

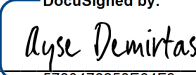
Clinical Trial Report No. 9

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 Randomized, Controlled, Open-Label Clinical Trial With an Open-Label Extension to Investigate the Safety of Vosoritide in Infants and Young Children With Achondroplasia at Risk of Requiring Cervicomedullary Decompression Surgery</p> <p>Trial Number Code: 111-209</p>
6. Clinical trial phase	2
7. Period of the clinical trial	<p>First Enrollment: 10 October 2020</p> <p>Last Patient Last Visit: Not Applicable (Interim safety results)</p>
8. Countries where the clinical trial was conducted	The United Kingdom and Australia
9. Number of study participants	<p>Planned: Approximately 20 participants</p> <p>Actual: 16 participants as of the data cut-off date of 25 February 2022</p>
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the safety of vosoritide in children who are at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery <p><u>Secondary objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the efficacy of vosoritide in children who are at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery <p>For this abbreviated CSR, along with all safety endpoints, the protocol-specified efficacy endpoint of change in MRI measurement of brain stem/skull and spinal cord volume performed every 6 months was analyzed as a part of the safety endpoint.</p>
11. Design of the clinical trial	This is a stratified (based on age), randomized, controlled, open-label clinical study to investigate the safety of vosoritide treatment in infants

	and young children with ACH at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery.
12. Main inclusion criteria	Participants with a diagnosis of ACH confirmed by genetic testing, aged 0 to <12 months.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vosoritide (BMN 111, modified rhCNP) and Standard of Care (SoC) Standard of Care alone or Standard of Care + 30 µg/kg vosoritide daily
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not Applicable
15. Concomitant therapy	<p>Prior medication use was reported in 100.0% participants in the SoC alone group and 66.7% participants in the SoC + vosoritide group. The most common type of medications for SoC alone group and SoC + vosoritide group included anesthetics (57.1% versus 44.4%) and analgesics (14.3% versus 33.3%).</p> <p>All participants received concomitant medications during 111-209. The most common type of medications for SoC alone group and SoC + vosoritide group included analgesics (71.4% versus 88.9%, vaccines (85.7% versus 77.8%), anesthetics (57.1% versus 55.6%), and vitamins.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	For the purpose of this abbreviated CSR, the protocol-specified efficacy endpoint of change in MRI measurement of brain stem/skull and spinal cord volume performed every 6 months was analyzed as a part of the safety endpoint. No other efficacy endpoints were analyzed.
17. Safety evaluation criteria	Incidence, severity and relationship to study drug of all treatment-emergent adverse events (TEAEs), including events of interest (EOI) and events of cervicomedullary decompression. Procedures/intervention/surgery, imaging assessments, clinical laboratory assessments, vital signs, and electrocardiogram (ECG).
18. Statistical methods	<p>For the interim analysis summaries, the two treatment group labels used for reporting Study 111-209 data during the 104-week Randomized Treatment period were denoted as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SoC + vosoritide • SoC alone <p>For this abbreviated CSR, summaries are presented only for MRI of brain stem/skull for the Safety population. These data are considered of interest as both safety and efficacy.</p> <p>When summarizing categorical data, for mutually exclusive categories, the sum of the individual categories, including a separate "Missing" category, equaled 100%. Unless otherwise specified, if categories had no data, they were not displayed.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The baseline demographics were generally comparable between the SoC alone group and the SoC + vosoritide group. Overall, the participants' age ranged from 1.4 months to 11.9 months at Day 1 with a mean (SD) age of 7.30 (3.42) months. Similar number of participants

	<p>were enrolled in the two age groups (56.3% participants who were 0 to ≤6 months old and 43.8% participants who were >6 to ≤12 months old) with equal number of males and females.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>For this abbreviated CSR, no efficacy endpoints were analyzed. The protocol-specified efficacy endpoint of change in MRI measurement of brain stem/skull and spinal cord volume performed every 6 months was analyzed as a part of the safety endpoint.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>In the Safety population, 85.7% participants in the SoC alone group and 88.9% participants in the SoC + vosoritide group had at least 1 AE during the study. No participants experienced treatment-related AEs. The overall incidence of AEs by SOC was similar between the two treatment groups. The incidence rates were higher in the SoC + vosoritide group in 3 SOC (Gastrointestinal disorders; Injury, poisoning and procedural complications; Nervous system disorders) driven by 2 additional events occurring in each SOC in the SoC + vosoritide group vs the SoC alone group. Continued observations over time will determine if these differentials are meaningful.</p> <p>The most commonly (>20%) reported AEs by PT in both the SoC alone and SoC + vosoritide groups were those attributable to pediatric illnesses or complaints: viral infection, vomiting, teething, pyrexia, rash, nasopharyngitis, abdominal pain, constipation, cough, vaccination complication and nasal congestion. The rates were similar across groups, though small numbers limit some of the intergroup comparisons. Treatment with vosoritide did not appear to significantly alter the incidence any common pediatric or ACH related AEs.</p> <p>Most AEs in the SoC alone and SoC + vosoritide groups were Grade 1 (6 participants [85.7%] and 8 participants [88.9%], respectively) with an exposure-adjusted event-rate of 12.17 and 23.86, respectively, with fewer Grade 2 events (1 participant each [14.3% and 11.1%]). Four participants (44.4%) in the SoC + vosoritide group experienced a total of 5 Grade 3 events. All Grade 3 events were SAEs: 2 events of cervical cord compression and 1 event each of lower respiratory tract infection, urosepsis, and fractured skull depressed. None of the serious Grade ≥ 3 AEs were assessed as treatment related. No Grade 3 events or SAEs were reported in the SoC alone group. None of the Grade 3 adverse events led to study treatment discontinuation.</p> <p>Two participants (aged 10.4 and 5.9 months) in the SoC + vosoritide group experienced the SAE of cervical cord compression and surgical decompression was done. While both participants had evidence of progression of cervical cord compression on MRI (Grade 3 AFMS), neither one had progression of neurological manifestations of cord compromise. Both SAEs were reviewed by DMC and both participants continued on study treatment.</p> <p>Hypersensitivity AEs were reported in 57.1% participants in the SoC alone group and 33.3% participants in the SoC + vosoritide group. All hypersensitivity events were non-serious, assessed as not related to</p>

	<p>study treatment, and did not lead to study treatment discontinuation. No Grade 3 hypersensitivity AEs or anaphylaxis were reported. No events of ISR, hypotension, heart rate change, avascular necrosis, slipped capital femoral epiphysis, or anaphylaxis were reported in any of the participants.</p> <p>There were no clinically meaningful changes in mean chemistry values and hematology parameters over time. There were no clinically meaningful or long term shifts in laboratory assessments. Two participants experienced a normal to Grade 3 shift in alkaline phosphatase, one in the SoC alone group and one in the SoC + vosoritide group. Elevations in alkaline phosphatase are known to occur during phases of rapid bone growth, and do not appear to represent drug related toxicity.</p> <p>There was no meaningful change in pre-dose heart rate over the course of the study in either group.</p> <p>On comparison of MRI parameters at Week 26, positive percentage change from baseline was observed in the SoC + vosoritide group compared with the SoC alone group in sinus volume, ratio of face volume to calvarium, and ratio of area of spinal cord to foramen magnum. Percent changes from baseline at Week 26 were less pronounced in the SoC + vosoritide group compared with the SoC alone group for facial volume, calvarium volume, foramen magnum area, spinal cord area at the foramen magnum level, whole brain total volume, and ventricles total.</p> <p>Overall, administration of vosoritide was generally well tolerated in participants aged 0 to ≤12 months.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>Study 111-209 is currently ongoing and enrollment is still open. Vosoritide was well tolerated, with no treatment limiting adverse effects and a safety profile generally consistent with that seen in older children in the Phase 3 pivotal study 111-301, extension study to 111-301 (111-302), Phase 2 randomized, double-blind study in younger children 111-206 and extension study to 111-206 (111-208). No new safety concerns were identified with use of vosoritide in participants aged 0 to ≤12 months. Most AEs were mild (Grade 1) or moderate (Grade 2) in severity and no participants experienced treatment-related AEs or AEs that led to treatment discontinuation.</p>

DocuSigned by:

 Oct 24, 2025
5780476258E64F3...

Applicant

(signature)

(Marketing Authorization Holder)

___ Ayşe Demirtaş, Director, Regulatory Affairs International ___

(full name)

Звіт про клінічне випробування № 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВОКСЗОГО
2. Заявник	БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія
3. Виробник	Біомарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР) Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісних захворювань, що був зареєстрований Європейським агентством з медичних продуктів (ЕМА) (за централізованою процедурою), згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460 Лікарський засіб визначений як препарат обмеженого застосування (препарат-сирота)</p>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Рандомізоване контрольоване відкрите клінічне дослідження з відкритим розширенням для вивчення безпеки восоритиду у немовлят та дітей раннього віку з ахондроплазією, які мають ризик необхідності оперативного втручання для цервікомедулярної декомпресії. Кодовий номер випробування: 111-209</p>
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Дата включення першого пацієнта: 10 жовтня 2020 року Останній візит останнього пацієнта: не застосовується (проміжні результати з безпеки)</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія та Австралія
9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: приблизно 20 досліджуваних Фактична: 16 досліджуваних на дату закінчення збору даних 25 лютого 2022 року</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку восоритиду у дітей, які мають ризик необхідності оперативного втручання для цервікомедулярної декомпресії. <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити ефективність восоритиду у дітей, які мають ризик необхідності оперативного втручання для цервікомедулярної декомпресії.

	Для цього скороченого звіту клінічного дослідження, разом з усіма кінцевими точками безпеки, як частину кінцевої точки безпеки було проаналізовано кінцеву точку ефективності, визначену протоколом, яка полягала в змінах результатів обстежень МРТ стовбура мозку/черепа та спинного мозку з визначенням об'ємів, що проводилися кожні 6 місяців.
11. Дизайн клінічного випробування	Стратифіковане (за віком) рандомізоване контрольоване відкрите клінічне дослідження для вивчення безпеки восоритиду у немовлят та дітей раннього віку з ахондроплазією, які мають ризик необхідності оперативного втручання для цервікомедулярної декомпресії.
12. Основні критерії включення	Досліджувані з діагностованою ахондроплазією, підтвердженою генетичним тестуванням, віком від 0 до < 12 місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Восоритид (BMN 111, модифікований rhCNP) та стандарт лікування (СЛ) Стандарт лікування окремо або стандарт лікування + 30 мкг/кг восоритиду на день
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Про попереднє застосування ліків повідомлялося у 100,0 % досліджуваних у групі застосування лише СЛ та 66,7 % досліджуваних у групі застосування СЛ + восоритид. Найчастіше застосовуваними лікарськими засобами в групі лише СЛ і в групі СЛ + восоритид були анестетики (57,1 % проти 44,4 %) і анальгетики (14,3 % проти 33,3 %). Усі досліджувані отримували одночасно застосовувані лікарські засоби протягом дослідження 111-209. Найчастіше застосовуваними лікарськими засобами в групі лише СЛ і в групі СЛ + восоритид були анальгетики (71,4 % проти 88,9 %), вакцини (85,7 % проти 77,8 %), анестетики (57,1 % проти 55,6 %) і вітаміни.
16. Критерії оцінки ефективності	Для цього скороченого звіту клінічного дослідження як частину кінцевої точки безпеки було проаналізовано кінцеву точку ефективності, визначену протоколом, яка полягала в змінах результатів обстежень МРТ стовбура мозку/черепа та спинного мозку з визначенням об'ємів, що проводилися кожні 6 місяців. Інші кінцеві точки ефективності не аналізувалися.
17. Критерії оцінки безпеки	Частота, тяжкість і зв'язок з досліджуваним препаратом всіх небажаних явищ на фоні лікування (НЯФЛ), включаючи небажані явища, що представляють інтерес (НЯІ), і випадки цервікомедулярної декомпресії. Процедури/втручання/хірургічні операції, візуалізація, клінічні лабораторні дослідження, життєво важливі функції та електрокардіограма (ЕКГ).

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для резюме проміжного аналізу дві позначені групи лікування, що використовувалися для звіту дослідження 111-209 протягом 104-тижневого періоду рандомізованого лікування, були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> • СЛ + восоритид • Лише СЛ <p>У цьому скороченому звіті клінічного дослідження представлені лише резюме досліджень МРТ стовбура мозку/черепа у популяції безпеки. Ці дані представляють інтерес як з точки зору безпеки, так і з точки зору ефективності.</p> <p>Під час узагальнення категоріальних даних для взаємовиключних категорій сума окремих категорій, включаючи окрему категорію «Відсутні», дорівнювала 100 %. Якщо не вказано інше, категорії не відображалися якщо вони не містили даних.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Базові демографічні показники були загалом порівнянними між групою застосування лише СЛ, та групою СЛ + восоритид. Загалом вік досліджуваних коливався від 1,4 місяця до 11,9 місяця на 1-й день із середнім віком (стандартне відхилення) 7,30 (3,42) місяця. Подібна кількість досліджуваних була у двох вікових групах (56,3 % досліджуваних віком від 0 до ≤ 6 місяців та 43,8 % досліджуваних віком від > 6 до ≤ 12 місяців) з рівною кількістю хлопчиків та дівчаток.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У цьому скороченому звіті клінічного дослідження кінцеві точки ефективності не аналізувалися. Як частину кінцевої точки безпеки було проаналізовано кінцеву точку ефективності, визначену протоколом, яка полягала в змінах результатів обстежень МРТ стовбура мозку/черепа та спинного мозку з визначенням об'ємів, що проводилися кожні 6 місяців.</p>
<p>21. Результати з безпеки</p>	<p>У популяції безпеки 85,7 % досліджуваних у групі лише СЛ і 88,9 % досліджуваних у групі СЛ + восоритид мали принаймні 1 НЯ під час дослідження. Жоден з досліджуваних не мав НЯ, пов'язаних з лікуванням.</p> <p>Загальна частота НЯ за СОК була подібною в обох групах лікування. Частота була вище у групі СЛ + восоритид у 3 СОК (шлунково-кишкові розлади; травми, отруєння та процедурні ускладнення; розлади нервової системи), що було обумовлено двома додатковими явищами у кожному СОК у групі СЛ + восоритид порівняно з групою лише СЛ. Подальші спостереження з часом дозволять визначити, чи є ці відмінності значущими.</p> <p>Найчастішими (> 20 %) НЯ за термінами переважного використання як у групі лише СЛ, так і у групі СЛ + восоритид, були НЯ, пов'язані з дитячими захворюваннями або скаргами: вірусна інфекція, блювання, прорізування зубів, пірексія, висип, назофарингіт, біль у животі, запор, кашель, ускладнення після</p>

вакцинації та закладеність носа. Частоти були однаковими в різних групах, хоча невеликі значення обмежують деякі міжгрупові порівняння. Лікування восоритидом, скоріш за все, суттєво не вплинуло на частоту будь-яких НЯ, пов'язаних з дитячими захворюваннями або ахондроплазією.

Більшість НЯ у групі лише СЛ та у групі СЛ + восоритид були ступеня 1 (6 досліджуваних (85,7 %) та 8 досліджуваних (88,9 %) відповідно) зі скоригованою на експозицію частотою явищ 12,17 та 23,86 відповідно, з меншою кількістю явищ ступеня 2 (1 досліджуваний у кожній групі (14,3 % та 11,1 %)). Четверо досліджуваних (44,4 %) у групі СЛ + восоритид мали загалом 5 явищ ступеня 3. Усі явища ступеня 3 були СНЯ: 2 явища компресії шийного відділу спинного мозку та по 1 явищу інфекції нижніх дихальних шляхів, уросепсису та вдавненого перелому черепа. Жодне із серйозних НЯ ≥ 3 ступеня не було оцінено як пов'язане з лікуванням. У групі лише СЛ не було зафіксовано жодного явища ступеня 3 або СНЯ. Жодне з небажаних явищ ступеня 3 не призвело до припинення досліджуваного лікування. Двоє досліджуваних (віком 10,4 та 5,9 місяця) у групі СЛ + восоритид мали СНЯ у вигляді компресії шийного відділу спинного мозку, і їм було проведено хірургічну декомпресію. Хоча на МРТ у обох досліджуваних були ознаки прогресування компресії шийного відділу спинного мозку (AFMS ступеня 3), жоден з них не мав прогресування неврологічних проявів ураження спинного мозку. Обидва СНЯ були переглянуті ДМС, і обидва досліджувані продовжили лікування в рамках дослідження.

Повідомлялося про НЯ у вигляді гіперчутливості у 57,1 % досліджуваних у групі лише СЛ та у 33,3 % досліджуваних у групі СЛ + восоритид. Усі випадки гіперчутливості були несерйозними, оцінювалися як не пов'язані з досліджуваним лікуванням і не призводили до припинення досліджуваного лікування. Повідомлень про НЯ у вигляді гіперчутливості ступеня 3 або анафілаксії не надходило.

У жодного досліджуваного не було зареєстровано таких явищ, як реакція у місці ін'єкції, артеріальна гіпотензія, зміна частоти серцевих скорочень, аваскулярний некроз, зміщення епіфіза головки стегнової кістки або анафілаксія.

Клінічно значущих змін середніх значень біохімічних і гематологічних параметрів з часом не спостерігалось. Не було клінічно значущих або довгострокових змін у лабораторних параметрах. У двох досліджуваних спостерігалася зміна рівня лужної фосфатази від нормального до ступеня 3, у одного в групі лише СЛ і у одного в групі СЛ + восоритид. Відомо, що підвищення рівня лужної фосфатази відбувається під час фаз швидкого росту кісток і, скоріш за все, не є проявом токсичності, пов'язаної з препаратом.

