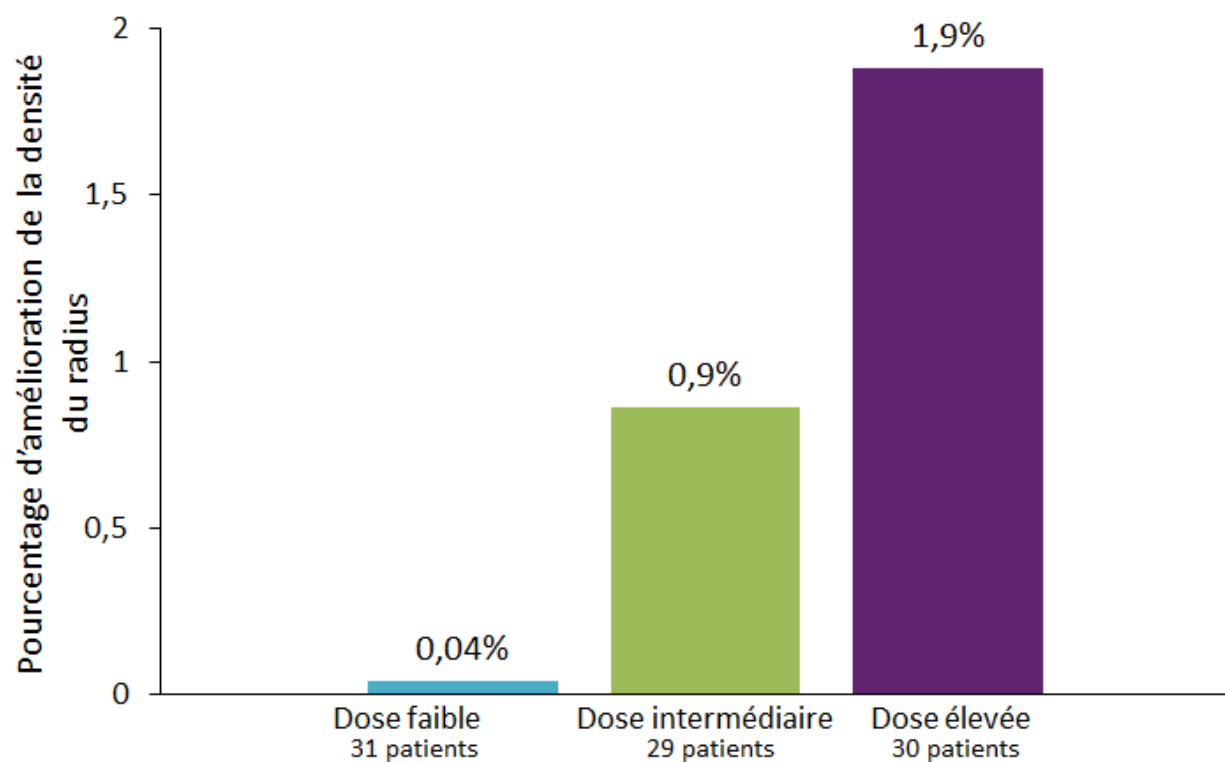


Dans l'ensemble, les chercheurs ont constaté que la densité de l'os trabéculaire ne s'était pas améliorée chez les patients après 12 mois de traitement par sétrusumab.

Les chercheurs ont également examiné la densité combinée des parties interne (trabéculaire) et externe (corticale) du radius, comme illustré dans la figure précédente. Les chercheurs ont constaté que la densité de l'ensemble du radius s'était le plus souvent améliorée après 12 mois de traitement à dose élevée. En moyenne, le groupe recevant la dose la plus élevée, s'est amélioré de 1,9 %, tandis que le groupe recevant la dose intermédiaire s'est amélioré de 0,9 % et le groupe recevant la dose la plus faible s'est amélioré de 0,04 %.

Le graphique ci-dessous illustre ces résultats.

Densité globale du radius après 12 mois de sétrusumab

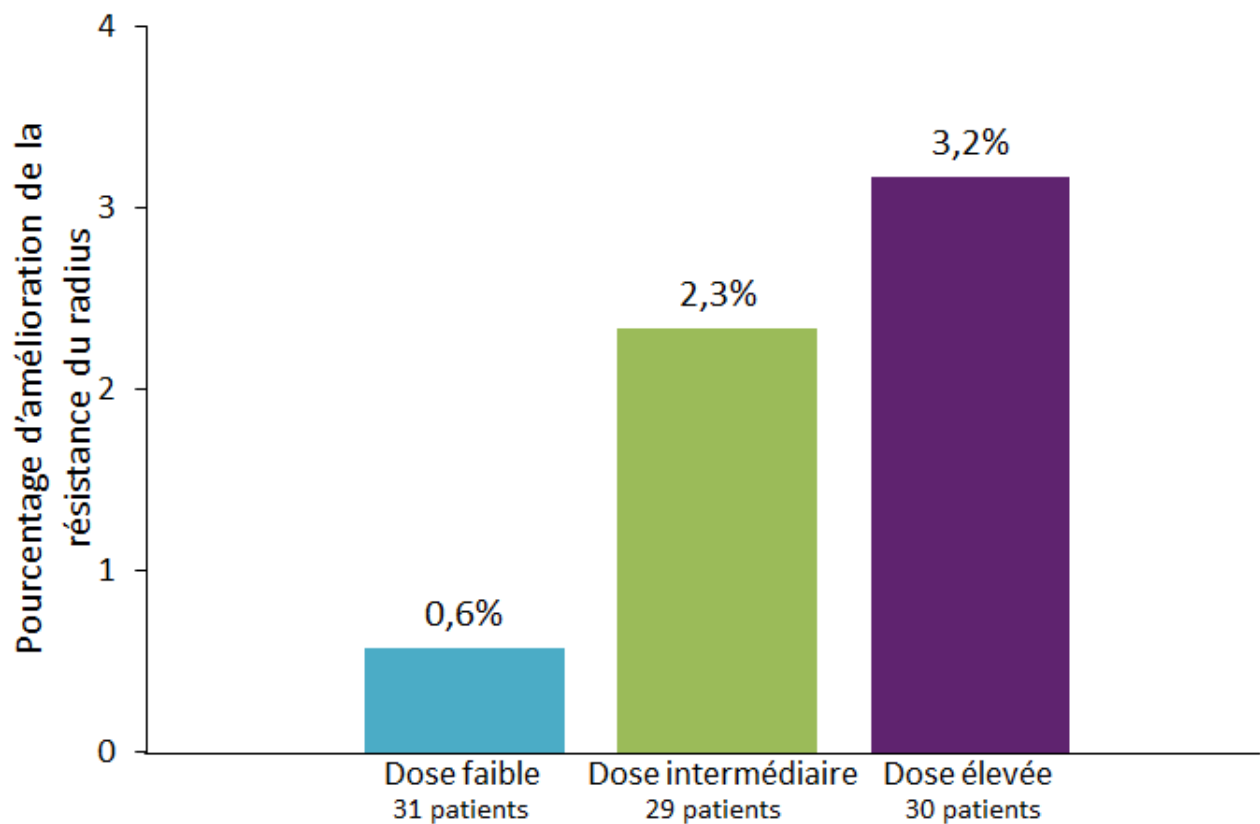


Résultats de l'étude clinique

Les chercheurs ont également examiné la solidité du radius d'un patient avant et après la prise de sétrusumab pendant 12 mois afin de voir si le médicament améliorait la solidité osseuse. Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé une estimation informatique (également appelée analyse par éléments finis, ou AEF) de la quantité de force que l'os pouvait supporter avant de se casser (également appelée charge de rupture). Des améliorations de 3,2 % de la charge de rupture ont été observées dans le groupe recevant la dose la plus élevée, suivies par des améliorations de 2,3 % dans le groupe recevant la dose intermédiaire et de 0,6 % dans le groupe recevant la dose la plus faible.

Le graphique ci-dessous illustre ces résultats.

Charge de rupture du radius après 12 mois de traitement par sétrusumab



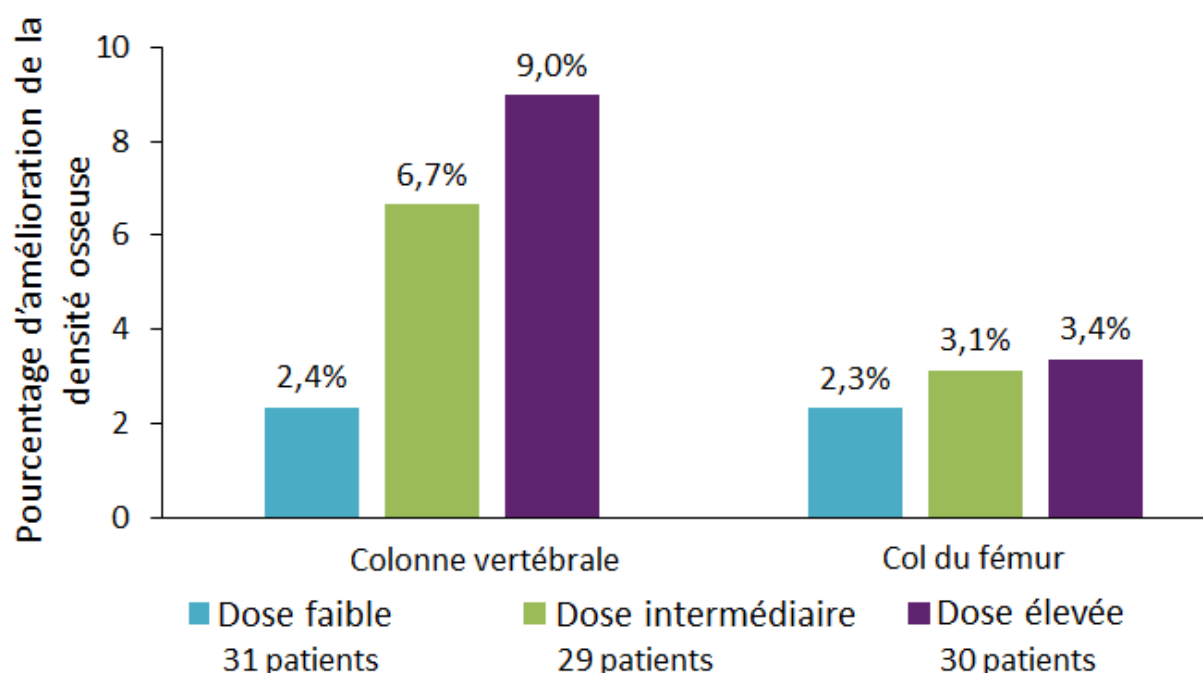
Il est important de savoir que cette étude a été conçue pour obtenir les réponses les plus précises à la question de savoir si le sétrusumab améliore ou non la force/solidité du radius. Les résultats présentés dans la section suivante ne constituent pas la principale question à laquelle l'étude devait répondre, mais les chercheurs estiment qu'ils pourraient être intéressants pour les personnes atteintes d'OI et leurs soignants.

Le sétrusumab a-t-il amélioré la santé des autres os ?

Les chercheurs ont examiné les densités des autres os sur lesquels des fractures peuvent survenir chez des patients atteints d'OI, notamment la colonne vertébrale et la partie supérieure de l'os de la cuisse, appelé col du fémur, afin de voir si elles s'amélioreraient après 12 mois de traitement par sétrusumab. Dans ces deux os, la densité augmentait après 12 mois de prise de sétrusumab, l'amélioration la plus importante a été observée dans les groupes recevant la dose la plus élevée et la dose intermédiaire.

Le graphique ci-dessous illustre ces résultats.

Densités osseuses de la colonne vertébrale et du col du fémur après 12 mois de sétrusumab



Dans l'ensemble, les effets sur la densité et la solidité osseuses observés chez les patients ayant reçu le placebo avant de passer à 12 mois de traitement par sétrusumab à dose élevée en ouvert, étaient similaires à ceux observés dans le bras du sétrusumab à dose élevée.

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

Qu'est-ce qu'un effet secondaire ?

Un **effet secondaire** est un effet indésirable ou inattendu qui survient après avoir pris le traitement de l'étude. Les effets secondaires peuvent être liés ou non au sétrusumab, à d'autres médicaments pris au cours de l'étude, aux antécédents médicaux des patients ou à l'un des examens effectués pendant l'étude.

De nombreuses recherches sont nécessaires pour savoir si un traitement peut provoquer un effet secondaire.



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

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

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

Cette section est un résumé des effets secondaires survenus au cours de l'étude et dont les médecins ont estimé pouvoir être liés au sétrusumab. Des effets secondaires ont été rapportés à partir du début du traitement par sétrusumab ou par placebo jusqu'à la fin de la période de suivi.

Quatre des 111 patients ayant reçu le sétrusumab, soit 4 %, ont présenté, au cours de cette étude, des effets secondaires graves que les médecins ont estimé être liés au traitement par sétrusumab.

Ces effets secondaires graves comprenaient une réaction allergique (également appelée anaphylaxie), un cas de frissons et de maux de tête, et un cas d'hypertension artérielle dans les poumons avec des maux de tête chez un patient qui avait du liquide dans le cerveau. Chacun de ces patients avait reçu des doses élevées ou élevées en ouvert de sétrusumab.

Cinquante-quatre des 111 patients ayant reçu le sétrusumab, soit 49 %, ont présenté des effets secondaires au cours de cette étude, comprenant des effets secondaires considérés comme graves et non graves, que les médecins ont estimé potentiellement liés au traitement par sétrusumab.

Des réactions au site de la perfusion, dont des réactions liées à la perfusion, des douleurs au site de perfusion, une irritation, un gonflement ou d'autres réactions locales, ont été rapportées chez 16 des 111 patients ayant reçu du sétrusumab, soit 14 %. Ces réactions étaient plus fréquentes chez les patients ayant reçu des doses élevées ou élevées en ouvert de sétrusumab, touchant 10 patients sur 52, soit 19 %.

Résultats de l'étude clinique

En comparaison, des réactions au site de la perfusion ont été rapportées chez 1 patient sur 20 traités par placebo, soit 5 %. Toutes les réactions au site de perfusion, étaient de gravité légère ou modérée et se sont produites près de l'endroit où l'aiguille de perfusion a été insérée.

Le tableau ci-dessous présente les effets secondaires les plus fréquents survenus chez au moins 10 % des patients dans n'importe quel groupe de traitement et que les médecins pensaient être liés au sétrusumab. Les patients ont présenté d'autres effets secondaires, mais les effets secondaires sont survenus chez moins de patients ou n'ont pas été considérés comme liés au sétrusumab.

Effets secondaires les plus fréquents

Effet secondaire	Dose faible	Dose intermédiaire	Dose élevée	Dose élevée en ouvert	Sétrusumab total	Placebo
	(30 patients)	(29 patients)	(31 patients)	(21 patients)	(111 patients)	(20 patients)
Maux de tête	3 % (1)	10 % (3)	10 % (3)	14 % (3)	9 % (10)	5 % (1)
Réaction liée à la perfusion	0	10 % (3)	10 % (3)	0	5 % (6)	0
Nausées	10 % (3)	3 % (1)	3 % (1)	0	5 % (5)	10 % (2)
Douleurs au cou	10 % (3)	0	0	0	3 % (3)	0
Étourdissement	10 % (3)	0	0	0	3 % (3)	5 % (1)

*Sont inclus les effets secondaires survenus chez les patients ayant reçu le sétrusumab pendant la période de traitement de 12 mois ou la période de suivi de 12 mois, ou chez les patients ayant reçu le placebo pendant une moyenne de 5 mois.

Cinq patients ont quitté l'étude en raison d'effets secondaires graves ou non graves, dont quatre patients ayant reçu le sétrusumab et un patient du groupe placebo. Aucun des patients n'est décédé au cours de cette étude.

Comment cette étude a-t-elle aidé les personnes atteintes

Bien que cette étude n'ait pas montré d'amélioration de la densité de la partie interne du radius des patients, les chercheurs de cette étude ont constaté que le sétrusumab augmentait la résistance du radius ainsi que la densité de l'ensemble du radius, de la colonne vertébrale et du col du fémur chez les personnes atteintes d'OI.

Les résultats d'autres études seront peut-être nécessaires afin de décider si ce traitement améliore la santé osseuse et est sans danger. Les résultats présentés ici concernent une seule étude. D'autres études pourront fournir de nouvelles informations ou des résultats différents.

Consultez toujours un médecin avant de modifier votre traitement.

Des recherches cliniques supplémentaires par Ultragenyx sont prévues pour le sétrusumab chez les personnes atteintes d'OI.

Où puis-je en apprendre davantage sur cette étude ?

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

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03118570>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005096-27>

Si vous avez des questions sur les résultats, veuillez vous adresser à un médecin ou au personnel du centre de l'étude.

Titre officiel de l'étude : Une étude chez des patients adultes atteints d'ostéogénèse imparfaite de type I, III ou IV traités par BPS804 (ASTEROID)

Numéro national d'essai clinique: NCT03118570

Numéro EudraCT : 2016-005096-27

Le numéro de téléphone d'Ultragenyx est le (+1) 415 483 8800 et son adresse e-mail est patientadvocacy@ultragenyx.com

Le numéro de téléphone de Mereo BioPharma est le (+44) 0333 023 7300 et son adresse e-mail est asteroidstudy@mereobiopharma.com

Merci !

Votre participation est essentielle et permet de faire avancer la recherche. Nous vous remercions pour votre participation à cette étude, dans un contexte de difficultés liées à la COVID-19 ainsi que pour votre engagement en faveur de la recherche.



Mereo BioPharma est une entreprise biopharmaceutique qui s'engage à améliorer la vie des patients atteints de cancer et de maladies rares en libérant le potentiel de nouvelles cibles.

Mereo BioPharma
1 Cavendish Place • London, W1g 0QF, Royaume-Uni
+44 333 0237 300
www.mereobiopharma.com



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

Ultragenyx
60 Leveroni Court • Novato, CA 94949, États-Unis
+1 415 483 8800
www.ultragenyx.com

©Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 2022.

Tous droits réservés. Veuillez ne pas copier, reproduire, modifier ou créer d'œuvres dérivées sans l'autorisation écrite expresse d'Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

