

## Clinical Trial Report No. 6

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	A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia Trial Number Code: 111-302
6. Clinical trial phase	3
7. Period of the clinical trial	Study Start Date (first subject enrolled): 11 December 2017 Study End Date: Ongoing
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA, Germany, United Kingdom, Japan, Spain, Turkey, Australia
9. Number of study participants	<b>Planned:</b> 119 <b>Actual:</b> 119
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of vosoritide treatment for growth in children with ACH.</li> </ul> <p><u>Secondary</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluate the pharmacokinetics (PK) of vosoritide</li> <li>- Evaluate immunogenicity of vosoritide and assess impact on safety, PK, and efficacy measures</li> <li>- Evaluate body proportion ratios of the extremities</li> <li>- Evaluate effect of vosoritide on bone morphology/quality by X-ray and dual X-ray absorptiometry (DXA)</li> <li>- Evaluate changes in health-related quality of life as measured by the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) and the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) questionnaires</li> <li>- Evaluate changes in functional independence as measured by the WeeFIM clinician-reported outcome</li> </ul>

	<p>- Evaluate change from baseline in bone metabolism biomarkers  <u>Exploratory</u>                      - Evaluate genomic biomarkers</p>
11. Design of the clinical trial	<p>Study 111-302 is an ongoing Phase 3 open-label, multicenter long-term extension study to evaluate the effect of vosoritide on growth velocity in children with ACH.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Eligible subjects who had completed 1 year of vosoritide or placebo treatment in 111-301 were enrolled in the 111-302 long-term extension study</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Active Ingredient: vosoritide (BMN 111)                      Dose Formulation: lyophilized, preservative-free, white-to-yellow powder for reconstitution with sterile water for injection (WFI)                      Subjects participating in 111-302 are administered vosoritide 15 µg/kg as a daily subcutaneous injection.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Not Applicable</p>
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant medication use by subjects in 111-302, including medications taken on or after the date of first dose of vosoritide in 111-302: These data apply to both groups in 111-302, as both receive vosoritide in 111-302. Fifty-four subjects (88.5%) in the plc/vos group and 50 subjects (86.2%) in the vos/vos group used concomitant medications. The majority of medications taken were vitamins, anti-inflammatories, anesthetics, and analgesics.                      Concomitant medications initiated on or after the date of first dose of study drug in 111-302: Thirty-seven subjects (60.7%) in the plc/vos group, and 30 subjects (51.7%) in the vos/vos group used concomitant medications. The majority of medications initiated in 111-302 were vitamins, anti-inflammatories, and analgesics.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Anthropometric measures:</u> measures included (but were not limited to) standing height (cm), sitting height (cm), head circumference (cm), arm span (cm), upper arm length (cm), lower arm (forearm) length (cm), upper leg length (thigh) (cm), knee to heel length (cm), tibial length (cm), weight, body mass index (BMI, calculated).                      The following body proportions were also calculated: 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, and arm span to standing height ratio.  <u>Key Efficacy Endpoints:</u>                      Change from baseline in annualized growth velocity (AGV, cm/y)                      Change from baseline in height Z-score                      Change from baseline in upper to lower body segment ratio  <u>Other Efficacy Endpoints:</u>                      Change from baseline in body proportion ratios of the extremities and other growth measures</p>

	<p><u>Health-related quality of life (HRQoL), and functional independence measures:</u>          Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), Quality of Life in Short Statured Youth (QoLISSY), Functional Independence Measure (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 is carried out over the study period. The PK variables to be calculated, if supported by the data include Cmax, Tmax, AUC<sub>0-60min</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, CL/F, Vz/F, and t<sub>1/2</sub>.</p> <p><u>Immunogenicity:</u>          Anti-vosoritide total antibody (TAb)          Anti-vosoritide TAb cross-reactivity with C-type natriuretic peptide (CNP), atrial natriuretic peptide (ANP), and B-type natriuretic peptide total antibody (BNP)          Anti-vosoritide neutralizing antibody (NAb)          Drug-specific IgE</p> <p><u>Bone metabolism biomarkers:</u>          Collagen X biomarker (CXM) and bone-specific alkaline phosphatase (BSAP)</p> <p><u>Exploratory:</u>          Exploratory genomics including, but not limited to, NPR-B, BRAF, and other genes associated with CNP signaling.</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), hip clinical assessment, and activation of the HPA axis.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p><u>Key Efficacy Endpoints:</u>  <u>Annualized Growth Velocity (AGV):</u>          AGV was calculated cumulatively (ie, relative to Baseline) every 6 months and also by 12-monthly (52 week) intervals.</p> <p><u>Height Z-score:</u>          Each measurement of standing 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 Centers for Disease Control and Prevention (CDC).</p> <p><u>Upper to Lower Body Segment Ratio:</u>          The upper to lower body segment ratio was calculated using sitting height and standing height at each visit</p> <p><u>Other Efficacy Endpoints:</u>  <u>Body Proportion Ratios:</u></p>

	<p>The following body proportion ratios were calculated:  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  <u>Arm Span to Standing Height Ratio</u>  Other Growth Measures: Other 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.  <u>Weight and BMI Z-score:</u> Weight and BMI were converted to Z-score and summarized.  <u>HRQoL and functional independence:</u> The scores in HRQoL age-based questionnaires and functional independence questionnaires (including PedsQL, QoLISSY, WeeFIM) were summarized by visit.  <u>Safety Analyses:</u>  Safety was assessed by examining the incidence, severity, and relationship to study drug of all treatment-emergent adverse events (TEAEs) reported during the study period. In addition, changes from baseline in clinical laboratory results and vital signs were assessed.  <u>Pharmacokinetic Analysis:</u>  Vosoritide concentrations and PK parameters reported here were collected only for 111-302, and were summarized descriptively (mean, standard deviation, CV%, minimum, median and maximum). Details on the PK were separately documented in the Clinical Pharmacology Analysis Plan.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Subjects in the plc/vos group were slightly older compared to those in the vos/vos group. This is to be expected, as the age of placebo subjects was slightly higher at baseline in Study 111-301. The plc/vos subjects initiated vosoritide after completing one year of placebo in the 111-301 study.  Mean (SD) age at Day 1 (date of first dose of active treatment) in the vos/vos group was (8.26 [2.42] years, median age 7.59 years) compared with the plc/vos group (10.07 [2.48] years, median age 10.29 years). Overall, 52.9% of subjects enrolled were male and 47.1% were female. Of the subjects enrolled, 71.4% were white.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><u>Annualized Growth Velocity</u>  After the initial 26 weeks of treatment with vosoritide, improvement of AGV was evident in both the plc/vos and vos/vos groups. The change from baseline in AGV was comparable in both groups.  <u>Height Z-Score</u>  After the initial 26 weeks of treatment with vosoritide, the change from baseline in height Z-score was comparable in plc/vos and vos/vos groups.  <u>Upper to Lower Body Segment Ratio</u></p>

	<p>After the initial 26 weeks of treatment, the change from baseline in upper to lower body segment ratio was comparable in plc/vos and vos/vos groups.</p> <p><u>HRQoL and Functional Independence</u> Scores remained stable over time in each PedsQL domain and in each QoLISSY domain for caregiver and self-reported assessments. No obvious changes were observed in WeeFIM scores over time.</p> <p><u>Imaging Assessments</u> To date, imaging has shown no evidence of disproportionate skeletal growth, accelerated bone age, abnormal bone morphology, or negative changes in bone mineral density.</p> <p><u>Immunogenicity</u> Anti-vosoritide immunogenicity characterization included measuring total anti-drug antibodies (TAb), neutralizing antibodies (NAb), and TAb cross-reactive to ANP, BNP or CNP on Day 1 and every 12 weeks thereafter.</p> <p><u>Pharmacokinetics</u> Subjects in the plc/vos group had similar PK parameters with that characterized in subjects previously dosed at 15 µg/kg. PK parameters of subjects in the vos/vos group were similar across studies and similar to the plc/vos group in 111-302.</p> <p><u>Vosoritide activity and bone metabolism biomarkers:</u> An analysis of the maximum increase in urine cGMP/creatinine (Cr) by visit shows mean cGMP/Cr concentrations increasing by 6000 to 8000 pmol urine cGMP/mg Cr in subjects in the plc/vos group on Day 1 post-dose and Week 26 post-dose, similar in magnitude to subjects in the vos/vos group at the initiation of vosoritide treatment.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>In the safety population of 119 subjects with mean exposure of 312.4 days (range 1 to 1054 days), daily administration of vosoritide 15 µg/kg was generally well tolerated with no change in safety profile with continued treatment. Most subjects (90 [75.6%]) experienced at least 1 AE during the CSR reporting period, with a similar incidence reported among the plc/vos and vos/vos subjects (with the exception of injection site reactions [ISRs] due to a change in reporting criteria in 111-301 and 111-302). Sixteen subjects experienced AEs that led to dose interruption (0.4 AEs/person-year resulted in drug interruption). No subject experienced an AE that led to permanent discontinuation of study drug. The majority of AEs reported in the study were Grade 1 (50 [42.0%]), with 36 (30.3%) Grade 2 events, and 4 (3.4%) Grade 3 events. There were no Grade 4 events or deaths reported.</p> <p>The Grade 2 events were those commonly encountered in the pediatric and/or achondroplasia population. The 4 Grade 3 events included influenza, otitis media chronic, sleep apnoea syndrome, and radius fracture (1 subject each, 0.8%). All Grade 3 events were assessed as not related to vosoritide.</p> <p>Overall, 5 subjects (4.2%) experienced an SAE during vosoritide treatment. Two occurred within the reporting period for 111-302,</p>

	<p>including 1 subject with chronic otitis media, and 1 with generalized tonic-clonic seizure. No SAEs were attributed to the study drug by the investigators, and none led to discontinuation of study drug or the study.</p> <p>While the overall incidence of TEAEs occurred in 90/119 (75.6%) subjects, with 7566 events and exposure-adjusted rate of 74.3 events/person-years based 101.78 years of exposure. In Year 1, 7432 TEAEs were reported in 89/119 (74.8%) subjects with exposure adjusted rate of 93.9 events/person-year based on 79.12 years of exposure. In Year 2, 123 TEAEs were reported in 39/61 (63.9%) subjects with event rate of 5.7 events /person-years based on 21.72 years of exposure. In Year 3, only 11 TEAEs were reported to date in 2/3 (66.7%) subjects yielding an exposure-adjusted rate of 11.8/person-years based on 0.93 years of exposure. The large drop in exposure-adjusted rates between Year 1 and Year 2 is driven by the change in reporting of ISRs in the 111-302 study. Events of interest (EOIs) were actively monitored and results are summarized below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Injection site reactions - Overall, the number of subjects with any ISR was 50/119 (42.0%), with an exposure adjusted rate of 68.6 events/person-year. A total of 6977 ISRs were reported. All these events were transient, non-serious, and the majority resolved without medical intervention. The most common ISRs by preferred term (PT) were injection site reaction 43/119 (36.1%) and injection site erythema 41/119 (34.5%). No ISRs were reported as SAEs.</li> <li>- Blood pressure decreases - Consistent with the biological effects of CNP on vascular function, transient decreases in blood pressure were observed that were mostly asymptomatic and self-limiting and were observed in the context of frequent protocol-mandated vital sign measurements.</li> </ul>
<p>22. Conclusion</p>	<p>The interim results of study 111-302 confirm a continued positive effect on growth with vosoritide. Consistent positive effect on AGV and height Z-score was observed in the initial 26 weeks of treatment in subjects from the vos/vos group who received vosoritide from the time of enrollment in 111-301 and in plc/vos subjects after switching from placebo to vosoritide treatment in 111-302. These positive changes were not associated with worsening of body proportions in either group.</p> <p>In subjects in vos/vos group who were treated for 78 weeks since the first dose of vosoritide in 111-301, positive effect on AGV observed over the first 52 weeks of treatment, was maintained through 78 weeks. In these subjects, continuous improvement in height Z-score was observed from 26 to 52 to 78 Weeks of treatment. A small positive trend over time in upper to lower body segment ratio was seen in vos/vos subjects with 78 Weeks on-treatment data.</p> <p>Consistent with the positive effect on growth velocity, sustained increases in CXM, a highly specific marker of the bone forming activity of chondrocytes in active growth plates, confirm the</p>

	<p>pharmacodynamic effect of vosoritide on the endochondral growth plate.</p> <p>Treatment with vosoritide has been well tolerated with no change in safety profile with continued treatment. Most common TEAEs were ISRs, which were all self-limiting. There were no discontinuations due to AEs. Five SAEs reported by the cut-off date were unrelated to vosoritide. There have been no reported AEs of disproportionate skeletal growth, slipped capital femoral epiphysis or avascular necrosis. There was a single event of radial fracture, related to trauma and assessed as unrelated to study drug. There has been no evidence of accelerated bone age or negative changes in bone mineral density, and no reported AEs suggestive of off-target effects. Twelve subjects (10.1%) had AEs of decrease in blood pressure, these included 4 events of hypotension that were symptomatic; all were non-serious, transient, and all but one resolved without medical intervention. None resulted in interruption or discontinuation of treatment. There were no clinically relevant treatment-related laboratory abnormalities.</p> <p>In summary, the efficacy and safety data demonstrate that vosoritide 15 µg/kg administered as a daily subcutaneous injection continues to have a positive benefit-risk profile beyond 1 year of treatment.</p>
--	--

DocuSigned by:

*Ayşe Demirtaş*

Oct 24, 2025

5780476258E64F3...

Applicant

(signature)

(Marketing Authorization Holder)

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

(full name)

## Звіт про клінічне випробування № 6

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>A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia          Відкрите довгострокове подовження дослідження фази 3 з вивчення безпеки та ефективності BMN 111 у дітей з ахондроплазією.          Кодований номер випробування: 111-302</p>
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Дата початку дослідження (включення першого учасника): 11 грудня 2017 р.          Дата завершення дослідження: триває</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Німеччина, Велика Британія, Японія, Іспанія, Туреччина, Австралія
9. Кількість досліджуваних	<p><b>Запланована:</b> 119  <b>Фактична:</b> 119</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинна мета</u>          - Оцінити довгострокову безпеку, переносимість та ефективність лікування восоритидом росту у дітей з ахондроплазією (АСН).  <u>Вторинні цілі</u>          - Оцінити фармакокінетику (ФК) восоритиду.          - Оцінити імуногенність восоритиду та вплив на показники безпеки, ФК та ефективності.          - Оцінити пропорції тіла.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити вплив восоритиду на морфологію/якість кісток за допомогою рентгенографії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA).</li> <li>- Оцінити зміни в якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, за допомогою опитувальників «Якість життя молоді з низьким зростом» (QoLISSY) та «Опитувальник якості життя дітей» (PedsQL).</li> <li>- Оцінити зміни функціональної незалежності, повідомлені клініцистами, виміряні за допомогою опитувальника «Вимірювання функціональної незалежності дітей» (WeeFIM).</li> <li>- Оцінити зміни біомаркерів метаболізму кісток порівняно з початковими показниками.</li> </ul> <p><u>Пошукові</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінка геномних біомаркерів</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження 111-302 – це відкрите багатоцентрове довгострокове подовження дослідження фази 3, що триває, метою якого є оцінка впливу восоритиду на швидкість росту у дітей з АСН.
12. Основні критерії включення	Відповідні особи, які завершили 1 рік лікування восоритидом або плацебо у дослідженні 111-301, були включені у довгострокове подовження дослідження 111-302.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Діюча речовина: восоритид (BMN 111)  Лікарська форма: ліофілізований, без консервантів, від білого до жовтого кольору порошок для розчинення у стерильній воді для ін'єкцій/  Учасникам дослідження 111-302 вводили восоритид у дозі 15 мкг/кг щодня шляхом підшкірної ін'єкції.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Супутні лікарські засоби, які застосовували учасники дослідження 111-302, включаючи лікарські засоби, застосовувані у день або після першої дози восоритиду у дослідженні 111-302 (дані щодо обох груп у дослідженні 111-302, оскільки обидві групи отримували восоритид у дослідженні 111-302. П'ятдесят чотири учасники (88,5 %) у групі плацебо/восоритид та 50 учасників (86,2 %) у групі восоритид/восоритид застосовували супутні лікарські засоби. Більшість лікарських засобів включали: вітаміни, протизапальні засоби, анестетики та анельгетики.</p> <p>Супутні лікарські засоби, застосування яких було розпочато в день або після дня першого введення досліджуваного лікарського засобу у дослідженні 111-302: 37 пацієнтів (60,7 %) у групі плацебо/восоритид та 30 пацієнтів (51,7 %) у групі восоритид/восоритид застосовували супутні лікарські засоби. Більшість лікарських засобів, застосування яких було розпочато в</p>

	дослідженні 111-302, становили вітаміни, протизапальні та анальгетичні засоби.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Антропометричні вимірювання:</u> Вимірювання включали (але не обмежувалися) зріст у положенні стоячи, зріст у положенні сидячи, окружність голови (см), розмах рук (см), довжина верхньої частини руки (см), довжина нижньої частини руки (передпліччя) (см), довжина верхньої частини ноги (стегна) (см), довжина від коліна до п'яти (см), довжина гомілки (см), маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ, розрахований).</p> <p>Також були розраховані 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 гомілки та співвідношення розмаху рук до зросту в положенні стоячи.</p> <p><u>Ключові кінцеві точки ефективності:</u>  Зміна від початкового рівня річної швидкості росту (РШР, см/рік)  Зміна від початкового рівня Z-оцінки зросту  Зміна від початкового рівня співвідношення верхньої та нижньої частин тіла</p> <p><u>Інші кінцеві точки ефективності:</u>  Зміна від початкового рівня в пропорціях тіла та інших показниках росту</p> <p><u>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL), та показники функціональної незалежності:</u>  Опитувальники «Опитувальник якості життя дітей» (PedsQL), «Якість життя молоді з низьким зростом» (QoLISSY) «Вимірювання функціональної незалежності» (WeeFIM).</p> <p><u>Оцінка за допомогою візуалізаційних досліджень:</u>  Рентгенівське дослідження, мінеральна щільність кісткової тканини (МЩК) методом DXA.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u>  Протягом періоду дослідження проводили відбір зразків для фармакокінетичного аналізу. Фармакокінетичні параметри, що підлягають розрахунку, за умови наявності відповідних даних, включають <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>AUC_{0-60min}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>CL/F</math>, <math>Vz/F</math> та <math>t_{1/2}</math>.</p> <p><u>Імуногенність:</u>  Загальні антитіла до восоритиду (TAb).  Перехресна реактивність антитіл до восоритиду з ендогенним натрійуретичним пептидом типу С (CNP), передсердним натрійуретичним пептидом (ANP) та загальні антитіла до натрійуретичного пептиду типу В (BNP).  Нейтралізуючі антитіла до восоритиду (NAb).  Імуноглобулін Е (IgE), специфічний до лікарського засобу.</p> <p><u>Біомаркери метаболізму кісток:</u></p>

	<p>Біомаркер колагену X (СХМ) та кісткова лужна фосфатаза (BSAP).</p> <p><u>Пошукові:</u> Пошукова геноміка, включаючи, але не обмежуючись, NPR-B, BRAF та інші гени, пов'язані із сигналом CNP.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота, тяжкість та зв'язок з досліджуваним лікуванням усіх побічних реакцій, що виникли під час лікування, включаючи побічні реакції, що становлять інтерес. Процедури/втручання/хірургічні операції, оцінка за допомогою методів візуалізації, клінічні лабораторні оцінки, опитувальник поведінки дитини (CBCL), показники життєво важливих функцій, електрокардіограма (ЕКГ), клінічна оцінка стану тазостегнового суглоба та активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Ключові кінцеві точки ефективності:</u> <u>Річна швидкість росту (РШР):</u> РШР розраховувалася кумулятивно (тобто відносно початкового рівня) кожні 6 місяців, а також з інтервалами у 12 місяців (52 тижні). <u>Z-оцінка зросту:</u> Кожне вимірювання зросту в положенні стоячи перетворювали у показники стандартного відхилення (SDS – Standard Deviation Score), відповідні до віку та статі, також відомі як Z-оцінки, шляхом порівняння з нормальними еталонними даними про середній зріст дітей, отриманими з бази даних Центру контролю та профілактики захворювань (CDC). <u>Співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла:</u> Співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла розраховували за допомогою вимірювання зросту у положенні сидячи та стоячи під час кожного візиту. <u>Інші кінцеві точки ефективності:</u> <u>Співвідношення пропорцій тіла:</u> Розраховували наступні співвідношення пропорцій 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>Інші показники росту:</u> Інші 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>Z- оцінки маси тіла та ІМТ:</u> Маса тіла та ІМТ були переведені в Z-оцінки та підсумовані.</p> <p><u>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL), та функціональна незалежність:</u> Оцінки HRQoL за віковими опитувальниками та опитувальниками функціональної незалежності (включаючи PedsQL, QoLISSY, WeeFIM) були узагальнені за візитами.</p> <p><u>Аналіз безпеки:</u>          Безпеку оцінювали шляхом вивчення частоти, тяжкості та зв'язку з досліджуваним лікуванням усіх побічних реакцій, що виникли під час лікування, про які повідомляли протягом періоду дослідження. Крім того, оцінювали зміни клінічних лабораторних результатів та показників життєво важливих функцій порівняно з початковими значеннями.</p> <p><u>Фармакокінетичний аналіз:</u>          Концентрації восоритиду та фармакокінетичні параметри, про які йдеться в цьому документі, були зібрані лише для дослідження 111-302 та узагальнені в описовій формі (середнє, стандартне відхилення, КВ%, мінімум, медіана та максимум). Детальна інформація про фармакокінетику була окремо задокументована в плані клінічного фармакологічного аналізу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Учасники групи плацебо/восоритид були дещо старшими за учасників групи восоритид/восоритид. Це було очікувано, оскільки вік учасників групи плацебо на початку дослідження 111-301 був дещо вищим. Учасники групи плацебо/восоритид розпочали лікування восоритидом після завершення одного року отримання плацебо у дослідженні 111-301.</p> <p>Середній (СВ) вік на 1-й день (дата першої дози активного лікування) у групі восоритид/восоритид становив (8,26 [2,42] року, медіана віку 7,59 року) порівняно з групою плацебо/восоритид (10,07 [2,48] року, медіана віку 10,29 року). Загалом 52,9 % учасників дослідження були чоловічої статі, а 47,1 % – жіночої. 71,4 % учасників дослідження були європеоїдної раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Річна швидкість росту</u>          Після перших 26 тижнів лікування восоритидом поліпшення РШР було очевидним як у групі плацебо/восоритид, так і в групі восоритид/восоритид. Зміна РШР порівняно з початковим рівнем була подібною в обох групах.</p> <p><u>Z-оцінка зросту</u>          Після перших 26 тижнів лікування восоритидом зміна Z-оцінки зросту порівняно з початковим рівнем була порівнянною в групах плацебо/восоритид і восоритид/восоритид.</p> <p><u>Співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла</u>          Після перших 26 тижнів лікування зміна співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла порівняно з початковим</p>

	<p>рівнем була порівнянною в групах плацебо/восоритид та восоритид/восоритид.</p> <p><u>Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, та функціональна незалежність</u></p> <p>Оцінки залишалися стабільними у динаміці в кожному домені опитувальників PedsQL та QoLISSY для оцінок, наданих доглядаючими особами та самими пацієнтами. Зміни в оцінках WeeFIM з часом не спостерігалися.</p> <p><u>Оцінка за результатами візуалізаційних досліджень</u></p> <p>Досі візуалізаційні дослідження не виявили жодних ознак непропорційного росту скелета, прискореного старіння кісток, аномальної морфології кісток або негативних змін мінеральної щільності кісткової тканини.</p> <p><u>Імуногенність</u></p> <p>Характеристика імуногенності антитіл до восоритиду включала вимірювання загальних антитіл до лікарського засобу (TA<sub>b</sub>), нейтралізуючих антитіл (NA<sub>b</sub>) та TA<sub>b</sub>, що перехресно реагують з ANP, BNP або CNP, у 1-й день та кожні 12 тижнів після цього.</p> <p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Учасники групи плацебо/восоритид мали подібні фармакокінетичні параметри до тих, що були характерні для учасників, які раніше отримували дозу 15 мкг/кг.</p> <p>Фармакокінетичні параметри учасників у групі восоритид/восоритид були подібними в усіх дослідженнях і подібними до групи плацебо/восоритид у дослідженні 111-302.</p> <p><u>Активність восоритиду та біомаркери метаболізму кісток:</u></p> <p>Аналіз максимального збільшення цГМФ/креатинін (Кр) у сечі за візитом показує, що середні значення цГМФ/Кр збільшуються на 6000–8000 пмоль цГМФ/мг Кр у сечі у пацієнтів групи плацебо/восоритид у 1-й день після введення дози та на 26-му тижні після введення дози, що за величиною схоже на пацієнтів групи восоритид/восоритид на початку лікування восоритидом.</p>
21. Результати з безпеки	<p>У популяції безпеки з 119 пацієнтами, які отримували досліджуване лікування протягом у середньому 312,4 дня (діапазон від 1 до 1054 днів), щоденне введення восоритиду в дозі 15 мкг/кг загалом добре переносилося, і при продовженні лікування не було виявлено змін у профілі безпеки. У більшості пацієнтів (90 [75,6 %]) протягом періоду звіту про клінічне дослідження спостерігали щонайменше 1 побічну реакцію, причому частота їх виникнення була подібною у пацієнтів, які отримували плацебо/восоритид та восоритид/восоритид (за винятком реакцій у місці ін'єкції через зміну критеріїв звітності у дослідженнях 111-301 та 111-302). У шістнадцяти пацієнтів виникли побічні реакції, що призвели до переривання дозування (0,4 побічних реакцій/пацієнто-рік призвели до переривання досліджуваного лікування). У жодного пацієнта не виникла побічна реакція, що призвела до остаточного припинення</p>

досліджуваного лікування. Більшість повідомлених під час дослідження побічних реакцій були 1 ступеня тяжкості (50 [42,0 %]), 36 (30,3 %) випадків були 2 ступеня тяжкості, а 4 (3,4 %) випадки були 3 ступеня тяжкості. Не було повідомлено про випадки 4 ступеня тяжкості або смерті.

Події 2-го ступеня були типовими для дітей та/або пацієнтів з ахондроплазією. 4 події 3-го ступеня тяжкості включали грип, хронічний середній отит, синдром апное уві сні та перелом променевої кістки (по 1 пацієнту, 0,8 %). Усі події 3-го ступеня були оцінені як не пов'язані із застосуванням восоритиду.

Загалом, під час лікування восоритидом у 5 пацієнтів (4,2 %) виникли серйозні побічні реакції. Два випадки сталися протягом звітного періоду дослідження 111-302, включаючи 1 пацієнта з хронічним середнім отитом та 1 з генералізованим тоніко-клонічним нападом. Жодна із серйозних побічних реакцій не була пов'язана з досліджуваним лікуванням, і жодна з них не призвела до припинення досліджуваного лікування або участі у дослідженні.

Загальна частота побічних реакцій становила 90/119 (75,6 %) пацієнтів, із 7566 подіями та скоригованою за експозицією частотою 74,3 події/пацієнто-рік на основі 101,78 року застосування. На 1-му році було зареєстровано 7432 побічні реакції у 89/119 (74,8 %) пацієнтів із частотою, скоригованою за тривалістю застосування, 93,9 події/пацієнто-рік на основі 79,12 року застосування. На 2-му році було зареєстровано 123 побічні реакції у 39/61 (63,9%) пацієнтів із частотою подій 5,7 події/пацієнто-рік на основі 21,72 року застосування. На 3-му році до теперішнього часу було зареєстровано лише 11 побічних реакцій у 2/3 (66,7 %) пацієнтів, що дало скориговану за застосуванням частоту 11,8 події/пацієнто-рік на основі 0,93 року застосування. Значне зниження скоригованих за застосуванням показників частоти між 1-м і 2-м роком обумовлено зміною в реєстрації реакцій у місці ін'єкції у дослідженні 111-302. Події, що становлять інтерес (EOI), активно моніторили, і результати наведені нижче:

- Реакції у місці ін'єкції - Загалом, кількість пацієнтів із будь-якою реакцією у місці ін'єкції становила 50/119 (42,0 %), з поправкою на тривалість застосування частота становила 68,6 випадку на пацієнто-рік. Загалом було зареєстровано 6977 випадків реакцій у місці ін'єкції. Всі ці випадки були тимчасовими, несерйозними, і більшість із них минули без медичного втручання. Найпоширенішими реакціями у місці ін'єкції за терміном переважного використання були реакції у місці ін'єкції 43/119 (36,1 %) та еритема у місці ін'єкції 41/119 (34,5 %). Жодна реакція у місці ін'єкції не була зареєстрована як серйозна побічна реакція.

- Зниження артеріального тиску - Відповідно до біологічного впливу CNP на судинну функцію, спостерігалось тимчасове

	<p>зниження артеріального тиску, що у більшості випадків було безсимптомним і самообмеженим та спостерігалось в контексті передбачених протоколом частих вимірювань показників життєво важливих функцій.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Проміжні результати дослідження 111-302 підтверджують тривалий позитивний вплив восоритиду на ріст. Постійний позитивний вплив на РШР та Z-оцінку зросту спостерігали протягом перших 26 тижнів лікування у пацієнтів групи восоритид/восоритид, які отримували восоритид з моменту включення до дослідження 111-301, та у пацієнтів групи плацебо/восоритид після переходу з плацебо на лікування восоритидом у дослідженні 111-302. Ці позитивні зміни не були пов'язані з погіршенням пропорцій тіла в жодній з груп.</p> <p>У пацієнтів групи восоритид/восоритид, які отримували лікування протягом 78 тижнів з моменту першого прийому восоритиду в дослідженні 111-301, позитивний ефект на РШР, який спостерігали протягом перших 52 тижнів лікування, зберігався протягом 78 тижнів. У цих пацієнтів спостерігалось постійне поліпшення Z-оцінки зросту від 26 до 52 і 78 тижнів лікування. Невелика позитивна тенденція з часом у співвідношенні довжини верхньої та нижньої частин тіла спостерігалась у пацієнтів групи восоритид/восоритид із даними за 78 тижнів лікування.</p> <p>Відповідно до позитивного ефекту на швидкість росту, стійке збільшення СХМ, високоспецифічного маркера активності формування кісткової тканини хондроцитами в активних ростових пластинах, підтверджує фармакодинамічний ефект восоритиду на ендохондральну ростову пластину.</p> <p>Лікування восоритидом добре переносилося, без змін у профілі безпеки при продовженні лікування. Найпоширенішими побічними реакціями, що виникли під час лікування, були реакції у місці ін'єкції, які були самообмеженими. Не було випадків припинення лікування через побічну реакцію. П'ять серйозних побічних реакцій, про які повідомили до дати припинення збору даних, не були пов'язані з восоритидом. Не було повідомлень про побічні реакції, пов'язані з непропорційним ростом скелета, зсувом епіфізу головки стегнової кістки або аваскулярним некрозом. Був зафіксований один випадок перелому променевої кістки, пов'язаний з травмою та оцінений як не пов'язаний із досліджуваним лікуванням. Не було виявлено ознак прискореного старіння кісток або негативних змін мінеральної щільності кісткової тканини, а також не було повідомлень про побічні реакції, що вказують на нецільові ефекти. У дванадцяти пацієнтів (10,1 %) спостерігали побічні реакції у вигляді зниження артеріального тиску, серед яких було 4 випадки симптоматичної гіпотензії; всі вони були несерйозними, транзиторними та всі, крім однієї, минули без медичного</p>

