

Clinical Trial Report No. 11

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>The Impact of Achondroplasia on Quality of Life, Healthcare Resource Use, Clinical, Socio-economic and Psychosocial State of the Individual (LIAISE)</p> <p>Trial Number Code: 111-501</p>
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Period of the clinical trial	Study period: 2017 - 2020
8. Countries where the clinical trial was conducted	Austria, Denmark, Germany, Italy, Spain, and Sweden
9. Number of study participants	<p>Planned: Up to 300 subjects</p> <p>Actual: 195</p>
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p>The objectives of the study are to describe the impact on the following in individuals with ACH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quality of life • Clinical burden (functional impact, comorbidities, complications, medical and surgical care) • Healthcare resource use • Socio-economic burden (educational, personal, employment and financial impact) • Psychosocial burden (psychological and socialization impact)
11. Design of the clinical trial	Study 111-501 is a multinational, epidemiological, observational, retrospective, cross-sectional study of individuals with achondroplasia (ACH)
12. Main inclusion criteria	Subjects with ACH were enrolled during routine hospital visits, from patients list of those previously treated but no longer followed at the study site or through collaboration of the Investigator with patient or

	<p>other organizations, healthcare professionals in their country, or social media sites.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Individuals with a documented diagnosis of achondroplasia based on: <ol style="list-style-type: none"> a) Genetic confirmation of achondroplasia and/or b) Clinical diagnosis of achondroplasia (clinical examination or radiological assessment) 2. \geq five years of age at the time of enrolment 3. Has the cognitive and linguistic capacities necessary to complete questionnaires in the language of his/her country (and/or parents/legally acceptable representatives, as applicable) 4. Agrees to participate in the study and has read, understood, completed and signed: <ol style="list-style-type: none"> a) Informed Consent Form (ICF) - for adult subjects b) Informed Assent Form (IAF) - for minor subjects, accompanied by a parental ICF completed by their parents/legally acceptable representatives. The age at which the minor subjects sign the IAF will be subject to local requirements. 5. Has medical records available for at least the five years prior to the date of enrolment.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Not applicable
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Not applicable
16. Efficacy evaluation criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Results of Quality of Life (QoL) and symptom specific questionnaires / assessments compared to normative data, where available. 2. Clinical burden of disease over a minimum of the five years prior to the date of enrolment as measured by the following: <ul style="list-style-type: none"> • Results of clinical assessments, e.g., mobility tests at various ages • Comorbidities/complications (i.e., musculoskeletal, neurological, cardiovascular, respiratory, Ear, Nose and Throat (ENT), obesity, gastroenterology, endocrinology) • Investigations and results (i.e., Magnetic Resonance Imaging (MRI) / Computerised Tomography (CT), polysomnography, anthropometry at various ages) • Surgical procedures (e.g., limb lengthening, spinal correction, grommet insertion, shunt insertion, shunt revision, brainstem decompression, tonsillectomy/adenoidectomy orthodontic procedures, osteotomy etc.) • Treatments (e.g., medication prescriptions, continuous positive airway pressure or other ventilation support, speech therapy, family support).

	<p>3. Healthcare resource use over a minimum of the five years prior to the date of enrolment (i.e. health-professional visits, hospitalisations, emergency room visits):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Specialty of healthcare professional seen • Reason for visit • Length of stay in hospital • Assessments performed • Treatment given • Diagnosis related group (DRG) event codes, clinical testing codes and World Health Organisation International Classification of Diseases (WHO ICD) 9/10 codes <p>4. Socio-economic burden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impact on education, personal life, professional life, standard of living • Financial impact of medical care and assistance <p>5. Psychosocial burden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impact on anxiety, depression, sleep disturbance • Impact on relationships with others (spouse/partner family members, friends), social life and activities, perception of health, self-esteem, plans/ambitions for the future.
17. Safety evaluation criteria	<p>This epidemiological, non-interventional study does not solicit any safety data collection and reporting from subjects or Investigators, nor intend to collect and prospectively follow-up information about the use of a specific medicinal product and potential related safety concerns.</p>
18. Statistical methods	<p>Descriptive summaries of continuous variables included the number of observations available, number of missing data points, mean, standard deviation (SD), median, ranges (minimum and maximum), and 95% confidence interval (CI) of the mean and/or inter-quartile ranges (quartiles 1 and 3) when appropriate.</p> <p>Descriptive summaries of categorical variables included the number of observations available, number of missing data points, frequency, and percent. Percentages were based on the number of observations available unless otherwise stated.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>In the FAS population, 54.3% of subjects were females and the mean age at enrollment was 21.7 (SD: 17.3) years (35.5% of subjects were 5-10, 19.4% were 11-15, 9.1% were 16-20, and 36.0% were >20 years old).</p>
20. Efficacy results	<p>LIAISE is one of the largest studies assessing the lifetime impact of achondroplasia. The study results confirmed the high prevalence of musculoskeletal, neurological, cardiorespiratory, and ENT impairments and complications in subjects with achondroplasia. Chronic pain was also frequently reported. The most common pain locations in adults and in adolescents were the knees and the lower spine. Substantial healthcare resource use along with medical and surgical interventions are needed to mitigate the consequences of these complications. The study results confirmed that both adults and</p>

	children/adolescents with achondroplasia showed reduced quality of life compared with healthy reference groups.
21. Safety results	Not applicable
22. Conclusion	Improving subjects' functional capabilities and QoL, while decreasing subjects' comorbidities are the main goals for future treatments of achondroplasia. The results of the LIAISE study provide information on clinical and functional status, QoL and psychosocial capabilities of subjects with achondroplasia that will add to the body of literature.

DocuSigned by:
Ayşe Demirtaş

5780476258E64E3...
(signature)

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

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

Звіт про клінічне випробування № 11

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>Вплив ахондроплазії на якість життя, використання ресурсів охорони здоров'я, клінічний, соціально-економічний та психосоціальний стан людини (LIAISE) Кодовий номер випробування: 111-501</p>
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовується
7. Період проведення клінічного випробування	Період дослідження: 2017–2020 роки
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Данія, Німеччина, Італія, Іспанія та Швеція
9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: до 300 досліджуваних Фактична: 195</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Цілі дослідження полягають у описі впливу на наступні показники у осіб з ахондроплазією:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Якість життя • Клінічне навантаження (функціональний вплив, супутні захворювання, ускладнення, медичні заходи та хірургічні втручання) • Використання ресурсів охорони здоров'я • Соціально-економічне навантаження (вплив на освіту, особисте життя, трудову зайнятість та фінансовий стан) • Психосоціальне навантаження (психологічний вплив і соціалізація)

11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження 111-501 – це багатонаціональне епідеміологічне обсерваційне ретроспективне перехресне дослідження осіб з ахондроплазією.
12. Основні критерії включення	<p>Досліджувані з ахондроплазією були включені під час планових візитів до лікарні, зі списку пацієнтів, які раніше лікувалися, але більше не спостерігалися в дослідницькому центрі, або шляхом співпраці дослідника з пацієнтами або іншими організаціями, медичними працівниками в їх країні або сайтами соціальних мереж.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Особи з документально підтвердженим діагнозом ахондроплазії, заснованим на: <ol style="list-style-type: none"> а) генетичному підтвердженні ахондроплазії та/або б) клінічному діагнозі ахондроплазії (клінічне обстеження або рентгенологічне дослідження). 2. ≥ 5 років на момент включення. 3. Когнітивні та лінгвістичні можливості особи, необхідні для заповнення анкет мовою своєї країни (та/або батьків/законних представників, якщо це застосовне). 4. Погоджується брати участь у дослідженні, прочитав, зрозумів, заповнив і підписав: <ol style="list-style-type: none"> а) форму інформованої згоди (ФІЗ) – для дорослих досліджуваних; б) форму інформованої згоди неповнолітнього (ФІЗН) – для неповнолітніх досліджуваних, до якої додається батьківська ФІЗ, заповнена батьками/законними представниками. Вік, в якому неповнолітні досліджувані підписують ФІЗН, визначається місцевими нормативами. 5. Наявність медичної документації як мінімум за п'ять років, що передують даті включення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<ol style="list-style-type: none"> 1. Результати анкетування/оцінки якості життя і конкретних симптомів порівняно з нормативними даними, якщо такі є. 2. Клінічне навантаження протягом щонайменше п'яти років до дати включення, оцінене за такими показниками: <ul style="list-style-type: none"> • Результати клінічних обстежень, наприклад, тестів на рухливість в різному віці • Супутні захворювання/ускладнення (наприклад, з боку опорно-рухового апарату, нервової, серцево-судинної системи, органів дихання, вуха, горла і носа (ЛОР), ожиріння, гастроентерологія, ендокринологія)

	<ul style="list-style-type: none"> • Дослідження та показники (наприклад, магнітно-резонансна томографія (МРТ)/комп'ютерна томографія (КТ), полісомнографія, антропометрія в різному віці) • Хірургічні процедури (наприклад, подовження кінцівок, корекція хребта, установка трубки, шунта, ревізія шунта, декомпресія стовбура мозку, тонзилектомія/аденоїдектомія, ортодонтичні процедури, остеотомія тощо) • Лікування (наприклад, призначення ліків, штучна вентиляція легенів з постійним позитивним тиском або інші види вентиляції, логопедія, підтримка сім'ї). <p>3. Використання ресурсів охорони здоров'я протягом щонайменше п'яти років, що передують даті включення (наприклад, візити до медичного працівника, госпіталізації, перебування у відділенні невідкладної допомоги):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спеціальність медичного працівника • Причина візиту • Тривалість перебування в лікарні • Проведені дослідження • Проведене лікування • Коди явищ, пов'язаних з діагнозом, коди клінічних досліджень та коди Міжнародної класифікації хвороб Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ МКХ) 9/10 <p>4. Соціально-економічне навантаження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вплив на освіту, особисте та професійне життя, рівень життя • Фінансові наслідки медичного обслуговування та допомоги <p>5. Психосоціальне навантаження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вплив на тривожність, депресію, порушення сну • Вплив на відносини з іншими людьми (чоловіком/дружиною/партнером, членами сім'ї, друзями), суспільне життя і діяльність, сприйняття здоров'я, самооцінку, плани/амбіції щодо майбутнього.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Це епідеміологічне неінтервенційне дослідження не передбачає збору будь-яких даних та звітності з безпеки від досліджуваних або дослідників, а також не має на меті збирати та проспективно стежити за інформацією про використання конкретного лікарського засобу та потенційні проблеми безпеки, пов'язані з цим.</p>
18. Статистичні методи	<p>Описові зведення безперервних змінних включали кількість доступних спостережень, кількість відсутніх точок даних, середнє значення, стандартне відхилення (СВ), медіану, діапазони (мінімальне та максимальне значення) та 95% довірчий інтервал (ДІ) середнього значення та/або міжквартильні діапазони (квартилі 1 та 3) у відповідних випадках.</p> <p>Описові зведення категоріальних змінних включали кількість доступних спостережень, кількість відсутніх точок даних,</p>

	частоту та відсоток. Відсотки базувалися на кількості доступних спостережень, якщо не зазначено інше.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У популяції FAS 54,3% учасників були жіночої статі, а середній вік на момент зарахування становив 21,7 (СВ: 17,3) років (35,5% учасників були віком 5–10 років, 19,4% 11–15 років, 9,1% 16–20 років, а 36,0% були віком > 20 років).
20. Результати ефективності	LIAISE – одне з найбільших досліджень, що оцінює перебіг ахондроплазії протягом життя. Результати дослідження підтвердили високу поширеність порушень і ускладнень з боку опорно-рухового апарату, нервової системи, серця, органів дихання та ЛОР-органів у пацієнтів з ахондроплазією. Також часто повідомлялося про хронічний біль. Найпоширенішими локалізаціями болю у дорослих та підлітків були коліна та нижня частина хребта. Для послаблення наслідків цих ускладнень необхідне використання значних ресурсів охорони здоров'я разом із медикаментозним та хірургічним втручанням. Результати дослідження підтвердили, що як дорослі, так і діти/підлітки з ахондроплазією мали нижчу якість життя порівняно з контрольними групами, що склалися зі здорових осіб.
21. Результати з безпеки	Не застосовується
22. Висновок (заклучення)	Покращення функціональних можливостей та якості життя пацієнтів, а також зменшення супутніх захворювань, є основними цілями майбутнього лікування ахондроплазії. Результати дослідження LIAISE надають інформацію про клінічний та функціональний стан, якість життя та психосоціальні можливості пацієнтів з ахондроплазією, що доповнить літературні дані.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підписано/
(підпис)
Ауше Demirtaş, Директор з міжнародних регуляторних питань
(П. І. Б.)