

## Clinical Trial Report No. 7

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 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to &lt; 60 Months</p> <p>Trial Number Code: 111-206</p>
6. Clinical trial phase	2
7. Period of the clinical trial	<p>First Enrollment: 13 June 2018</p> <p>Last Patient Last Visit: 26 January 2022</p>
8. Countries where the clinical trial was conducted	United States, Australia, United Kingdom and Japan
9. Number of study participants	<p><b>Planned:</b> 70</p> <p><b>Actual:</b> 75</p>
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluate the safety and tolerability of vosoritide in children aged 0 to &lt; 60 months with achondroplasia (ACH)</li> <li>- Evaluate the effect of vosoritide on change from baseline in length/height Z-score</li> </ul> <p><u>Secondary objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluate the effect of vosoritide on change from baseline in annualized growth velocity (AGV) throughout the 52 weeks of the study</li> <li>- Evaluate the effect of vosoritide on bone morphology/quality by X-ray and dual X ray absorptiometry (DXA)</li> <li>- Evaluate the pharmacokinetic (PK) of vosoritide in children age 0 to &lt; 60 months with ACH</li> <li>- Evaluate hip function</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluate for hip, thigh, or knee pain, or change in gait</li> <li>- Evaluate the effect of vosoritide on Health-related quality of life (HRQoL), developmental status, and /functional independence using age-specific quality of life (QoL) and functional independence questionnaires/QOL status (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition [Bayley-III]), Activity of Daily Living and Functional Independence Measure (Wee-FIM), Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL), Child Behavior Checklist (CBCL)</li> <li>- Evaluate immunogenicity of vosoritide and assess impact on safety, PK, and efficacy measures</li> <li>- Evaluate the effect of vosoritide on bone metabolism and vosoritide pharmacodynamics biomarkers</li> <li>- Evaluate the effect of vosoritide on growth parameters and body proportions, including change from baseline in upper to lower body segment ratio</li> <li>- Evaluate the effect of vosoritide on sleep apnea</li> <li>- Evaluate the effect of vosoritide on skull and brain morphology, including foramen magnum, ventricular and brain parenchymal dimensions</li> <li>- Describe the incidence of surgical interventions, including cervical decompression, adenotonsillectomy, and tympanostomy</li> </ul> <p><u>Exploratory objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Document physical and phenotypic changes with clinical photography (optional)</li> <li>- Evaluate genomic biomarkers (optional)</li> </ul>
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>Study 111-206 was a 52-week multicenter, Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Participants with a diagnosis of ACH confirmed by genetic testing, aged 0 to &lt;60 months, with at least a 6-month period of pretreatment growth assessment in 111-901 and had one documented measurement of height/body length at a minimum of 6-months prior to Screening (Cohort 1 and Cohort 2) or a minimum of 3-months observation (Cohort 3).</p>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>Vosoritide supplied as lyophilized, preservative-free, white-to-yellow powder for reconstitution with sterile water for injection (WFI), and administration as a subcutaneous injection.</p> <p>Placebo supplied as lyophilized, preservative-free, white-to-yellow powder for reconstitution with sterile WFI and administered as a subcutaneous 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 [OTC] and herbal), and nutritional supplements 30 days prior to screening and throughout the study will be recorded on the designated eCRF.</p>

	<p>Concomitant medication (defined as any medication taken on or after the first dose of study treatment up to 30 days after study drug discontinued) reported in the FAS: All vosoritide treated subjects with any concomitant medication use, n (%): 43 (100.0).</p> <p>Concomitant medication initiated during the study (defined as any medication initiated on or after the first dose of study treatment up to 30 days after study drug discontinued) reported in the FAS: All vosoritide treated subjects with any concomitant medication use initiated on-study, n (%): 42 (97.7). No participants received the COVID-19 vaccine during the study.</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p><u>Primary Efficacy Endpoint:</u> Change from baseline in height Z-score at Week 52.</p> <p><u>Secondary Efficacy Endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Change from baseline in height at Week 52</li> <li>- Change from baseline in AGV at Week 52</li> <li>- Change from baseline in upper to lower body segment ratio at Week 52</li> <li>- Change from baseline in other growth measures (upper body length, head circumference, arm span, upper arm length, lower arm length, upper leg length [thigh], knee to heel length, and tibial length) at Week 52</li> <li>- Change from baseline in other body proportion ratios (arm span to height ratio, upper arm length to lower arm [forearm] length ratio, upper leg length [thigh] to knee to heel length ratio, and upper leg length (thigh) to tibial length ratio) at Week 52</li> <li>- Change from baseline in BMI and BMI Z-score at Week 52</li> <li>- Change from baseline in weight Z-score at Week 52</li> <li>- Change from baseline in ITQoL, WeeFIM, and BSID-III scores at Week 52</li> <li>- Change from baseline in sleep study indices at Week 52</li> <li>- Change from baseline in bilateral X-rays of lower extremities, lumbar spine X-rays, bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC) by DXA, and MRI results at Week 52</li> </ul> <p><u>Exploratory Efficacy Endpoints:</u> Change from baseline in physical and phenotypic changes with clinical photography (optional)</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u> The following PK parameters for sentinel participants and participants randomized to vosoritide were estimated by non-compartmental analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity (<math>AUC_{0-\infty}</math>)</li> <li>- Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last measurable concentration (<math>AUC_{0-t}</math>)</li> <li>- Maximum observed plasma concentration (<math>C_{max}</math>)</li> <li>- Time to reach <math>C_{max}</math> (<math>T_{max}</math>)</li> <li>- Elimination half-life (<math>t_{1/2}</math>)</li> </ul>

	<p>- Apparent clearance (CL/F)</p> <p>- Apparent volume of distribution (Vz/F)</p> <p><u>Immunogenicity:</u> Neutralizing antibodies (NAb) testing was performed on baseline and total antibody (TAb) positive samples.</p> <p><u>Bone Metabolism and Pharmacodynamic Activity Biomarkers:</u></p> <p>Bone metabolism, blood and/or urine biomarkers included but were not limited to, assessment of changes in bone and collagen metabolism (serum bone-specific alkaline phosphatase, serum collagen type X, and urine C terminal telopeptide of collagen type II [CTX-II]) and vosoritide bioactivity (plasma and urine cGMP).</p>
17. Safety evaluation criteria	<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>
18. Statistical methods	<p>Each measurement of derived height was converted to an age- and sex-appropriate standard deviation score (SDS), also referred to as a Z-score, by comparison with reference data available for average stature children from the CDC.</p> <p>ANCOVA models were conducted to determine the difference between the two treatment groups for change from baseline at Week 52 in height Z-score, height, AGV, and upper to lower body ratio for all cohorts overall and by cohort, as appropriate. All models included the following baseline covariates: randomization age stratum, age at baseline, baseline AGV, and sex. Analyses of height Z-score, height, and upper to lower body segment ratio included their baseline as additional covariate.</p> <p>For the model-based analyses, if the required assessment at Week 52 was missing but there were assessments before and after Week 52, a linear interpolation using the measurements closest to the before and after Week 52 was used, otherwise those with no assessment after Week 52, multiple imputation by using placebo data from participants in the same cohort (PROC MI) was used to impute the missing values for height and upper to lower body segment ratio at Week 52.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>On Day 1 of the study and study treatment, the participants' age ranged from 4.4 months to 59.8 months. Most participants were categorized as White (67.4%); 9.3% of participants were Japanese.</p> <p>In general, the baseline demographics were comparable between the all-vosoritide and placebo groups by cohort with small differences in age between treatment groups in Cohort 1 and Cohort 3, and a difference between treatment groups in the proportion of male and female participants in Cohort 3 (50% female in all-vosoritide and 87.5% female in placebo).</p>
20. Efficacy results	<p><u>Primary Efficacy Endpoint</u></p> <p>Results for the ANCOVA analysis in the FAS (randomized) showed a numerical improvement at Week 52 of 0.25 SDS (95% CI: -0.02,</p>

0.53) in the vosoritide group compared with placebo in the overall population.

In all cohorts, there was worsening a decline in height Z-score in the placebo group, as indicated by the negative LS mean (LSM) change from baseline at Week 52. This worsening was not observed in the vosoritide group in Cohort 1 and Cohort 2. In Cohort 3, the worsening of height Z-score observed in the vosoritide group was not of the same magnitude as in the placebo group.

#### Secondary Efficacy Endpoints

Change in Height at Week 52: Results for the ANCOVA analysis in the FAS (randomized) showed a positive change in standing height (LSM difference of 0.77 cm [95% CI: -0.02, 1.56] in the overall population), which is aligned with the observed change in height Z-score. The overall baseline heights were consistent with the age range of the individual cohorts. In all cohorts, a greater increase in height was observed in the vosoritide group compared with placebo.

Change in AGV at Week 52: Results for the ANCOVA analysis in the FAS (randomized) showed a numerical improvement in growth velocity at Week 52 in the overall population of approximately 0.8 cm/year in the vosoritide group, compared with placebo. Cohort 1 placebo showed an increase in AGV at Week 52, with a marked increase seen in the vosoritide group. Cohorts 2 and 3 showed a marked decline in AGV with placebo, with the most pronounced decline seen in Cohort 3, consistent with a rapidly declining growth velocity in these younger children.

Cohort 2 and 3 showed less pronounced decline in AGV on vosoritide treatment, indicative of a positive treatment effect.

Change in Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52: Results for the ANCOVA analysis in the FAS (randomized) showed a numerically larger decrease in upper to lower body segment ratio in the vosoritide group compared with placebo in the overall population (LSM difference of -0.07 [95% CI: -0.17, 0.04]), driven particularly by changes in Cohort 2 (LSM difference of -0.21 [95% CI: -0.43, 0.00]), with no worsening observed in Cohort 3 (LSM difference of -0.03 [95% CI: -0.27, 0.32]).

Change in HRQoL and functional independence measures at Week 52: Results interpretation for HRQoL, functional independence, and developmental performance, as measured by ITQoL, WeeFIM-II, and BSID-III, is limited due to small sample sizes, and heterogeneity introduced by developmental stage and age preclude the ability to draw meaningful inferences within a 52-week timeframe.


#### Exploratory Efficacy Endpoints

Limited data were collected to assess the change from baseline in physical and phenotypic changes with clinical photography at Week 52, and no analyses were performed.

#### Pharmacokinetics:

	<p>In general participants in age group with 30 µg/kg dose had higher exposure than 15 µg/kg dose groups. AUC<sub>0-t</sub> increased with increasing age but effect on C<sub>max</sub> was not observed in both dose groups.</p> <p><u>Immunogenicity:</u> Analyses presented in this report indicated there was no impact of anti-drug antibody (ADA) development on safety, efficacy or PK of vosoritide. Overall, the immunogenicity results were consistent with an acceptable safety profile for vosoritide and did not point to reduced efficacy in ADA positive participants.</p> <p><u>Bone Metabolism and Pharmacodynamic Activity Biomarkers:</u> Average change in serum CXM due to vosoritide treatment was higher in all three cohorts compared to placebo group. However, magnitude of difference in change from baseline between vosoritide treated and placebo groups was highest in Cohort 1 and lowest in Cohort 3.</p> <p><u>Exposure-response analyses:</u> No apparent correlation was observed between individual vosoritide exposure and change in height-Z score or AGV from baseline within cohorts.</p> <p>Exposure-Safety analyses showed weak correlations between vosoritide plasma exposure and changes in heart rate, but not in the other vital signs evaluated in the treatment group (i.e., heart systolic and diastolic blood pressures).</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>A total of 37 (86.0%) all-vosoritide participants and 17 (53.1%) participants in the placebo group reported at least one treatment-related AE; mild, transient ISRs were the most common treatment-related AEs following local administration of the study treatment. Most AEs leading to study treatment interruption were non-serious, Grade 1 or 2 in severity and attributable to childhood illness or exposure.</p> <p>Most AEs were mild (Grade 1) or moderate (Grade 2) and, other than ISRs, were typically associated with childhood illness or achondroplasia related events. No clinically relevant difference in the nature and pattern of AEs, SAEs, or laboratory assessments were observed across cohorts.</p> <p>One participant (Cohort 3, vosoritide) with pre-existing respiratory morbidity had a fatal respiratory arrest, reported as sudden infant death syndrome; the death was assessed as not related to study treatment.</p> <p>Two (4.7%) participants in all vosoritide group and 3 (9.4%) placebo participants reported at least one Grade ≥3 AE; none of the Grade ≥3 AEs were assessed as related to the study treatment and all were reported in Cohort 3 only.</p> <p>Nine participants (3 all-vosoritide and 6 placebo participants) reported 11 treatment-emergent SAEs; no SAEs were assessed as related to study treatment. Most SAEs were due to childhood related illnesses or to developmental milestones in children. No pattern in frequency or nature of SAEs across cohorts could be discerned and events are</p>

	<p>consistent with commonly occurring conditions in younger children with ACH.</p> <p>Hypersensitivity AEs were reported in 17 (39.5%) all-vosoritide participants and 11 (34.4%) placebo participants; Most common hypersensitivity events were localized injection site urticaria. No Grade 3 hypersensitivity AEs or anaphylaxis were reported.</p> <p>One (2.3%) all-vosoritide participant and 2 (6.3%) placebo participant reported 1 event each of blood pressure decreased. One (2.3%) all-vosoritide participant experienced 1 event of symptomatic hypotension; all events were mild (Grade 1), transient and resolved without medical intervention.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>Vosoritide was well tolerated, with no treatment limiting adverse effects and a safety profile generally consistent with that seen in older children in the phase 3 pivotal study (111-301). No new safety concerns were identified with use of vosoritide in participants aged 0 to &lt;5 years.</p> <p>The study demonstrated improvement in height Z-score and other linear growth measures with vosoritide in children with ACH aged 0 to &lt; 5 years. The results were associated with some variability, as indicated by the confidence intervals around treatment effect, particularly in the youngest children (Cohort 3), whose baseline growth is rapidly changing and growth velocity is highly variable. However, the signal in treatment effect on MRI parameters in the youngest participants indicated potential positive effect of vosoritide outside of linear growth.</p> <p>PK/PD assessments demonstrate that exposure at 15 µg/kg from ACH participants aged 2 to 5 years and at 30 µg/kg from ACH participants aged 0 to 2 years reached the target exposure observed with the older ones aged ≥ 5 years in 111-202 and 111-301. In addition, a clear, dose-dependent systemic pharmacological activity of vosoritide, measured by cGMP levels was observed across all cohorts. When assessing CXM as a marker of growth plate activity, average change in serum CXM due to vosoritide treatment was higher in all three cohorts compared to placebo group.</p>

DocuSigned by:  
 Oct 24, 2025  
5780476258E64F3...

Applicant

(signature)

(Marketing Authorization Holder)

\_\_\_ Ayşe Demirtaş, Director, Regulatory Affairs International\_\_\_

(full name)

## Звіт про клінічне випробування № 7

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, клінічне дослідження фази 2 для оцінки безпеки та ефективності BMN 111 у немовлят та дітей молодшого віку (вік від 0 до &lt; 60 місяців) з ахондроплазією.          Кодований номер випробування: 111-206.</p>
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Включення першого пацієнта: 13 червня 2018 р.          Останній візит останнього пацієнта: 26 січня 2022 р.</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Австралія, Велика Британія та Японія
9. Кількість досліджуваних	<p><b>Запланована:</b> 70  <b>Фактична:</b> 75</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинна мета:</u>          - Оцінити безпеку та переносимість восоритиду у дітей віком від 0 до &lt; 60 місяців з ахондроплазією (АСН).          - Оцінити вплив восоритиду на зміну від початкового рівня Z-оцінку довжини/зросту.  <u>Вторинні цілі:</u>          - Оцінити вплив восоритиду на зміну від початкового рівня річної швидкості росту (РШР) протягом 52 тижнів дослідження.          - Оцінити вплив восоритиду на морфологію/якість кісток за допомогою рентгенографії та двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити фармакокінетику (РК) восоритиду у дітей віком від 0 до &lt; 60 місяців з АСН.</li> <li>- Оцінити функцію тазостегнового суглоба.</li> <li>- Оцінити біль у тазостегновому суглобі, стегні або коліні, або зміну ходи.</li> <li>- Оцінка впливу восоритиду на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), стан розвитку та функціональну незалежність за допомогою вікових опитувальників якості життя (QoL) та функціональної незалежності/статусу QoL (Шкали Бейлі для оцінки розвитку немовлят і дітей молодшого віку, третє видання [Bailey-III]), Повсякденна активність та вимірювання функціональної незалежності (Wee-FIM), Опитувальник якості життя немовлят та дітей молодшого віку (ITQOL), Опитувальник поведінки дитини (CBCL).</li> <li>- Оцінити імуногенність восоритиду та вивчити вплив на безпеку, фармакокінетику та ефективність.</li> <li>- Оцінити вплив восоритиду на метаболізм кісток та фармакодинамічні біомаркери восоритиду.</li> <li>- Оцінити вплив восоритиду на параметри росту та пропорції тіла, включаючи зміну співвідношення верхньої та нижньої частин тіла порівняно з початковим рівнем.</li> <li>- Оцінити вплив восоритиду на апное уві сні</li> <li>- Оцінити вплив восоритиду на морфологію черепа та мозку, включаючи розміри великого потиличного отвору, шлуночків та паренхіми мозку</li> <li>- Описати частоту хірургічних втручань, включаючи декомпресію шийного відділу хребта, аденотонзилектомію та тимпаностомію.</li> </ul> <p><u>Пошукові цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Документувати фізичні та фенотипічні зміни за допомогою клінічної фотографії (опціонально).</li> <li>- Оцінити геномні біомаркери (опціонально).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження 111-206 було 52-тижневим багатоцентровим рандомізованим подвійно сліпим плацебо-контрольованим клінічним дослідженням фази 2.
12. Основні критерії включення	Учасники з діагнозом АСН, підтвердженим генетичним тестуванням, віком від 0 до < 60 місяців, із щонайменше 6-місячним періодом оцінки росту перед лікуванням у дослідженні 111-901 та одним задокументованим виміром зросту/довжини тіла щонайменше за 6 місяців до скринінгу (когорта 1 та когорта 2) або із щонайменше 3-місячним спостереженням (когорта 3).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Восоритид постачався у вигляді ліофілізованого порошку без консервантів, від білого до жовтого кольору, для розведення стерильною водою для ін'єкцій та введення шляхом підшкірної ін'єкції.

	Плацебо постачалося у вигляді ліофілізованого порошку без консервантів, від білого до жовтого кольору, для розведення стерильною водою для ін'єкцій та введення шляхом підшкірної ін'єкції.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Усі лікарські засоби (рецептурні, безрецептурні та рослинні), а також харчові добавки, які пацієнт отримував протягом 30 днів до скринінгу та впродовж всього дослідження мали бути занесені до спеціальної електронної індивідуальної реєстраційної картки (eCRF).</p> <p>Супутні лікарські засоби (визначені як будь-які лікарські засоби, що приймалися на момент або після першого застосування досліджуваного лікування та протягом 30 днів після припинення досліджуваного лікування), про які повідомлялося в популяції повного аналізу (FAS): всі учасники, які отримували восоритид і приймали будь-які супутні лікарські засоби, n (%): 43 (100,0).</p> <p>Супутні лікарські засоби, прийом яких було розпочато під час дослідження (визначені як будь-які лікарські засоби, прийом яких було розпочато на момент або після першого застосування досліджуваного лікування і протягом 30 днів після припинення досліджуваного лікування), про які повідомлялося в FAS: всі учасники, які отримували восоритид і приймали будь-які супутні лікарські засоби, прийом яких було розпочато під час дослідження, n (%): 42 (97,7). Жоден учасник не отримував вакцину проти COVID-19 під час дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Зміна від початкового рівня Z-оцінки зросту на 52-му тижні.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміна від початкового рівня зросту на 52-му тижні.</li> <li>- Зміна від початкового рівня РШР на 52-му тижні.</li> <li>- Зміна від початкового рівня співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла на 52-му тижні.</li> <li>- Зміна від початкового рівня інших показників росту (довжина верхньої частини тіла, окружність голови, розмах рук, довжина верхньої частини руки, довжина нижньої частини руки, довжина верхньої частини ноги [стегна], довжина від коліна до п'яти та довжина гомілки) на 52-му тижні.</li> <li>- Зміна від початкового рівня інших пропорцій тіла (співвідношення розмаху рук до зросту, співвідношення довжини верхньої частини руки та нижньої частини руки [передпліччя], співвідношення довжини верхньої частини ноги [стегна] та довжини від коліна до п'яти, а також співвідношення довжини верхньої частини ноги (стегна) та гомілки) на 52-му тижні</li> <li>- Зміна від початкового рівня ІМТ та Z-оцінки ІМТ на 52-му тижні.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Зміна від початкового рівня Z-оцінки маси тіла на 52-му тижні.</li> <li>- Зміна від початкового рівня оцінок за опитувальниками ITQoL, WeeFIM та BSID-III на 52-му тижні.</li> <li>- Зміна від початкового рівня показників дослідження сну на 52-му тижні.</li> <li>- Зміна від початкового рівня результатів двосторонніх рентгенівських досліджень нижніх кінцівок, рентгенівських досліджень поперекового відділу хребта, мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) та мінерального вмісту кісткової тканини (ВМС) за допомогою DXA, а також результатів МРТ на 52-му тижні.</li> </ul> <p><u>Пошукові кінцеві точки ефективності:</u></p> <p>Фізичні та фенотипічні зміни від початкового рівня за даними клінічної фотографії (опціонально).</p> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <p>Наступні фармакокінетичні параметри для учасників контролю та учасників, рандомізованих отримувати восоритид, були оцінені за допомогою некомпартментного аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» від моменту 0 до нескінченності (<math>AUC_{0-\infty}</math>)</li> <li>- Площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» від моменту 0 до моменту останньої вимірюваної концентрації (<math>AUC_{0-t}</math>).</li> <li>- Максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові (<math>C_{max}</math>).</li> <li>- Час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>T_{max}</math>).</li> <li>- Період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>).</li> <li>- Видимий кліренс (<math>CL/F</math>).</li> <li>- Видимий об'єм розподілу (<math>Vz/F</math>).</li> </ul> <p><u>Імуногенність:</u> Тести на нейтралізуючі антитіла (NAb) проводили на початковому рівні та зі зразками, позитивних на антитіла до лікарського засобу (TAb).</p> <p><u>Біомаркери метаболізму кісток та фармакодинамічної активності:</u></p> <p>Біомаркери метаболізму кісток, крові та/або сечі включали, але не обмежувалися, оцінкою змін у метаболізмі кісток та колагену (сироваткова кісткова лужна фосфатаза, сироватковий колаген типу X та сечовий C-кінцевий телопептид колагену типу II [CTX-II]) та біологічною активністю восоритиду (цГМФ у плазмі крові та сечі).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота, тяжкість та зв'язок з досліджуваним препаратом 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,</p>

	електрокардіограма (ЕКГ) та клінічна оцінка стану тазостегнового суглоба.
18. Статистичні методи	<p>Кожне вимірювання похідної зросту було перетворено на показник стандартного відхилення (SDS), відповідний до віку та статі, також відомий як Z-оцінка, шляхом порівняння з еталонними даними, доступними в CDC (Центр контролю та профілактики захворювань).</p> <p>Були застосовані моделі ANCOVA для визначення різниці між двома групами лікування за зміною від початкового рівня на 52-му тижні в Z-оцінці зросту, зрості, РШР та співвідношенні довжини верхньої та нижньої частин тіла для всіх когорт загалом та за окремими когортами, за необхідності. Усі моделі включали такі початкові коваріати: вікова страта рандомізації, вік на початковому рівні, початкова РШР та стать. Аналізи Z-оцінки зросту, зросту та співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла включали їх початкові значення як додаткові коваріати.</p> <p>Для аналізів на основі моделей, якщо необхідна оцінка на 52-му тижні була відсутня, але були оцінки до та після 52-го тижня, використовувалася лінійна інтерполяція з використанням найближчих до 52-го тижня вимірювань, в іншому випадку для тих, хто не мав оцінки після 52-го тижня, для імпутації відсутніх значень зросту та співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла на 52-му тижні використовувалася множинна імпутація з використанням даних плацебо від учасників тієї ж когорти (PROC MI – процедура множинної імпутації).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>На 1-й день дослідження та досліджуваного лікування учасники були віком від 4,4 до 59,8 місяця. Більшість учасників були європеїдної раси (67,4 %); 9,3 % учасників були японцями. Загалом, початкові демографічні дані були порівнянними між групами, що отримували восоритид та плацебо, за когортами, з невеликими відмінностями у віці між групами лікування в когорті 1 та когорті 3, а також із відмінностями між групами лікування у співвідношенні пацієнтів чоловічої та жіночої статі у когорті 3 (50 % пацієнтів жіночої статі у групі восоритиду, та 87,5 % пацієнтів жіночої статі у групі плацебо).</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності</u></p> <p>Результати аналізу ANCOVA у популяції FAS (рандомізовані) показали кількісне поліпшення на 52-му тижні на 0,25 SDS (95 % ДІ: -0,02, 0,53) у групі восоритиду порівняно з плацебо в загальній популяції.</p> <p>У всіх когортах спостерігалось погіршення Z-оцінки зросту у групі плацебо, про що свідчить негативна зміна середнього значення за методом найменших квадратів (LS) від початкового рівня на 52-му тижні. Такого погіршення не спостерігалось в групі восоритиду в когорті 1 та когорті 2. У когорті 3 погіршення Z-</p>

оцінки зросту, що спостерігалось у групі восоритиду, не було такої ж величини, як у групі плацебо.

#### Вторинні кінцеві точки ефективності

Зміна зросту на 52-му тижні: Результати аналізу ANCOVA у популяції FAS (рандомізовані) показали позитивну зміну зросту в положенні стоячи (різниця середніх значень LS 0,77 см [95 % ДІ: -0,02, 1,56] у загальній популяції), що відповідає спостережуваній зміні Z-оцінки зросту. Загальний початковий зріст відповідав віковому діапазону окремих когорт. У всіх когортах групи восоритиду спостерігалось більше збільшення зросту порівняно з групою плацебо.

Зміна РШР на 52-му тижні: Результати аналізу ANCOVA в популяції FAS (рандомізовані) показали кількісне поліпшення швидкості росту на 52-му тижні у загальній популяції приблизно на 0,8 см/рік у групі восоритиду порівняно з плацебо. У когорті 1 групи плацебо було виявлено збільшення РШР на 52-му тижні, при цьому в групі восоритиду спостерігалось більшу величину збільшення. У когортах 2 та 3 спостерігали значне зниження РШР у групі плацебо, причому найбільш виразне зниження спостерігали у когорті 3, що відповідає швидкому зниженню швидкості росту у цих молодших дітей.

Когорти 2 та 3 продемонстрували менш виражене зниження РШР під час лікування восоритидом, що свідчить про позитивний ефект лікування.

Зміна співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла на 52-му тижні: Результати аналізу ANCOVA у популяції FAS (рандомізовані) показали кількісно більше зниження співвідношення верхньої та нижньої частин тіла у групі восоритиду порівняно з плацебо у загальній популяції (різниця середніх значень LS -0,07 [95 % ДІ: -0,17, 0,04]), що було зумовлено, зокрема, змінами у когорті 2 (різниця середніх значень LS -0,21 [95 % ДІ: -0,43, 0,00]), при цьому в когорті 3 не спостерігалось погіршення (різниця середніх значень LS -0,03 [95 % ДІ: -0,27, 0,32]).

Зміна показників якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та функціональної незалежності на 52-му тижні: інтерпретація результатів щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, функціональної незалежності та розвитку, виміряних за допомогою опитувальників ITQoL, WeeFIM-II та BSID-III, є обмеженою через невеликий розмір вибірки, а гетерогенність, зумовлена стадією розвитку та віком, унеможливило отримання значущих висновків у межах 52-тижневого періоду.

#### Пошукові кінцеві точки ефективності

Було зібрано обмежену кількість даних для оцінки фізичних та фенотипічних змін на 52-му тижні порівняно з початковим рівнем за допомогою клінічної фотографії; аналіз не проводили.

#### Фармакокінетика

	<p>Загалом учасники вікової групи, які отримували дозу 30 мкг/кг, мали вищу експозицію, ніж групи, які отримували дозу 15 мкг/кг. Величина <math>AUC_{0-t}</math> збільшувалася з віком, але впливу на <math>C_{max}</math> не спостерігали в обох групах дозування.</p> <p><u>Імуногенність:</u></p> <p>Аналізи, представлені в цьому звіті, показали, що розвиток антитіл до лікарського засобу (ADA) не впливав на безпеку, ефективність або фармакокінетику восоритиду. В цілому результати імуногенності відповідали прийнятному профілю безпеки восоритиду та не вказували на зниження ефективності у пацієнтів із позитивним результатом ADA.</p> <p><u>Біомаркери метаболізму кісткової тканини та фармакодинамічної активності:</u></p> <p>Середня зміна СХМ у сироватці крові внаслідок лікування восоритидом була вищою в усіх трьох когортах порівняно з групою плацебо. Однак величина різниці у зміні від початкового рівня між групами восоритиду та плацебо була найвищою у когорті 1 та найнижчою у когорті 3.</p> <p><u>Аналіз «експозиція-відповідь»:</u></p> <p>Не було виявлено очевидної кореляції між індивідуальною експозицією восоритидом та зміною Z-оцінки зросту або РШР від початкового рівня в когортах.</p> <p>Аналіз «експозиція-безпека» показав слабку кореляцію між експозицією восоритидом у плазмі крові та змінами частоти серцевих скорочень, але не іншими показниками життєво важливих функцій, які оцінювали у групі лікування (тобто систолічним та діастолічним артеріальним тиском).</p>
21. Результати з безпеки	<p>Загалом 37 (86,0 %) учасників, які отримували восоритид, та 17 (53,1 %) учасників групи плацебо повідомили про принаймні одну побічну реакцію, пов'язану з лікуванням; найчастішими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, після місцевого введення досліджуваного лікування були легкі, транзиторні реакції у місці ін'єкції. Більшість побічних реакцій, що призвели до переривання лікування, були несерйозними, 1-го або 2-го ступеня тяжкості та пов'язані з дитячими захворюваннями або експозицією.</p> <p>Більшість ПЯ були легкими (1-го ступеня) або помірними (2-го ступеня) і, крім реакцій у місці ін'єкції, зазвичай були пов'язані з дитячими захворюваннями або подіями, пов'язаними з ахондроплазією. Клінічно значущих відмінностей у природі та характері побічних реакцій, серйозних побічних реакцій або лабораторних оцінок між когортами не спостерігали.</p> <p>Один учасник (когорта 3, восоритид) з уже існуючим респіраторним захворюванням мав летальну зупинку дихання, що було зареєстровано як синдром раптової дитячої смерті; смерть була оцінена як не пов'язана з досліджуваним лікуванням.</p>

	<p>Двоє (4,7 %) учасників у групі восоритиду та 3 (9,4 %) учасники групи плацебо повідомили про щонайменше одну побічну реакцію <math>\geq 3</math> ступеня; жодна з побічних реакцій <math>\geq 3</math> ступеня не була оцінена як пов'язана з досліджуваним лікуванням; всі ці події були зареєстровані лише в когорті 3.</p> <p>Дев'ять учасників (3 учасники, які отримували восоритид, і 6 учасників, які отримували плацебо) повідомили про 11 серйозних побічних реакцій, що виникли під час лікування; жодна із серйозних побічних реакцій не була оцінена як пов'язана з досліджуваним лікуванням. Більшість серйозних побічних реакцій були пов'язані з дитячими захворюваннями або етапами розвитку дітей. Не було виявлено жодної закономірності в частоті або характері серйозних побічних реакцій у різних когортах, і ці події відповідають захворюванням, що часто зустрічаються у дітей молодшого віку з АСН.</p> <p>Побічні реакції гіперчутливості були зареєстровані у 17 (39,5 %) учасників, які отримували восоритид, та 11 (34,4 %) учасників, які отримували плацебо; найпоширенішими проявами гіперчутливості була локалізована кропив'янка у місці ін'єкції. Не було зареєстровано жодних побічних реакцій гіперчутливості 3-го ступеня або анафілаксії.</p> <p>Один (2,3 %) учасник, який отримував восоритид, та 2 (6,3 %) учасники, які отримували плацебо, повідомили про 1 випадок зниження артеріального тиску. Один (2,3 %) учасник, який отримував восоритид, мав 1 випадок симптоматичної гіпотензії; всі випадки були легкими (1 ступеня), транзиторними та минули без медичного втручання.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Восоритид добре переносився, без побічних реакцій, що обмежували лікування, і його профіль безпеки загалом відповідав профілю, який спостерігався у старших дітей у ключовому дослідженні фази 3 (111-301). Не було виявлено нових проблем безпеки при застосуванні восоритиду пацієнтам віком від 0 до &lt; 5 років.</p> <p>Дослідження продемонструвало поліпшення Z-оцінки зросту та інших показників лінійного росту при застосуванні восоритиду дітям з АСН віком від 0 до &lt; 5 років. Результати були пов'язані з певною варіабельністю, про що свідчать довірчі інтервали результату лікування, особливо у наймолодших дітей (когорта 3), у яких початковий ріст швидко змінюється, а швидкість росту є дуже варіабельною. Однак сигнал про вплив лікування на параметри МРТ у наймолодших учасників вказував на потенційний позитивний ефект восоритиду поза лінійним ростом.</p> <p>Фармакокінетичні/фармакодинамічні оцінки демонструють, що експозиція при 15 мкг/кг у пацієнтів з АСН віком від 2 до 5 років і при 30 мкг/кг у пацієнтів з АСН віком від 0 до 2 років досягла цільової експозиції, яку спостерігали у старших дітей віком <math>\geq 5</math> років у дослідженнях 111-202 та 111-301. Крім того, у всіх</p>

