

Clinical Trial Report No. 5

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	VOXZOGO
2. Applicant	BioMarin International Limited, Ireland
3. Manufacturer	BioMarin International Limited, Ireland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	<p>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</p> <p>Other medicinal product</p> <p>New active substance (AS)</p> <p>Original (innovator) medicinal product (molecule is not placed on the market of Ukraine) for treating rare diseases which was registered the European Medicines Agency (EMA) (centrally authorized) according to the item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460</p> <p>The medicinal product has been designated as a medicinal product of limited use (orphan product)</p>
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	<p>A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia</p> <p>Trial Number Code: 111-301</p>
6. Clinical trial phase	3
7. Period of the clinical trial	<p>First Enrollment: 12 December 2016</p> <p>Last Patient Last Visit: 30 October 2019</p>
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA, Germany, United Kingdom, Japan, Spain, Turkey, Australia
9. Number of study participants	<p>Planned: 110</p> <p>Actual: 121</p>
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate change from baseline in annualized growth velocity (AGV) at 52 weeks in subjects treated with vosoritide compared with control subjects in the placebo group <p><u>Secondary</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate change from baseline in height Z-score in subjects treated with vosoritide compared with control subjects in the placebo group at 52 weeks • Evaluate change from baseline in upper to lower segment body ratio in subjects treated with vosoritide compared with control subjects in the placebo group at 52 weeks • Evaluate change from baseline in body proportion ratios of the extremities

	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the effect of vosoritide on bone morphology and pathology by X-ray and dual X-ray absorptiometry (DXA) • Evaluate potential changes in health-related quality of life (HRQoL) as measured by the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) and Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) questionnaires • Evaluate potential changes in functional independence as measured by the Functional Independence Measure for Children (WeeFIM) clinician-reported outcome • Evaluate safety and tolerability of vosoritide in children with achondroplasia (ACH) • Evaluate the pharmacokinetics (PK) of vosoritide • Evaluate the immunogenicity of vosoritide and assess impact on safety, PK, and efficacy measures • Evaluate change from baseline in bone metabolism biomarkers <p><u>Exploratory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate sleep study scores by polysomnography in a subset of subjects • Evaluate biomarkers of vosoritide activity • Evaluate genomic biomarkers
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>This was a Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter study to evaluate the effect of vosoritide on growth in children with ACH.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Subjects 5 to < 18 years old with documented ACH based on physical features and radiographic findings and confirmed by genetic testing, who had been in 111-901 for at least 6 months (an observational run-in study in pediatric patients with ACH), and who met all the 111-301 entry criteria were eligible to participate.</p>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>Vosoritide, 0.8-mg/mL or 2-mg/mL, 15 µg/kg/day, SC injection. Placebo, Lyophilized, preservative-free, white-to-yellow powder for reconstitution with sterile WFI, SC injection.</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>Not applicable</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>All medications (prescription, over-the-counter and herbal), and nutritional supplements 30 days prior to screening and throughout the study will be recorded on the designated eCRF.</p> <p>Restricted Medications:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensive medications • Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors • Angiotensin II receptor blockers • Diuretics • Beta-blockers • Calcium-channel blockers • Cardiac glycosides • Systemic anticholinergic agents • GnRH agonists

	<ul style="list-style-type: none"> • Any medication that may impair or enhance compensatory tachycardia, diuretics, or other drugs known to alter renal or tubular function • Any medication that in the investigator’s judgment, may compromise the safety or ability of the subject to participate in the clinical trial
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p><u>Anthropometric measures:</u> Measures included (but were not limited to) standing height, sitting height, weight, head circumference, upper and lower arm length, leg length, and arm span, body mass index (BMI, calculated).</p> <p><u>Primary Efficacy Endpoint:</u> Change from baseline in AGV at Week 52.</p> <p><u>Key Secondary Efficacy Endpoints:</u> Change from baseline in height Z-score at Week 52 Change from baseline in upper to lower body segment ratio at Week 52</p> <p><u>Other Secondary Efficacy Endpoints:</u> <u>Health-related quality of life (HRQoL), and functional independence measures:</u> PedsQL, QoLISSY, and WeeFIM</p> <p><u>Imaging assessments:</u> X-ray and bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC) by DXA</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u> PK sampling was carried out over the 12-month study period in subjects randomized to vosoritide or placebo.</p> <p><u>Immunogenicity:</u> Anti-vosoritide total antibody (TAb) Drug-specific immunoglobulin E (IgE) Anti-vosoritide antibody cross-reactivity with endogenous C-type natriuretic peptide (CNP), atrial NP (ANP), and B-type NP total antibody (BNP) Anti-vosoritide neutralizing antibody (NAb)</p> <p><u>Bone metabolism biomarkers:</u> Collagen X biomarker (CXM) and bone-specific alkaline phosphatase (BSAP)</p> <p><u>Exploratory Endpoints:</u> Evaluated sleep study scores by polysomnography in a subset of subjects (optional): presence and severity of sleep-disordered breathing overnight by measurement of blood oxygen saturation, pulse rate, and airflow Biomarkers of vosoritide activity. Genomic biomarkers.</p>
<p>17. Safety evaluation criteria</p>	<p>Incidence, severity and relationship to study drug of all treatment-emergent adverse events (TEAEs), including events of interest (EOI). Procedures/intervention/surgery, imaging assessments, clinical laboratory assessments, Child Behavior Checklist (CBCL), vital signs, electrocardiogram (ECG) and clinical hip assessment</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p><u>Primary efficacy endpoint:</u> Annualized Growth Velocity at Week 52 The following primary hypothesis was tested (two-tailed):</p>

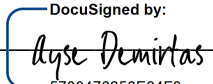
	<p>H0: Difference in mean AGV change from baseline at Week 52 between vosoritide group and the placebo group = 0 Ha: Difference in mean AGV change from baseline at Week 52 between vosoritide group and the placebo group \neq 0 The estimand formulation is as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population: FAS • Variable: Change from baseline in AGV at 52 weeks • Intercurrent event: Regardless of whether switching to rescue medication had occurred or subjects had discontinued from the study. • Population-level summary: Difference in estimated means between the treatment groups <p>The study was considered positive if the two-sided p-value in favor of vosoritide was < 0.05.</p> <p><u>Key secondary efficacy endpoints</u> Height Z-score and upper to lower body segment ratio were analyzed using the same methods and estimand formulation as the primary analysis.</p> <p><u>Other efficacy endpoints</u> <u>Other growth measures</u> Growth Measures include Standing Height, Sitting Height, Upper Leg Length (Thigh), Knee to Heel Length, Tibial Length, Head Circumference, Lower Body Length, Upper Arm Length, Lower Arm (Forearm) Length, and Arm Span.</p> <p><u>Other body proportions ratios</u> The following body proportions were also summarized: Upper Arm Length to Lower Arm (Forearm) Length Ratio Upper Leg Length (Thigh) to Knee to Heel Length Ratio Upper Leg Length (Thigh) to Tibial Length Ratio Arm Span to Standing Height Ratio</p> <p><u>Weight and BMI Z-score</u> Weight and BMI were converted to Z-score and summarized.</p> <p><u>HRQoL and functional independence</u> The scores in HRQoL age-based questionnaires and functional independence questionnaires (including PedsQL, QoLISSY, and WeeFIM) were summarized by visit.</p> <p><u>Safety Analyses:</u> Summary tables assessing safety parameters at planned visits over time are presented.</p> <p><u>Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses:</u> Vosoritide concentrations and PK parameters in 111-301 were summarized descriptively for all subjects randomized to vosoritide.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>In the placebo group, the mean (SD) age at Day 1 was 9.06 (2.47) years (median age 9.31 years) and was slightly lower in the vosoritide group (8.35 [2.43] years, median age 7.78 years). In each of the treatment groups the youngest subjects enrolled were 5.1 years of age, whilst the oldest in placebo group was 14.9 years and in the vosoritide group 13.1 years of age. The vosoritide group had more subjects aged</p>

	<p>≥ 5 to < 8 years old (31 [51.7%] subjects) compared to the placebo group (24 [39.3%] subjects) and fewer subjects aged ≥ 8 to < 11 years old in the vosoritide group (17 [28.3%] versus 24 [39.3%] subjects in the placebo group).</p> <p>Overall, a total of 52.9% of subjects enrolled were male and 47.1% were female. There was a similar distribution of male and female subjects in the two treatment groups.</p> <p>Of the subjects enrolled, 71.1% were White, while 19% were of Asian origin, 5.8% were of multiple origin, and 4.1% were of Black or African American origin.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><u>Annualized Growth Velocity Change</u> Directional mean changes across all pre-specified subgroups were consistent with the overall mean change, in favor of vosoritide. All 95% CIs within each category of subgroups overlapped.</p> <p><u>Height Z-score</u> The difference in LS mean change from baseline was +0.28 SDS (95% CI: 0.17, 0.39; p<0.0001) and was highly statistically significant in favor of vosoritide.</p> <p><u>Upper to Lower Body Segment Ratio</u> The LS mean change from baseline to Week 52 in upper to lower segment body ratio was -0.02 (95% CI: -0.05, 0.01) in the placebo group and -0.03 (95% CI: -0.06, 0.00) in the vosoritide group.</p> <p><u>Standing Height</u> The difference in LS mean change from baseline was 1.57 cm (95% CI: 1.21, 1.93; p<0.0001) in favor of vosoritide.</p> <p><u>HRQoL and Functional Independence</u> After 52 weeks of treatment, no clear difference was observed in change from baseline between the vosoritide and placebo group in QoL or functional performance.</p> <p><u>Imaging Assessments:</u> There has been no evidence of disproportionate skeletal growth, accelerated bone age, abnormal bone morphology and pathology or negative changes in BMD.</p> <p><u>Immunogenicity:</u> Overall, the immunogenicity results were consistent with an acceptable safety profile for vosoritide and did not point to reduced efficacy in ADA positive subjects.</p> <p><u>Exposure-response analyses:</u> No apparent correlation was observed between individual mean vosoritide exposure and change in AGV from baseline or mean CXM in the vosoritide group.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>Most subjects in both placebo (60/61; 98.4%) and vosoritide (59/60; 98.3%) groups experienced at least 1 AE during the study. Ten subjects in each group (16.4% in the placebo and 16.7% in the vosoritide groups) experienced AEs that led to dose interruption. In the vosoritide group, 1 (1.7%) subject experienced an AE (anxiety related to</p>

	<p>injections) that led to permanent discontinuation of study drug. No subject in the placebo group discontinued from study drug or the study due to an AE.</p> <p>The majority of AEs reported in the study were Grade 1 (mild) or Grade 2 in both groups (96.7% and 39.3% of subjects in the placebo group, respectively, 96.7% and 31.7% of subjects in the vosoritide group, respectively). Grade 3 AEs were reported less frequently in 4.9% and 5.0% of subjects in the placebo and vosoritide groups, respectively. No Grade 4 AEs or deaths were reported.</p> <p>SAEs were reported more frequently in in the placebo group (4/61 [6.6%] subjects) than in the vosoritide group (3/60 [5.0%] subjects) which led to dose interruption in 2 (3.3%) subjects in each group. No SAEs were attributed to the study drug by the investigators, and none led to discontinuation of study drug or the study. In the placebo group, 5 SAEs were reported; appendicitis, adenoidal hypertrophy, dyspnoea, intracranial pressure increased, and spinal cord compression. In the vosoritide group, 4 SAEs were reported; influenza, radius fracture, adenoidal hypertrophy and sleep apnoea syndrome.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>ACH is characterized by an extremely impaired linear growth which results in a severe height deficit of -2.0 or more SDS below the population-specific mean height for age and gender. 111-301 has demonstrated that treatment with vosoritide has a positive effect on growth in subjects with ACH, as shown by a highly persuasive statistically significant change from baseline in AGV versus placebo over a 52-week period that is highly consistent across subgroups. This was accompanied by a statistically significant difference in change from baseline for height Z-score after 52 weeks in favour of vosoritide, with growth occurring proportionally in both the spine and the lower limbs as indicated by no worsening in upper to lower body segment ratio. Additionally, sustained increases in CXM, a highly specific marker of the bone forming activity of chondrocytes in active growth plates, confirm the expected PD effect of vosoritide on the endochondral growth plate. Treatment with vosoritide has been well tolerated with a safety profile consistent with data from phase 2. In summary, vosoritide represents a novel systemic targeted-therapeutic option, that addresses the pathophysiology of ACH, impacting skeletal development growth as shown by AGV improvement with the totality of the data demonstrating that vosoritide $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ administered as a daily SC injection has a positive benefit-risk profile.</p>

Applicant

(Marketing Authorization Holder)

DocuSigned by:

 5780476258E64F3... Oct 24, 2025
 (signature)

___ Ayşe Demirtaş, Director, Regulatory Affairs International ___
 (full name)

Звіт про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ВОКСЗОГО
2. Заявник	БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія
3. Виробник	Біомарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР) Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісних захворювань, що був зареєстрований Європейським агентством з медичних продуктів (ЕМА) (за централізованою процедурою), згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460 Лікарський засіб визначений як препарат обмеженого застосування (препарат-сирота)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Рандомізоване, подвійно-сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження фази 3 для оцінки ефективності та безпеки VMN 111 у дітей з ахондроплазією Кодовий номер випробування: 111-301</p>
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Включення першого учасника: 12 грудня 2016 року Останній візит останнього учасника: 30 жовтня 2019 року</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Німеччина, Велика Британія, Японія, Іспанія, Туреччина, Австралія
9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: 110 Фактична: 121</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинна мета</u> • Оцінити зміну від початкового рівня в річній швидкості росту (РШР) через 52 тижні у пацієнтів, які отримували восоритид, порівняно з пацієнтами контрольної групи, які отримували плацебо.</p> <p><u>Вторинні цілі</u> • Оцінити зміну через 52 тижні від початкового рівня Z-оцінки зросту у пацієнтів, які отримували восоритид, порівняно з пацієнтами контрольної групи, які отримували плацебо. • Оцінити зміну через 52 тижні від початкового рівня співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла у пацієнтів, які отримували восоритид, порівняно з пацієнтами контрольної групи, які отримували плацебо.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити зміну від початкового рівня співвідношення пропорцій кінцівок. • Оцінити вплив восоритиду на морфологію та патологію кісток за допомогою рентгенографії та двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA). • Оцінка потенційних змін якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL), виміряних за допомогою опитувальників «Якість життя молоді з низьким зростом» (QoLISSY) та «Опитувальник якості життя дітей» (PedsQL). • Оцінка потенційних змін функціональної незалежності, повідомлених клініцистами, виміряних за допомогою опитувальника «Вимірювання функціональної незалежності дітей» (WeeFIM). • Оцінка безпеки та переносимості восоритиду у дітей з ахондроплазією (ACH). • Оцінка фармакокінетики (ФК) восоритиду. • Оцінка імуногенності восоритиду та вплив на показники безпеки, ФК та ефективності. • Оцінка змін біомаркерів метаболізму кісток порівняно з початковими показниками. <p><u>Пошукові</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка результатів дослідження сну за допомогою полісомнографії у підгрупі досліджуваних. • Оцінка біомаркерів активності восоритиду. • Оцінка геномних біомаркерів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване плацебо-контрольоване подвійно сліпе багаточентрове дослідження фази 3 з метою оцінки впливу восоритиду на ріст у дітей з АСН.
12. Основні критерії включення	До участі у дослідженні допускалися пацієнти віком від 5 до < 18 років із задокументованим діагнозом АСН на основі фізичних ознак та рентгенологічних даних, підтвердженим генетичним тестуванням, які перебували у дослідженні 111-901 протягом щонайменше 6 місяців (обсерваційне вступне дослідження у педіатричних пацієнтів з АСН) та відповідали всім критеріям включення до дослідження 111-301.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Восоритид, 0,8 мг/мл або 2 мг/мл, 15 мкг/кг/добу, п/ш ін'єкція. Плацебо, ліофілізований, без консервантів, від білого до жовтого кольору порошок для розчинення у стерильній воді для ін'єкцій, п/ш ін'єкція.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Всі лікарські засоби (рецептурні, безрецептурні та рослинні) та харчові добавки, які пацієнт приймав протягом 30 днів до скринінгу та під час дослідження, мали бути занесені до

	<p>спеціальної електронної індивідуальної реєстраційної картки (eCRF).</p> <p>Заборонені лікарські засоби:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антигіпертензивні засоби • Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) • Блокатори рецепторів ангіотензину II • Діуретики • Бета-блокатори • Блокатори кальцієвих каналів • Серцеві глікозиди • Системні антихолінергічні засоби • Агоністи ГнРГ • Будь-які лікарські засоби, що можуть погіршувати або посилювати компенсаторну тахікардію, діуретики або інші лікарські засоби, які, як відомо, змінюють ниркову або каналцеву функцію. • Будь-які лікарські засоби, які, на думку дослідника, можуть становити загрозу безпеці або здатності пацієнта брати участь у клінічному дослідженні.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Антропометричні вимірювання:</u> Вимірювання включали (але не обмежувалися) зріст у положенні стоячи, зріст у положенні сидячи, масу тіла, окружність голови, довжину верхньої та нижньої частини руки, довжину ноги та розмах рук, індекс маси тіла (ІМТ, розрахований).</p> <p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Зміна від початкового рівня РШР на 52-му тижні.</p> <p><u>Ключові вторинні кінцеві точки ефективності:</u> Зміна від початкового рівня Z-оцінки зросту на 52-му тижні. Зміна від початкового рівня співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла на 52-му тижні.</p> <p><u>Інші вторинні кінцеві точки ефективності:</u> <u>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL), та показники функціональної незалежності:</u> PedsQL, QoLISSY та WeeFIM.</p> <p><u>Візуалізаційні оцінки:</u> рентгенівське дослідження, мінеральна щільність кісткової тканини (МЩК) за даними DXA</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> відбір зразків для фармакокінетичного аналізу проводили протягом 12-місячного періоду дослідження у пацієнтів, які були рандомізовані отримувати восоритид або плацебо.</p> <p><u>Імуногенність:</u> загальні антитіла до восоритиду (TAb) Імуноглобулін E (IgE), специфічний до лікарського засобу Перехресна реактивність антитіл до восоритиду з ендogenous натрійуретичним пептидом типу C (CNP), передсердним натрійуретичним пептидом (ANP) та загальні антитіла до натрійуретичного пептиду типу B (BNP). Нейтралізуючі антитіла до восоритиду (NAb)</p>

	<p><u>Біомаркери метаболізму кісток:</u> біомаркер колагену X (СХМ) та кісткова лужна фосфатаза (BSAP).</p> <p><u>Пошукові кінцеві точки:</u></p> <p>Оцінка результатів дослідження сну за допомогою полісомнографії у підгрупі пацієнтів (опціонально): наявність та тяжкість розладів дихання під час сну протягом ночі за допомогою вимірювання насичення крові киснем, частоти пульсу та потоку повітря.</p> <p>Біомаркери активності восоритиду.</p> <p>Геномні біомаркери.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота, тяжкість та зв'язок із досліджуваним лікарським засобом усіх побічних реакцій, що виникли під час лікування, включаючи побічні реакції, що становлять інтерес. Процедури/втручання/хірургічні операції, візуалізаційні обстеження, клінічні лабораторні обстеження, опитувальник поведінки дитини (CBCL), показники життєво важливих функцій, електрокардіограма (ЕКГ) та клінічна оцінка стану тазостегнового суглоба.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності: річна швидкість росту на 52-му тижні</u></p> <p>Була перевірена наступна первинна гіпотеза (двосторонній тест):</p> <p>Н0: Різниця у середній зміні РШР від початкового рівня на 52-му тижні між групою восоритиду та групою плацебо = 0.</p> <p>На: Різниця у середній зміні РШР від початкового рівня на 52-му тижні між групою восоритиду та групою плацебо \neq 0.</p> <p>Формулювання оцінюваної величини є таким:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Популяція: FAS (популяція повного аналізу) • Змінна: Зміна РШР від початкового рівня на 52-му тижні • Супутні події: Незалежно від того, чи відбувся перехід на резервні лікарські засоби або чи припинена участь у дослідженні. • Підсумок на рівні популяції: різниця в оцінених середніх значеннях між групами лікування <p>Дослідження вважалось позитивним, якщо двостороннє значення p на користь восоритиду становило $< 0,05$.</p> <p><u>Ключові вторинні кінцеві точки ефективності</u></p> <p>Z-оцінку зросту та співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла аналізували за допомогою тих самих методів та формулювання оцінюваної величини, що й у первинному аналізі.</p> <p><u>Інші кінцеві точки ефективності</u></p> <p><u>Інші показники росту</u></p> <p>Показники росту включають зріст у положенні стоячи, зріст у положенні сидячи, довжину верхньої частини ноги (стегна), довжину від коліна до п'яти, довжину гомілки, окружність голови, довжину нижньої частини тіла, довжину верхньої частини руки, довжину нижньої частини руки (передпліччя) та розмах рук.</p> <p><u>Інші пропорції тіла</u></p>

	<p>Також були підсумовані наступні пропорції тіла: Співвідношення довжини верхньої частини руки та нижньої частини руки (передпліччя) Співвідношення довжини верхньої частини ноги (стегна) та довжини від коліна до п'яти Співвідношення довжини верхньої частини ноги (стегна) та довжини гомілки Співвідношення розмаху рук до зросту в положенні стоячи <u>Маса тіла та Z- оцінка ІМТ</u> Маса тіла та ІМТ були переведені в Z- оцінку та підсумовані. <u>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL), та функціональна незалежність</u> Оцінки за віковими опитувальниками HRQoL та опитувальниками функціональної незалежності (включаючи PedsQL, QoLISSY та WeeFIM) були узагальнені за візитами. <u>Аналіз безпеки:</u> Наведено зведені таблиці з оцінкою параметрів безпеки під час запланованих візитів протягом певного періоду. <u>Фармакокінетичний аналіз та аналіз «експозиція-відповідь»:</u> Концентрації восоритиду та фармакокінетичні параметри у дослідженні 111-301 були узагальнені в описовій формі для всіх учасників, які були рандомізовані отримувати восоритид.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У групі плацебо середній (СВ) вік на 1-й день становив 9,06 (2,47) року (медіана віку 9,31 року) та був дещо нижчим у групі восоритиду (8,35 [2,43] року, медіана віку 7,78 року). У кожній із груп лікування наймолодші учасники мали вік 5,1 року, тоді як найстарші у групі плацебо мали вік 14,9 року, а у групі восоритиду – 13,1 року. У групі восоритиду було більше учасників віком від ≥ 5 до < 8 років (31 [51,7 %] учасник) порівняно з групою плацебо (24 [39,3 %] учасники) та менше учасників віком від ≥ 8 до < 11 років у групі восоритиду (17 [28,3 %] проти 24 [39,3 %] учасників у групі плацебо). Загалом 52,9 % учасників дослідження були чоловічої статі, а 47,1 % – жіночої. У двох групах лікування розподіл учасників за статтю був подібним. 3 учасників дослідження 71,1 % були європеїдної раси, 19 % – азіатського походження, 5,8 % — змішаного походження, а 4,1 % – негроїдної раси або афроамериканцями.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Зміна річної швидкості росту</u> Середні зміни у всіх заздалегідь визначених підгрупах відповідали загальній середній зміні на користь восоритиду. Всі 95 % ДІ у кожній категорії підгруп перекривалися. <u>Z- оцінка зросту</u> Різниця в середньому значенні за методом найменших квадратів (LS) від початкового рівня становила +0,28 SDS (95 % ДІ: 0,17,</p>

	<p>0,39; $p < 0,0001$) і була статистично значущою на користь восоритиду.</p> <p><u>Співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла</u> Зміна середнього значення LS від початкового рівня до 52-го тижня для співвідношення довжин верхньої та нижньої частин тіла становила -0,02 (95 % ДІ: -0,05, 0,01) у групі плацебо та -0,03 (95 % ДІ: -0,06, 0,00) у групі восоритиду.</p> <p><u>Зріст у положенні стоячи</u> Різниця в середньому значенні LS від початкового рівня становила 1,57 см (95 % ДІ: 1,21, 1,93; $p < 0,0001$) на користь восоритиду.</p> <p><u>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, та функціональна незалежність</u> Після 52 тижнів лікування не було виявлено чіткої різниці у змінах порівняно з початковим рівнем між групою восоритиду та групою плацебо в оцінках якості життя та функціональної незалежності.</p> <p><u>Оцінка за допомогою візуалізації:</u> Не було виявлено ознак непропорційного росту скелета, прискореного старіння кісток, аномальної морфології та патології кісток або негативних змін у МЩК.</p> <p><u>Імуногенність:</u> Загалом результати імуногенності відповідали прийнятному профілю безпеки восоритиду та не вказували на зниження ефективності у пацієнтів, позитивних щодо антитіл до лікарського засобу (ADA).</p> <p><u>Аналіз «експозиція-відповідь»:</u> Не було виявлено очевидної кореляції між індивідуальною середньою експозицією восоритиду та зміною РШР від початкового рівня або середнім СХМ у групі восоритиду.</p>
21. Результати з безпеки	<p>У більшості пацієнтів як у групі плацебо (60/61; 98,4 %), так і у групі восоритиду (59/60; 98,3 %) протягом дослідження спостерігали щонайменше 1 побічну реакцію. У десяти досліджуваних у кожній групі (16,4 % у групі плацебо та 16,7 % у групі восоритиду) виникли побічні реакції, що призвели до переривання досліджуваного лікування. У групі восоритиду в 1 (1,7 %) учасника виникла побічна реакція (тривога, пов'язана з ін'єкціями), що призвела до остаточного припинення досліджуваного лікування. Жоден учасник у групі плацебо не припинив досліджуване лікування або участь у дослідженні через побічну реакцію.</p> <p>В обох групах більшість побічних ефектів, про які повідомлялося в дослідженні, були 1-го (легкого) або 2-го ступеня (96,7 % і 39,3 % учасників у групі плацебо та 96,7 % і 31,7 % учасників у групі восоритиду, відповідно). Побічні ефекти 3 ступеня спостерігалися рідше: у 4,9 % та 5,0 % пацієнтів у групі плацебо</p>

	<p>та групі восоритиду відповідно. Побічних ефектів 4 ступеня та летальних випадків не спостерігалось.</p> <p>Про серйозні побічні реакції частіше повідомляли у групі плацебо (4/61 [6,6 %] учасників) ніж у групі восоритиду (3/60 [5,0 %] учасників). Ці побічні реакції призвели до переривання лікування у 2 (3,3 %) учасників у кожній групі. Жодних серйозних побічних реакцій не було пов'язано з досліджуваним лікуванням, і жодна з них не призвела до припинення досліджуваного лікування або участі у дослідженні. У групі плацебо було зареєстровано 5 серйозних побічних реакцій: апендицит, гіпертрофія аденоїдів, диспное, підвищення внутрішньочерепного тиску та компресія спинного мозку. У групі восоритиду було зареєстровано 4 серйозні побічні реакції: грип, перелом променевої кістки, гіпертрофія аденоїдів та синдром апное уві сні.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>АСН характеризується значним порушенням лінійного росту, що призводить до важкого дефіциту зросту на $-2,0$ або більше SDS нижче середнього зросту для віку та статі, характерного для даної популяції. Дослідження 111-301 продемонструвало, що лікування восоритидом має позитивний вплив на ріст у пацієнтів з АСН, про що свідчить дуже переконлива статистично значуща зміна від початкового рівня у РШР порівняно з плацебо протягом 52-тижневого періоду, яка є дуже послідовною у всіх підгрупах. Це супроводжувалося статистично значущою різницею у зміні від початкового рівня для Z-оцінки зросту після 52 тижнів на користь восоритиду, причому ріст відбувався пропорційно як у хребті, так і в нижніх кінцівках, про що свідчить відсутність погіршення співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла. Крім того, стійке збільшення СХМ, високоспецифічного маркера кісткоутворювальної активності хондроцитів в активних ростових пластинах, підтверджує очікуваний фармакодинамічний ефект восоритиду на ендохондральну ростову пластину. Лікування восоритидом добре переносилося, а профіль безпеки відповідав даним фази 2. Підсумовуючи, восоритид представляє собою новий системний цільовий терапевтичний засіб, що впливає на патофізіологію АСН, впливаючи на розвиток скелета, про що свідчить поліпшення РШР, а сукупність даних демонструє, що восоритид при щоденному п/ш введенні у дозі 15 мкг/кг має позитивний профіль користі та ризику.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підписано/датовано/

(підпис)

Ayşe Demirtaş, Директор з міжнародних регуляторних питань

(П. І. Б.)