

Clinical Trial Report No. 8

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 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia</p> <p>Trial Number Code: 111-208</p>
6. Clinical trial phase	2
7. Period of the clinical trial	<p>Study Start Date: 12 June 2019</p> <p>Study End Date: Ongoing</p>
8. Countries where the clinical trial was conducted	United States, Australia, United Kingdom and Japan
9. Number of study participants	<p>Planned: All participants who completed Study 111-206 were eligible to enroll</p> <p>Actual: 73</p>
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p>Study 111-208 is an extension of the placebo-controlled study 111-206.</p> <p><u>The primary objectives of this extension study are to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the long-term safety, tolerability of vosoritide • Evaluate change in height/length z-score in children with ACH treated with vosoritide (height/length Z-score is hereafter referred to as height Z-score). <p><u>The secondary objectives of the study are to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the effect of vosoritide on annualized growth velocity (AGV) • Evaluate the pharmacokinetics of vosoritide • Evaluate the effect of vosoritide on body proportions and ratios of the extremities

	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the effect of vosoritide on bone morphology/quality by X-ray and dual X-ray absorptiometry (DXA) • Evaluate the long-term effect of vosoritide on health-related quality of life (QoL), developmental status and functional independence, using age-specific QoL and functional independence questionnaires (Bayley-III, WeeFIM, ITQOL, QoLISSY, PedsQL, Child Behavior Checklist 1.5-5 [CBCL 1.5-5], Child Behavior Checklist 6-18 [CBCL 6-18]). • Evaluate bone metabolism and pharmacodynamic biomarkers • Evaluate immunogenicity of vosoritide and assess impact on safety, pharmacokinetics (PK), and efficacy measures • Describe the incidence of surgical and medical interventions related to achondroplasia • Assess effect on sleep disordered breathing by polysomnography in participants up to 5 years old. • Evaluate the effect of vosoritide on skull and brain morphology, including foramen magnum, ventricular and brain parenchymal dimensions by magnetic resonance imaging (MRI) in participants up to 3 years old. <p><u>The exploratory objectives of the study are to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate genomic biomarkers (optional) • Assess clinical photography (optional)
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>This study (111-208) is a long-term extension of the placebo-controlled study 111-206. All participants in 111-208 will have completed 1 year of placebo or vosoritide treatment in Study 111-206 and are receiving open label daily injections of vosoritide.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Participants with a diagnosis of ACH confirmed by genetic testing, who had completed 52 weeks of treatment in Study 111-206.</p> <p>Individuals were not eligible to participate in the study if they:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Permanently discontinued vosoritide or placebo prior to completion of Study 111-206 2. Had a clinically significant finding or arrhythmia on ECG that indicated abnormal cardiac function or conduction or QTc-F > 450 msec 3. Required any investigational agent (except vosoritide) prior to completion of study period 4. Were in receipt of current therapy with antihypertensive medications, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers, diuretics, beta-blockers, calcium-channel blockers, cardiac glycosides, systemic anticholinergic agents, gonadotrophin-releasing hormone agonists, any medication that may impair or enhance compensatory tachycardia, diuretics, or other drugs known to alter renal or tubular function 5. Were pregnant or planning to become pregnant (self or partner) at any time during the study

	<p>6. Had a concurrent disease or condition that, in the view of the investigator, would interfere with study participation or safety evaluations, for any reason</p> <p>7. Had a condition or circumstance that, in the view of the investigator, placed the subject at high risk for poor treatment compliance</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>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 Baseline and throughout the study will be recorded on the designated eCRF.</p> <p>Restricted Medications:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensive medications • Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors • Angiotensin II receptor blockers • Diuretics • Beta-blockers • Calcium-channel blockers • Cardiac glycosides • Systemic anticholinergic agents • GnRH agonists • Any medication that may impair or enhance compensatory tachycardia, diuretics, or other drugs known to alter renal or tubular function • Any medication that in the investigator’s judgment, may compromise the safety or ability of the subject to participate in the clinical trial <p>Subjects with any concomitant medication use, n (%): 71 (97.3). Subjects with any concomitant medication use initiated on-study, n (%): 70 (95.9). No participants received growth hormone prior to treatment with vosoritide and 4 participants received the COVID-19 vaccine during treatment with vosoritide.</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p><u>Primary Efficacy Endpoints:</u> The primary efficacy endpoint is change from baseline in height Z-Score. By comparison with Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reference data available for average stature children (CDC, 2019), each measurement of height was converted to an age-and sex-appropriate standard deviation score (SDS), also referred to as a Z-Score. Note that no data conversions were applied between body length and standing height as recommended for average stature.</p> <p><u>Secondary Efficacy Endpoints:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline in AGV • Change from baseline in height • Change from baseline in upper to lower body segment ratio • 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) <ul style="list-style-type: none"> • 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) • Change from baseline in body mass index (BMI) and BMI Z-score • Change from baseline in weight Z-score • Change from baseline in sleep study indices • 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 <p>The following secondary efficacy endpoints were not analyzed for presentation in this interim report:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation of the long-term effect of vosoritide on health-related quality of life, developmental status and functional independence (Bayley-III, WeeFIM, ITQoL, QoLISSY, PedsQL, Child Behavior Checklist 1.5-5 and Child Behavior Checklist 6-18). • Evaluation of the immunogenicity of vosoritide and assessment of the impact on safety, pharmacokinetic (PK), and efficacy measures. • Evaluation of genomic biomarkers (optional exploratory endpoint) • Assessment of clinical photography (optional exploratory endpoint) <p><u>Pharmacokinetics:</u> PK parameters generated over the course of the study were to be evaluated and summarized.</p>
<p>17. Safety evaluation criteria</p>	<p>Safety was to be evaluated by the incidence of AEs, SAEs, and clinically significant changes in vital signs, physical examination, Tanner stage, ECG, echocardiogram, bone morphology/quality assessed by X-rays/DXA, and laboratory test results (urinalysis, chemistry, hematology).</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p><u>Safety Analysis:</u> All subjects who received at least one dose of vosoritide were included in the study safety analysis. All presentations of safety data are descriptive.</p> <p><u>Primary Efficacy Variables:</u> The height Z-Score was to be assessed at up to 6 months prior to baseline, baseline and every 26 weeks up to Week 312, then every 52 weeks thereafter, and their change from baseline were summarized and presented.</p> <p><u>Secondary Efficacy Variables:</u> The absolute values for cumulative AGV, 6-month interval AGV, 12-month interval AGV, and their change from baseline were summarized</p>

	<p>and presented. A box and whisker plot was provided for the 6-months interval AGV and 12-month interval AGV over time, by age group at start of vosoritide and treatment group.</p> <p><u>Additional Measures:</u></p> <p><u>Sleep study:</u> Following episodes of sleep apnea, the following indices were summarized: Apnea Index, Hypopnea Index, Apnea Hypopnea Index, Obstructive Index, Central Apnea Index, number of desaturations $\geq 3\%$ per hour.</p> <p><u>Pharmacokinetic measurements:</u> Vosoritide concentrations and PK parameters were summarized descriptively by visit for all participants in the PK population. PK analyses are separately documented in the Clinical Pharmacology.</p> <p>Bone metabolism biomarkers.</p> <p>Vosoritide pharmacodynamic activity biomarkers.</p> <p><u>Immunogenicity:</u> Neutralizing antibodies (NAb) testing was performed on baseline and total antibody (TAb) positive samples.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Participants' ages ranged from 4.5 months to 72 months. Overall, there were similar percentages of male (50.7%) and female (49.3%) participants. The majority of participants were White [51 (69.9%)] and not Hispanic or Latino [67 (91.8%)]. There were 17 (23.3%) participants of Asian origin, of whom, 8 (11.0%) were Japanese. Three participants (4.1%) were of Multiple origin, one participant was a Native Hawaiian or Other Pacific Islander and one participant did not provide information on race due to patient privacy rules.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><u>Primary Efficacy Endpoints:</u></p> <p><u>Change in Height Z-scores</u></p> <p><u>FAS:</u> In participants aged ≥ 24 to < 60 months, the mean (SD) height Z-score improved from -4.72 (1.04) at baseline (N = 34) to -4.45 (0.96) at Week 52 (N = 33). The corresponding mean (SD) change from baseline was 0.23 (0.49). There were a total of 21 participants who had assessments up to Week 104. For these participants the mean (SD) height Z-score improved to -4.09 (0.92) at Week 104. The corresponding mean (SD) change from baseline at Week 104 was 0.33 (0.82).</p> <p>A similar trend in numerical improvement in mean (SD) height Z-score was seen in participants aged ≥ 60 months, improving from -4.71 (1.10) at baseline (N = 6) to -4.60 (1.07) at Week 52 (N = 6) and -4.51 (1.38) at Week 78, the last visit for which data were available from 5 participants, with corresponding changes from baseline of 0.11 (0.22) and 0.21 (0.37), at Weeks 52 and 78, respectively.</p> <p><u>Secondary Efficacy Endpoints:</u></p> <p><u>Changes in Height:</u></p> <p><u>FAS:</u> As expected, the increase in height of study participants was most pronounced in the 0 to < 6 month old group (e.g., mean of 16.03 cm change from baseline to Week 78), followed by ≥ 6 to < 24 months old (e.g., mean 13.80 cm change from baseline to Week 104), followed</p>

	<p>by ≥ 24 to < 60 months old group (e.g., mean 12.09 cm change from baseline to Week 104), reflecting a decelerating pattern of growth in children of this age.</p> <p><u>Additional Analyses:</u></p> <p><u>Sleep study:</u> interpretation of the data is limited by the absence of a control group.</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u> A total of 56 participants including 33 vosoritide/vosoritide participants and 23 placebo/vosoritide participants group were included in the PK population, received at least one dose of vosoritide in this study and had at least one evaluable PK concentration.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>Overall, 71/73 (97.3%) participants experienced at least 1 AE during the study. Within the age groups, the percentage of participants who experienced AEs ranged from 95.5% to 100%.</p> <p><u>AEs by SOC:</u> Overall, AEs were most commonly ($\geq 10\%$ of participants in any group) reported in the Infections and infestations [62 (84.9%) participants], General disorders and administrative site conditions [(45 (61.6%)), Respiratory, thoracic and mediastinal disorders [45 (61.6%)] participants) followed by the Gastrointestinal disorders [42 (57.5%)] participants), Injury, poisoning and procedural complications [32 (43.8%)] participants), and Skin and subcutaneous tissue disorders [28 (38.4%)] participants). Event rates were also highest in these SOCs. The frequency of events reported in the General disorders and administrative site conditions SOC and the Gastrointestinal disorders SOC were highest in the youngest age group (0 to < 6 months) and decreased with increase in participant age. The higher event rate for the General disorders and administration site conditions SOC was largely driven by AEs related to ISRs and that in the Gastrointestinal disorders SOC by teething, appropriate for age. The frequency of reported AEs decreased over from Year 1 to Year 4. However, these data are inconclusive due to the decreasing number of participants reaching subsequent years of treatment.</p> <p><u>AEs by PT:</u> Overall, the five most commonly reported AEs were pyrexia (42.5%), upper respiratory tract infection (38.4%), nasopharyngitis (32.9%), vomiting (27.4%) and ear infection (26.0%) participants. Other than pyrexia which decreased in frequency with increase in age, there was no relationship to age in the reporting of these PTs. Pyrexia is a common manifestation of many childhood illnesses. All episodes of pyrexia were assessed as not related to study drug and all were documented to have resolved. The five AEs with the highest event rates were pyrexia (0.8 events per person year), vomiting (0.7 events per person year), injection site erythema (0.6 events per person year) upper respiratory tract infection (0.5 events per person year) and viral infection (0.5 events per person year).</p> <p><u>AEs by severity:</u> Of the 71 (97.3%) participants who reported a TEAE, 68 (93.2%) reported a Grade 1 (mild) event, 44 (60.3%) reported a Grade 2 (moderate) event and 5 (6.8%) reported a Grade 3 (severe)</p>

	<p>event. In 4/5 participants, the Grade 3 event was reported in Year 1 of treatment. No Grade > 3 events were reported. The reported Grade 3 events were: respiratory syncytial virus infection, kyphosis, cervical cord compression, intracranial pressure increased, adenoidal hypertrophy. None were assessed as related to treatment with vosoritide and all by the event of kyphosis had resolved at the time of reporting. The dose of vosoritide was not changed in response to any of these events but dosing was temporarily interrupted in the event of cervical cord compression.</p> <p><u>Serious adverse events:</u> Overall, 10 SAEs were reports in 7 (9.6%) participants during vosoritide treatment or within 30 days of treatment. All SAEs were assessed as not related to study treatment and none led to discontinuation of study drug or discontinuation from the study. The SAE terms reported were: cervical cord compression, intracranial pressure increased (2 events) subdural hygroma, sleep apnoea syndrome (2 events), adenoidal hypertrophy, pneumonia, respiratory syncytial virus infection and oxygen saturation decreased.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>Vosoritide was well tolerated, with no treatment limiting adverse effects and a safety profile generally consistent with that previously reported in participants ≥ 5 years of age. No new safety concerns were identified with use of vosoritide in participants aged 0 to ≤ 5 years (≤ 60 months). Most AEs were mild (Grade 1) or moderate (Grade 2) in severity and the majority of treatment related adverse events were due to ISRs. There was no notable age-related propensity to hypersensitivity reactions or hypotension. The incidence of adverse events leading to drug interruption was highest in younger participant cohorts, though no adverse event led to discontinuation from study drug or from the study, regardless of age group. No participant experienced a treatment related SAE.</p> <p>Overall, the five most commonly reported AEs were pyrexia, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, vomiting and ear infection. Pyrexia is a common manifestation of many childhood illnesses. Most AEs were mild (Grade 1) or moderate (Grade 2). Overall, there were 5 Grade 3 events; all were assessed as not related to vosoritide.</p> <p>No events of slipped capital femoral epiphysis, avascular necrosis, or osteonecrosis were reported.</p> <p>There was a single event of radial fracture, related to trauma and assessed as not related to study drug.</p> <p>There was no evidence of disproportionate skeletal growth, accelerated bone age, or abnormal bone morphology.</p> <p>There were no clinically meaningful changes in laboratory assessments or vital signs over time.</p> <p>Interpretation of long-term changes in height Z-score, height, and AGV in this population of vosoritide treated participants in the absence of a control group should take into account the natural trajectory of growth in children with ACH, with rapid accumulation of growth deficit compared to average stature children up to the age of 5 years,</p>

and general decrease in height Z-score, height, and AGV over time in the untreated children with ACH of this age group.

As expected, and driven by natural age-related changes in linear growth, baseline growth patterns differ substantially between the age groups. Age groups ≥ 24 to < 60 months and > 60 months, showed relatively stable and predictable baseline growth. In contrast, participants in the age groups ≥ 6 to < 24 months and 0 to < 6 months showed rapid decline in growth velocity, with the 0 to < 6 months group showing the clearest decline.

In participants aged ≥ 24 to < 60 months and ≥ 60 months, with less variable baseline growth, treatment with vosoritide demonstrated a positive impact of therapy through a marked improvement in height-Z score and increase in AGV over time.

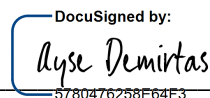
In participants aged ≤ 24 months, decreases in AGV were seen at all timepoints post-baseline. This decrease was more pronounced in participants aged 0 to < 6 months than in participants aged ≥ 6 to < 24 months and slowed substantially and stabilized as participants got older in the second year of treatment.

In participants aged ≥ 6 to < 24 months, despite a rapid decline in AGV, an improvement in height-Z score was observed at week 52 compared to baseline with a shallow decline in height Z score observed at Week 104.

In participants aged 0 to < 6 months, height-Z scores decreased over time.

In all age groups, there was a decline in the upper to lower body segment ratio over time which is consistent with the natural pattern of growth in this age group of participants with ACH. Due to the natural improvement (decline) in upper to lower body segment ratio, and in absence of the untreated control group, it is not clear whether treatment with vosoritide was associated with clinically meaningful incremental improvement in proportionality.

There were numerical increases in MRI volumetric and other measurements in all age groups. Most pronounced changes (considering the limited sample size and data variability) were seen in the group of 0 to < 6 month old participants. The interpretation of these changes is limited by the absence of a control and by the small sample sizes beyond one year of treatment.

DocuSigned by:

5780476258E64F3...

Oct 24, 2025

Applicant

(signature)

(Marketing Authorization Holder)

___ Ayşe Demirtaş, Director, Regulatory Affairs International ___

(full name)

Звіт про клінічне випробування № 8

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>Відкрите довгострокове продовження дослідження фази 2 для оцінки безпеки та ефективності BMN 111 у дітей з ахондроплазією Кодовий номер випробування: 111-208</p>
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Дата початку дослідження: 12 червня 2019 року Дата закінчення дослідження: продовжується</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Австралія, Великобританія та Японія
9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: усі досліджувані, які завершили дослідження 111-206, мали право приймати участь Фактична: 73</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Дослідження 111-208 є продовженням плацебо-контрольованого дослідження 111-206. <u>Головні цілі цього продовження дослідження:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити довгострокову безпеку та переносимість восоритиду • Оцінити зміну Z-показника зросту/довжини тіла у дітей з ахондроплазією, які отримують восоритид (Z-показник зросту/довжини тіла надалі називається Z-показником зросту) <p><u>Вторинні цілі цього дослідження:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив восоритиду на річну швидкість зростання (РШЗ) • Оцінити фармакокінетику восоритиду

	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити вплив восоритиду на пропорції тіла і співвідношення кінцівок • Оцінити вплив восоритиду на морфологію/якість кісток за допомогою рентгенографії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) • Оцінити довгостроковий вплив восоритиду на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (QoL), рівень розвитку та функціональну незалежність, використовуючи вікові опитувальники якості життя та функціональної незалежності (Bailey-III, WeeFIM, ITQOL, QoLISSY, PedsQL, контрольний список поведінки дитини 1.5-5 [CBCL 1.5-5]), контрольний список поведінки дитини 6-18 [CBCL 6-18]) • Оцінити метаболізм кісток та фармакодинамічні біомаркери • Оцінити імуногенність восоритиду та оцінити вплив на показники безпеки, фармакокінетики та ефективності • Описати частоту хірургічних та медичних втручань, пов'язаних з ахондроплазією • Оцінити вплив на порушення дихання уві сні за допомогою полісомнографії у досліджуваних віком до 5 років • Оцінити вплив восоритиду на морфологію черепа та головного мозку, включаючи розміри потиличного отвору, шлуночків та паренхіми головного мозку, за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) у досліджуваних віком до 3 років. <p><u>Пошукові цілі цього дослідження:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити геномні біомаркери (необов'язково) • Оцінити клінічні фотографії (необов'язково)
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження (111-208) є довгостроковим продовженням плацебо-контрольованого дослідження 111-206. Усі учасники дослідження 111-208 завершать 1-річний курс лікування плацебо або восоритидом у дослідженні 111-206 і отримуватимуть щоденні ін'єкції восоритиду у відкритому режимі.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Досліджувані з діагностованою ахондроплазією, підтвердженою генетичним тестуванням, які пройшли 52 тижні лікування в дослідженні 111-206.</p> <p>Досліджувані не мали права брати участь у дослідженні, якщо вони:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Остаточного припинили прийом восоритиду або плацебо до завершення дослідження 111-206. 2. Мали клінічно значущі ознаки (або аритмії за результатами ЕКГ), які вказували на порушення серцевої функції або провідності, або QTc-F > 450 мс. 3. Потребували застосування будь-якого досліджуваного засобу (крім восоритиду) до завершення періоду дослідження. 4. Отримували поточну терапію антигіпертензивними препаратами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокаторами рецепторів ангіотензину II,

	<p>діуретиками, бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, серцевими глікозидами, системними антихолінергічними засобами, агоністами гонадотропін-релізінг-гормону, будь-якими лікарськими засобами, які можуть порушити або посилити компенсаторну тахікардію, діуретики або інші лікарські засоби, які, як відомо, змінюють функцію нирок або каналців.</p> <p>5. Були вагітними або планували завагітніти (або партнер такої жінки) в будь-який час під час дослідження.</p> <p>6. Мали супутнє захворювання або стани, які, на думку дослідника, з будь-якої причини заважали б участі у дослідженні чи оцінці безпеки.</p> <p>7. Мали стан або обставини, які, на думку дослідника, піддавали суб'єкта високому ризику недотримання режиму лікування.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Восоритид у вигляді ліофілізованого порошку від білого до жовтого кольору, що не містить консервантів, для розведення в стерильній воді для ін'єкцій і введення у вигляді підшкірної ін'єкції.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Усі лікарські засоби (рецептурні, безрецептурні та рослинні) та харчові добавки за 30 днів до початку дослідження та протягом усього дослідження мають бути зареєстровані у відповідній індивідуальній реєстраційній картці (eCRF).</p> <p>Заборонені лікарські засоби:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антигіпертензивні препарати • Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) • Блокатори рецепторів ангіотензину II • Діуретики • Бета-адреноблокатори • Блокатори кальцієвих каналів • Серцеві глікозиди • Системні антихолінергічні засоби • Агоністи ГнРГ • Будь-які лікарські засоби, які можуть порушити або посилити компенсаторну тахікардію, діуретики або інші лікарські засоби, які, як відомо, змінюють функцію нирок або каналців • Будь-який лікарський засіб, який, на думку дослідника, може поставити під загрозу безпеку або здатність досліджуваного брати участь у клінічному дослідженні. <p>Досліджувані, яким застосовували будь-які супутні лікарські засоби, n (%): 71 (97,3).</p> <p>Досліджувані, у яких під час дослідження було розпочато застосування будь-яких супутніх лікарських препаратів, n (%): 70 (95,9).</p>

	<p>Жоден з досліджуваних не отримував гормон росту до лікування восоритидом, а 4 досліджувані отримали вакцину проти COVID-19 під час лікування восоритидом.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> Первинною кінцевою точкою ефективності є зміна Z-показника зросту порівняно з вихідним рівнем. Порівняно з довідковими даними Центрів контролю та профілактики захворювань (CDC), доступними для дітей середнього зросту (CDC, 2019), кожен вимір зросту був перетворений на показник стандартного відхилення (SDS), що відповідає віку та статі, також відомий як Z-показник. Слід врахувати, що не застосовувалися перетворення даних між довжиною тіла і ростом в положенні стоячи, як це рекомендовано для середнього зросту.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна РШЗ порівняно з вихідним рівнем • Зміна зросту порівняно з вихідним рівнем • Зміна співвідношення верхнього і нижнього сегментів тіла порівняно з вихідним рівнем • Зміна інших показників зростання (довжина верхньої частини тіла, окружність голови, розмах рук, довжина плеча, довжина передпліччя, довжина стегна, довжина від коліна до п'яти і довжина великогомілкової кістки) порівняно з вихідним рівнем • Зміна інших пропорцій тіла (співвідношення розмаху рук до зросту, співвідношення довжини плеча до довжини передпліччя, співвідношення довжини стегна до довжини від коліна до п'яти, а також співвідношення довжини стегна до довжини великогомілкової кістки) порівняно з вихідним рівнем • Зміна індексу маси тіла (ІМТ) і Z-показника ІМТ в порівняно з вихідним рівнем • Зміна Z-показника маси тіла порівняно з вихідним рівнем • Зміна досліджуваних показників сну порівняно з вихідним рівнем • Зміни на двосторонніх рентгенограмах нижніх кінцівок, рентгенограмах поперекового відділу хребта, зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і вмісту мінеральних речовин в кістковій тканині (МРКТ) за даними ДРА, а також у результатах МРТ порівняно з вихідним рівнем <p>Наступні вторинні кінцеві показники ефективності не були проаналізовані для представлення в даному проміжному звіті:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка довгострокового впливу восоритиду на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, стан розвитку та функціональну незалежність (Bailey-III, WeeFIM, ITQoL, QoLISSY, PedsQL, контрольний список поведінки дитини 1.5-5 та контрольний список поведінки дитини 6-18) • Оцінка імуногенності восоритиду та оцінка впливу на показники безпеки, фармакокінетики та ефективності

	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінка геномних біомаркерів (необов'язкова пошукова точка) • Оцінка результатів клінічної фотозйомки (необов'язкова пошукова точка) <p><u>Фармакокінетика:</u> Параметри ФК, отримані в ході дослідження, мали бути оцінені і узагальнені.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за частотою НЯ, СНЯ та клінічно значущими змінами життєво важливих показників, фізикального обстеження, стадії Таннера, ЕКГ, ехокардіограми, морфології/якості кісток, оціненої за допомогою рентгенографії/ДРА, та результатів лабораторних досліджень (аналіз сечі, біохімічний аналіз, гематологічні показники).</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Аналіз безпеки:</u> Усі досліджувані, які отримували принаймні одну дозу восоритиду, були включені в аналіз безпеки дослідження. Усі представлені дані з безпеки носять описовий характер.</p> <p><u>Первинні змінні ефективності:</u> Z-показник зросту мав оцінюватися за 6 місяців до вихідного рівня, на вихідному рівні, потім кожні 26 тижнів до 312-го тижня, потім кожні 52 тижні після цього, а зміни порівняно з вихідним рівнем були узагальнені і представлені.</p> <p><u>Вторинні змінні ефективності:</u> Були узагальнені і представлені абсолютні значення кумулятивного показника РШЗ, РШЗ з інтервалом в 6 місяців, РШЗ з інтервалом в 12 місяців і зміни порівняно з вихідним рівнем. Діаграма «ящик з вусами» була представлена для РШЗ з інтервалом в 6 місяців, РШЗ з інтервалом в 12 місяців у динаміці за віковими групами на момент початку застосування восоритиду та групами лікування.</p> <p><u>Додаткові оцінювання:</u> <u>Дослідження сну:</u> після епізодів апное сну були підсумовані такі показники: індекс апное, індекс гіпопное, індекс апное-гіпопное, індекс обструкції, індекс центрального апное, кількість випадків десатурації $\geq 3\%$ на годину. <u>Фармакокінетичні оцінювання:</u> концентрації восоритиду та параметри ФК були описово узагальнені залежно від візиту для всіх досліджуваних ФК-популяції. Аналізи ФК окремо описані як клінічна фармакологія. Біомаркери кісткового метаболізму. Біомаркери фармакодинамічної активності восоритиду. <u>Імуногенність:</u> тестування на наявність нейтралізуючих антитіл проводили на вихідних зразках та на позитивних щодо сумарних антитіл зразках.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Вік досліджуваних коливався від 4,5 місяця до 72 місяців. Загалом відсоткова кількість хлопчиків (50,7%) і дівчаток (49,3%) була однаковою. Більшість досліджуваних були</p>

	<p>європеїдами [51 (69,9 %)] та не були латиноамериканцями чи іспанського походження [67 (91,8%)]. Серед досліджуваних було 17 (23,3 %) осіб азіатського походження, з яких 8 (11,0 %) були японцями. Троє досліджуваних (4,1 %) мали різне походження, один досліджуваний був корінним жителем Гаваїв чи інших тихоокеанських островів, а інформація про расову приналежність ще одного досліджуваного не надана через правила конфіденційності пацієнтів.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Первинна кінцева точка ефективності:</u> <u>Зміна Z-показників зросту*</u> <u>FAS:</u> у досліджуваних віком від ≥ 24 до < 60 місяців середній Z-показник зросту (CB) покращився з -4,72 (1,04) на вихідному рівні (N = 34) до -4,45 (0,96) на 52-му тижні (N = 33). Відповідна середня зміна (CB) від вихідного рівня становила 0,23 (0,49). Загалом 21 досліджуваний пройшли оцінювання до 104-го тижня. У цих досліджуваних середній Z-показник зросту (CB) покращився до -4,09 (0,92) на 104-му тижні. Відповідна середня зміна (CB) від вихідного рівня на 104-му тижні становила 0,33 (0,82). Аналогічна тенденція кількісного поліпшення середнього Z-показника зросту (CB) спостерігалася у досліджуваних віком ≥ 60 місяців, збільшившись з -4,71 (1,10) на вихідному рівні (N = 6) до -4,60 (1,07) на 52-му тижні (N = 6) та -4,51 (1,38) на 78-му тижні, останній візит, для якого були доступні дані 5 досліджуваних, з відповідними змінами порівняно з вихідним рівнем у 0,11 (0,22) і 0,21 (0,37) на 52-й і 78-й тижень відповідно. <u>Вторинні кінцеві точки ефективності:</u> <u>Зміни у зрості:</u> <u>FAS:</u> як і очікувалося, збільшення зросту учасників дослідження було найбільш вираженим у групі дітей віком від 0 до < 6 місяців (наприклад, середня зміна у 16,03 см порівняно з вихідним рівнем до 78-го тижня), за якими слідували діти віком від ≥ 6 до < 24 місяців (наприклад, середня зміна у 13,80 см порівняно з вихідним рівнем до 104-го тижня), за якими слідувала група дітей віком від ≥ 24 до < 60 місяців (наприклад, середня зміна у 12,09 см від вихідного рівня до 104-го тижня), що відображає уповільнення зростання у дітей цього віку. <u>Додаткові аналізи:</u> <u>Дослідження сну:</u> інтерпретація отриманих даних обмежена через відсутність контрольної групи. <u>Фармакокінетика:</u> загалом 56 досліджуваних, у тому числі 33 досліджувані з групи восоритид/восоритид та 23 досліджувані з групи плацебо/восоритид, були включені до ФК-популяції дітей, які отримували щонайменше одну дозу восоритиду в цьому дослідженні та мали принаймні одну ФК-концентрацію, що піддається оцінці.</p>

21. Результати з безпеки

Загалом 71 із 73 (97,3 %) досліджуваних мали принаймні 1 НЯ під час дослідження. У межах вікових груп відсоток досліджуваних, які мали НЯ, коливався від 95,5 % до 100 %.

НЯ за СОК: загалом НЯ найчастіше (≥ 10 % досліджуваних у будь-якій групі) повідомлялися в таких СОК: інфекції та інвазії [62 (84,9 %) досліджувані], загальні розлади та реакції у місці введення [45 (61,6 %)], розлади дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння [45 (61,6 %) досліджуваних], потім розлади шлунково-кишкового тракту [42 (57,5 %) досліджувані], травми, отруєння та процедурні ускладнення [32 (43,8 %) досліджувані] та розлади шкіри та підшкірної тканини [28 (38,4%) досліджуваних]. Частота явищ також була найвищою в цих СОК. Частота явищ, про які повідомлялося в СОК «Загальні розлади та реакції у місці введення» та СОК «Розлади шлунково-кишкового тракту», була найвищою у наймолодшій віковій групі (від 0 до < 6 місяців) та зменшувалася зі збільшенням віку досліджуваних. Більша частота явищ у СОК «Загальні розлади та реакції у місці введення» була значною мірою зумовлена НЯ, пов'язаними з реакціями у місці введення, а у СОК «Розлади шлунково-кишкового тракту» – прорізуванням зубів, що відповідає віку. Частота зареєстрованих НЯ знижалася з 1-го до 4-го року. Однак ці дані є непереконливими через зменшення кількості досліджуваних, які проходять лікування в наступні роки.

НЯ за термінами переважного використання: загалом, п'ятьма найчастіше зареєстрованими НЯ були пірексія (42,5 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (38,4 %), назофарингіт (32,9 %), блювання (27,4 %) та інфекція вуха (26,0 %) досліджуваних. За винятком пірексії, частота якої зменшувалася зі збільшенням віку, для інших цих термінів переважного використання не було зв'язку з віком. Пірексія є поширеним проявом багатьох дитячих захворювань. Усі епізоди пірексії були оцінені як не пов'язані з досліджуваним препаратом, і всі вони були задокументовані як такі, що минули. П'ятьма НЯ з найбільшою частотою були пірексія (0,8 випадку на людину на рік), блювання (0,7 випадку на людину на рік), еритема в місці ін'єкції (0,6 випадку на людину на рік), інфекція верхніх дихальних шляхів (0,5 випадку на людину на рік) і вірусна інфекція (0,5 випадку на людину на рік).

НЯ за ступенем тяжкості: із 71 (97,3 %) досліджуваного, які мали НЯ на фоні лікування, 68 (93,2 %) мали явище 1-го (легкого) ступеня, 44 (60,3 %) мали явище 2-го (помірного) ступеня і 5 (6,8 %) – 3-го (тяжкого) ступеня. У 4/5 досліджуваних явище 3-го ступеня спостерігалось на 1-му році лікування. Повідомлень про явища ступеня > 3 не було. Повідомленими явищами 3-го ступеня були: респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція, кіфоз, компресія шийного відділу спинного мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску, гіпертрофія аденоїдів. Жодне з них

	<p>не було оцінене як пов'язане з лікуванням восоритидом, і всі випадки, крім кіфозу, минули на момент складання звіту. Дозу восоритиду не змінювали у відповідь на жодне з цих явищ, але застосування тимчасово припиняли у разі компресії шийного відділу спинного мозку.</p> <p><u>Серйозні небажані явища:</u> загалом під час лікування восоритидом або протягом 30 днів після лікування у 7 (9,6 %) досліджуваних було зареєстровано 10 СНЯ. Усі СНЯ були оцінені як не пов'язані з досліджуваним лікуванням, і жодне з них не призвело до відміни досліджуваного препарату або припинення участі в дослідженні. Повідомлялося про такі СНЯ: компресія шийного відділу спинного мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску (2 явища), субдуральна гідрома, синдром апное сну (2 явища), гіпертрофія аденоїдів, пневмонія, респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція та зниження насичення киснем.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Восоритид добре переносився, без небажаних явищ, що обмежують лікування, а профіль безпеки загалом відповідав тому, що повідомлявся раніше у досліджуваних віком ≥ 5 років. Не було виявлено жодних нових проблем безпеки щодо застосування восоритиду у досліджуваних віком від 0 до ≤ 5 років (≤ 60 місяців). Більшість НЯ були легкими (1-й ступінь) або помірними (2-й ступінь), і більшість НЯ, пов'язаних з лікуванням, були спричинені реакціями у місці введення. Не було відзначено помітного зв'язку з віком щодо схильності до реакцій гіперчутливості або артеріальної гіпотензії. Частота НЯ, що призвели до перерви застосування препарату, була найвищою у молодших групах учасників, хоча жодне НЯ не призвело до припинення застосування досліджуваного препарату або участі у дослідженні, незалежно від вікової групи. Жоден досліджуваний не мав СНЯ, пов'язаних з лікуванням.</p> <p>Загалом, п'ятьма найчастіше повідомлюваними НЯ були пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, блювання та інфекція вуха. Пірексія є поширеним проявом багатьох дитячих захворювань. Більшість НЯ були легкими (1-й ступінь) або помірними (2-й ступінь). Загалом було 5 явищ 3-го ступеня; всі вони були оцінені як не пов'язані з восоритидом.</p> <p>Про випадки зміщення епіфіза головки стегнової кістки, аваскулярного некрозу або остеонекрозу не повідомлялося.</p> <p>Був зафіксований єдиний випадок перелому променевої кістки, пов'язаний з травмою і оцінений як не пов'язаний з досліджуваним препаратом.</p> <p>Не було виявлено жодних ознак непропорційного росту скелета, прискорених вікових змін кісток або аномальної морфології кісток.</p> <p>У динаміці не спостерігалось клінічно значущих змін у лабораторних показниках або життєво важливих показниках.</p>

Інтерпретація довгострокових змін Z-показника зросту, зросту та РШЗ у цій популяції досліджуваних, які отримували восоритид, за відсутності контрольної групи повинна враховувати природну траєкторію зростання у дітей з ахондроплазією, зі швидким накопиченням дефіциту зросту порівняно з дітьми середнього зросту до 5 років, та загальним зниженням Z-показника зросту, зросту та РШЗ з часом у дітей з ахондроплазією цієї вікової групи, які не отримують лікування.

Як і очікувалося, і що зумовлено природними віковими змінами лінійного зростання, базові моделі зростання суттєво відрізняються між віковими групами. Вікові групи від ≥ 24 до < 60 місяців і > 60 місяців продемонстрували відносно стабільне і передбачуване базове зростання. На відміну від цього, досліджувані вікових груп від ≥ 6 до < 24 місяців та від 0 до < 6 місяців мали швидке зниження швидкості росту, причому найбільш виражене зниження спостерігалось у групі від 0 до < 6 місяців.

У досліджуваних віком від ≥ 24 до < 60 місяців і ≥ 60 місяців з меншою варіабельністю базового зростання лікування восоритидом продемонструвало позитивний ефект терапії за рахунок помітного поліпшення Z-показника зросту і збільшення РШЗ у динаміці.

У досліджуваних віком ≤ 24 місяців спостерігалось зниження РШЗ у всі періоди часу після вихідного рівня. Це зниження було більш вираженим у досліджуваних віком від 0 до < 6 місяців, ніж у досліджуваних віком від ≥ 6 до < 24 місяців, і істотно сповільнилося і стабілізувалося в міру дорослішання досліджуваних на другому році лікування.

У досліджуваних віком від ≥ 6 до < 24 місяців, незважаючи на швидке зниження РШЗ, на 52-му тижні спостерігалось поліпшення Z-показника зросту порівняно з вихідним рівнем, а на 104-му тижні спостерігалось незначне зниження Z-показника зросту.

У досліджуваних віком від 0 до < 6 місяців Z-показники зросту з часом знижувалися.

У всіх вікових групах з часом спостерігалось зниження співвідношення верхньої та нижньої частин тіла, що узгоджується з природною закономірністю зростання в цій віковій групі учасників з ахондроплазією. Через природне поліпшення (зниження) співвідношення верхньої та нижньої частин тіла та відсутність контрольної групи, яка не отримувала лікування, не було встановлено, чи лікування восоритидом було пов'язане з клінічно значущим поступовим покращенням пропорційності.

У всіх вікових групах спостерігалось чисельне збільшення об'ємних та інших вимірювань МРТ. Найбільш виражені зміни (враховуючи обмежений розмір вибірки та варіабельність даних)

