

## Clinical Trial Report No. 1

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 1, Two-Part, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers</p> <p>Trial Number Code: 111-101</p>
6. Clinical trial phase	1
7. Period of the clinical trial	<p>First Enrollment: 14 February 2012</p> <p>Last Subject Last Visit: 11 June 2012</p> <p>Study Duration: Part 1: 9 days, Part 2: 25 days</p>
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	<p><b>Planned:</b> up to 48 subjects in Part 1 (single dose) and up to 26 subjects in Part 2 (multiple dose).</p> <p><b>Actual:</b> 22 subjects in Part 1 were administered 1 dose of BMN 111 5 µg/kg, 10 µg/kg, or 15 µg/kg (n=14) or placebo (n=8).</p> <p>26 subjects in Part 2 were administered multiple daily doses of BMN 111 0.5 to 8 µg/kg (n=20) or placebo (n=6).</p>
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Part 1: Single Dose</u></p> <p>The primary objective of Part 1 was to evaluate the safety and tolerability of single subcutaneous (SC) injections of BMN 111 compared with placebo in healthy adult male volunteers.</p> <p>The secondary objective of Part 1 was to evaluate the pharmacokinetic (PK) profile of single SC injections of BMN 111 in healthy adult male volunteers.</p> <p><u>Part 2: Multiple Dose</u></p>

	<p>The primary objective of Part 2 was to evaluate the safety and tolerability of multiple fixed and escalating SC injections of BMN 111 compared with placebo in healthy adult male volunteers.</p> <p>The secondary objectives of Part 2 were to evaluate SC injections of BMN 111 compared with placebo in healthy adult male volunteers using the following measures: 1) the PK profile of multiple fixed and escalating doses; 2) the safety and tolerability of single doses (Part 1) compared with escalating multiple doses (Part 2); 3) the effect on cardiovascular function of single doses (Part 1) compared with fixed multiple doses (Part 2); and 4) the potential cardiovascular desensitization following multiple dosing.</p> <p>The exploratory objective was to evaluate the pharmacologic effects of BMN 111 SC injections as single doses (Part 1), multiple-fixed doses (Part 2), and multiple-escalating doses (Part 2) in healthy adult male volunteers.</p>
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>This was a Phase 1, 2-part (Part 1: single ascending dose [SAD] and Part 2: multiple-ascending dose [MAD]), double-blind, placebo-controlled study of up to 74 healthy adult male volunteers ages 22 to 45 years old, inclusive.</p> <p>Investigational product (IP; BMN 111 or placebo) was administered as an SC injection. Throughout the study, subjects, Principal Investigator (PI), subinvestigator(s), and clinical staff who had direct interactions with study subjects were blinded to IP assignment.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Individuals were required to meet all the following inclusion criteria to be eligible to participate in this study:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Willing and able to provide written, signed informed consent after the nature of the study has been explained and prior to performance of any research-related procedure.</li> <li>- Males ages 22 to 45 years, inclusive.</li> <li>- Body weight between 63 and 100 kg, inclusive.</li> <li>- Body mass index (BMI) between 18 and 32 kg/m<sup>2</sup>, inclusive.</li> <li>- Able and willing to abstain from nicotine, alcohol, methylxanthine-containing beverages or food (eg, coffee, tea, colas, chocolate, energy drinks), poppy seeds, and grapefruit juice for 48 hours prior to admission and for the duration of the study.</li> <li>- In good health generally, as determined by medical history, physical examination, clinical laboratory evaluations, and 12-lead electrocardiogram (ECG) at Screening.</li> <li>- Willing and able to perform all study procedures as physically possible.</li> <li>- If sexually active, willing to use a condom during sexual intercourse with female partners and to have their female partners use an additional effective means of contraception (eg, diaphragm plus spermicide, oral contraceptive) or to abstain from sexual intercourse if female partner was not surgically sterile or postmenopausal from time of initial admission to the research facility until 30 days after study completion.</li> </ul>

	<p>Subjects with spontaneous orthostatic hypotension, including a systolic decline of <math>\geq 20</math> or diastolic change of <math>\geq 10</math> mmHg or heart rate increase of <math>\geq 30</math> beats per minute (bpm) or a history of cardiac or vascular disease, including hypertension or hypotension were to be excluded from participation.</p>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p><u>Test Product, Dose and Mode of Administration, Batch Number:</u>                  BMN 111 for SC injection was supplied in sterile, Type 1 single-dose glass vials with 2 or 10 mg powder for reconstitution to solutions containing 2 or 10 mg/mL BMN 111. A trained and qualified individual was to administer BMN 111 as single SC injections (Part 1) or as daily SC injections (Part 2) at the research facility at the same time each morning, 1 hour (<math>\pm 10</math> minutes) after breakfast.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In Part 1, BMN 111 was to be administered as single SC injections at the following planned doses: 5, 10, 30, 60, 100, and 150 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (or until dose-limiting toxicity (DLT) meeting Stopping Criteria occurred).</li> <li>- In Part 2, BMN 111 was to be administered as daily SC injections at the following planned doses (where maximum tolerated dose (MTD) was the single-dose MTD determined in Part 1): 50% MTD (Cohort 1), fixed doses up to 100% MTD (Cohort 2), and 130% MTD up to 160% MTD (Cohort 3).</li> </ul> <p><u>Reference Therapy, Dose and Mode of Administration, Batch Number:</u>                  The placebo for SC injection was supplied as a sterile normal saline solution for injection. The placebo was supplied in single-dose glass vials and was to be packaged and administered in the same manner as BMN 111. A trained and qualified individual was to administer placebo as single SC injections (Part 1) or as daily SC injections (Part 2) at the research facility at the same time each morning, 1 hour (<math>\pm 10</math> minutes) after breakfast.</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>Not applicable</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>All prescription and over-the-counter medications taken by a subject from 30 days before Screening through Day -1 were to be recorded on the designated CRF.</p> <p>The following medications were to be excluded during Screening and for the duration of the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angiotensin converting-enzyme inhibitors or antihypertensive medications</li> <li>- Diuretics</li> <li>- Drugs that are known to induce or inhibit hepatic drug metabolism</li> <li>- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</li> <li>- Sulfonamides</li> <li>- Probenecid, or other drugs known to alter renal or tubular function</li> </ul>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p><u>Efficacy:</u>                  Clinical efficacy was not evaluated in this Phase 1 study.</p>

	<p><u>Pharmacokinetics:</u>  Pharmacokinetic parameters were to be summarized by descriptive statistics and by study part (Part 1 and Part 2).  Plasma sampling was to occur predose and 5, 15, and 30 minutes (<math>\pm</math> 2 minutes), and 1, 2, 4, and 8 hours (<math>\pm</math> 5 minutes) postdose to assess the following parameters by noncompartmental analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity (<math>AUC_{0-\infty}</math>)</li> <li>- Area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of last measurable concentration (<math>AUC_{0-t}</math>)</li> <li>- Maximum observed plasma concentration (<math>C_{max}</math>)</li> <li>- Time to reach <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>)</li> <li>- Elimination half-life (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>- Apparent clearance of drug (<math>CL/F</math>)</li> <li>- Apparent volume of distribution based upon the terminal phase (<math>V_z/F</math>)</li> </ul> <p>Dose proportionality and drug accumulation after multiple-dose administration were also to be evaluated.</p> <p><u>Exploratory (Pharmacodynamics):</u>  Pharmacodynamics (PD) were to be evaluated by biomarkers that included, but were not limited to, assessment for markers of C-type natriuretic peptide (CNP) bioactivity (plasma and urinary cyclic guanosine monophosphate [cGMP], urinary sodium, and urinary aldosterone), atrial natriuretic peptide (ANP) levels (plasma and urinary), and collagen and bone biomarkers. Serum for antibody assessments was also to be collected.</p> <p><u>Additional Analyses:</u>  Immunogenicity was to be summarized by change in titer over time at a given dose for each cohort. Results were to be summarized for each cohort.</p>
<p>17. Safety evaluation criteria</p>	<p>Safety was to be evaluated from AEs, clinical laboratory tests (urinalysis, chemistry, and hematology), vital signs, physical examination findings, concomitant medications, and ECGs.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p><u>Pharmacokinetic Analyses:</u>  Pharmacokinetic parameters for BMN 111 were to be determined from the plasma concentration-time data. Individual plasma concentrations of BMN 111 in plasma were to be listed and summarized by treatment group (dose) and nominal blood sample draw time with descriptive statistics. Descriptive statistics were to include ‘N’ number of (observations), arithmetic mean, standard deviation (SD), coefficient of variation (%CV), minimum, median, and maximum values. Individual and mean plasma concentration-time profiles with standard deviation were to be plotted and represented in figures.</p> <p><u>Exploratory (Pharmacodynamic) Analyses:</u></p>

	<p>Plasma and urine biochemical markers were to be summarized by dose cohort (including placebo), study day, and time points together with absolute and percent change from baseline.</p> <p><u>Safety Analyses:</u> Adverse events, clinical laboratory parameters, vital signs, ECGs, physical examination findings, and concomitant medications were to be summarized. The end-of-study safety analysis was to be descriptive and performed separately for each part of the study, for each dose group (BMN 111 or placebo), and by dose level or dose cohort. Additionally, safety was to be compared across the study by part (Part 1 or Part 2) and by dose group (BMN 111 or placebo), including analysis of cardiovascular function as measured by changes in blood pressure.</p> <p><u>Additional Analyses:</u> Antibody levels were to be summarized as positive or negative and titer (when available). Individual figures of antibody titer versus day were also to be presented (when available).</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p><u>Part 1</u> All 22 study subjects were men in accordance with the protocol. The mean (SD) age of the subjects at Screening was 33 (6.6) years for the total BMN 111 group (n=14) and 37 (7.6) years for the placebo group (n=8), and the mean values for both groups were similar to the median values (33 years for the total BMN 111 group and 40 years for the placebo group). Most subjects in the total BMN 111 and placebo groups were White (64.3% and 87.5%, respectively) and Not Hispanic or Latino (92.9% and 75%, respectively). The Screening mean weight, height, and BMI values were slightly higher in the placebo group compared with the total BMN 111 group; however, these small imbalances were not expected to affect the findings of the study.</p> <p><u>Part 2</u> All 26 study subjects were men in accordance with the protocol. The mean (SD) age of the subjects at Screening was 33 (6.9) years for the total BMN 111 group (n=20) and 30 (4.6) years for the placebo group (n=6), and the mean values for both groups were similar to the median values (32 years for the total BMN 111 group and 30 years for the placebo group). Half of the subjects in the total BMN 111 group were White (50%), followed by Black or African American (40%), and American Indian/Alaskan Native (10%). The majority of subjects in the placebo group were Black or African American (66.7%). Most subjects were Not Hispanic or Latino, 90% in the BMN 111 total group and 83.3% in the placebo group. At Screening, the mean height and BMI values were comparable across the total BMN 111 and placebo groups. The Screening mean weight values were slightly higher in the placebo group compared with the total BMN 111 group; however, these small imbalances were not expected to affect the findings of the study.</p>

## 20. Efficacy results

Efficacy:

Efficacy was not evaluated in this phase 1, healthy volunteer study.

Pharmacokinetic Analyses:

Following SC dosing, BMN 111 was rapidly absorbed with a median  $t_{max}$  ranging from 14 to 60 minutes with single doses of 2.5 to 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Following absorption, BMN 111 was rapidly cleared with a single-dose  $t_{1/2}$  ranging from 30.7 to 140 minutes. The observed clearance and volume of distribution ranged from 5.76 to 32.5  $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$  and 632 to 2050  $\text{mL}/\text{kg}$ , respectively, following single doses of 10 and 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Exposure to BMN 111 ( $C_{max}$  and  $AUC_{0-t}$ ) generally increased with dose following single doses of 2.5 to 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The increase in  $C_{max}$  with dose was approximately linear ( $R^2 = 0.969$ ) and greater than dose proportional over the same dose range. Dose linearity and proportionality were not observed in  $AUC_{0-t}$ . In Part 2, with multiple dosing at 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for 10 days, the plasma concentration-time curves obtained on each of 3 sampling days (Days 1, 4, and 10) were similar, suggesting little to no accumulation. Moreover, comparison of PK exposure parameters on Day 10 for  $AUC$  and  $C_{max}$  indicated that both were minimally changed (<7%) from Day 1. Accumulation with multiple dosing is unlikely due to the short plasma half-life of BMN 111 with a dosing interval of 24 hours.

Pharmacodynamic Analyses:

BMN 111 demonstrated a dose-related increase in cGMP concentrations in plasma and urine following single and multiple daily doses, although the response to the single 10 and 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  doses were similar in magnitude. With multiple daily dosing, the observed cGMP response was similar on Days 6 and 10 compared to Day 1, indicating a consistent response following multiple dosing out to 10 days. Correlations between increases in cGMP concentrations and BMN 111 exposure ( $C_{max}$  and  $AUC_{0-t}$ ) fit to a maximum achievable response ( $E_{max}$ ) model indicated that the 50% maximal response ( $EC_{50}$ ) concentration was 16,000  $\text{pg}/\text{mL}$  for  $C_{max}$  and 1,000,000  $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{mL}$  for  $AUC_{0-t}$  in plasma.

BMN 111 increased plasma ANP levels with mean percent change from baseline >25% out to 30 minutes postdose at all doses from 2.5 to 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . ANP levels were variable and durable over 10 days of dosing. No apparent correlation between BMN 111 exposure and change in ANP levels were observed across BMN 111 exposure ranges evaluated in this study. BMN 111 administration produced no consistent or dose-related changes in plasma NTproCNP levels across single- and multiple-dose regimens.

Additional Analyses:

Immunogenicity: In subjects with postdose results, none tested positive for anti-BMN 111 total antibody (TAb) in either Part 1 or 2 at any of the visits or in any of the dose cohorts.

21. Safety results	<p>In Part 1, most subjects in each of the BMN 111 cohorts (1 [60%], 2 [80%], and 3 [100%]) experienced at least 1 TEAE compared with 3 subjects (37.5%) in the placebo group. The most common TEAE by preferred term was orthostatic hypotension. Orthostatic hypotension considered possibly or probably related to study drug was reported in 3 subjects (60%) in Cohort 1, 2 subjects (40%) in Cohort 2, and 3 subjects (75%) in Cohort 3; all events of orthostatic hypotension were mild in severity, and none of the events led to study discontinuation.</p> <p>In Part 2, most subjects in each of the BMN 111 cohorts (1 [66.7%], 2 [83.3%], 3a [100%], and 3b [100%]) experienced at least 1 TEAE compared with 3 subjects (50%) in the placebo group. The most common TEAE by preferred term was orthostatic hypotension, followed by contact dermatitis (6 BMN 111-treated subjects, 30%) and back pain (2 BMN 111-treated subjects, 10%). Orthostatic hypotension considered possibly or probably related to study drug administration was reported in 2 subjects (33.3%) in Cohort 1, 3 subjects (50%) in Cohort 2, 1 subject (50%) in Cohort 3a, and 4 subjects (66.7%) in Cohort 3b. All events of orthostatic hypotension were mild in severity, and none of the events led to study discontinuation or change in study drug dosing. All other TEAEs were reported by <math>\leq 1</math> subject in any of the BMN 111 cohorts (1, 2, 3a, or 3b), total BMN 111 group, or placebo group. All TEAEs were mild in severity based on the NCI CTCAE grade. Most TEAEs were considered possibly or probably related to study drug administration in BMN 111 Cohorts 1 (6/7 TEAEs), 2 (20/24 TEAEs), 3a (8/10 TEAEs), and 3b (20/26 TEAEs); 4/11 TEAEs reported in the placebo group were considered possibly or probably related to study drug. No subjects in Part 1 or Part 2 experienced a fatal or nonfatal SAE, or discontinued the study due to a TEAE.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BMN 111 was administered in single SC doses ranging from 5.0 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> to 15 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> and in multiple daily SC doses ranging from 0.5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> to 8.0 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> in healthy adult male subjects.</li> <li>- BMN 111 was rapidly absorbed following SC administration with maximal concentrations achieved between 14 and 60 minutes. Following absorption, BMN 111 was cleared rapidly with <math>t_{1/2}</math> ranging from 30.7 to 140 minutes.</li> <li>- The increase in <math>C_{\text{max}}</math> with BMN 111 dose was approximately linear and greater than dose proportional. Dose linearity and proportionality were not observed in <math>\text{AUC}_{0-t}</math>.</li> <li>- No accumulation of BMN 111 or time-dependence was observed for up to 10 days of daily dosing.</li> <li>- BMN 111 produced a dose-related increase in cGMP levels in plasma and urine. With multiple daily dosing, the observed cGMP response was similar on Days 6 and 10 compared to Day 1, indicating a consistent response following multiple dosing out to 10 days.</li> <li>- BMN 111 increased plasma ANP levels with mean percent change from baseline of <math>&gt;25\%</math> out to 30 minutes postdose at all doses from</li> </ul>

	<p>2.5 to 15 µg/kg. The increases in plasma ANP were variable but consistent when measured over 10 days of dosing.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- BMN 111 administration produced no consistent or dose-related changes in plasma NTproCNP levels across single- and multiple-dose regimens.</li><li>- No subjects died, experienced an SAE, or discontinued the study due to a TEAE.</li><li>- Orthostatic hypotension, asymptomatic in most cases, was the most commonly reported TEAE, and occurred at all BMN 111 dose levels, as well as in the placebo group. The events of orthostatic hypotension were transient and mild.</li><li>- The single-dose MTD for BMN 111 was identified as 5 µg/kg. In light of the retrospective review of DLTs in Part 1, however, the actual MTD may have been lower in this population of healthy adult male subjects per protocol specifications.</li></ul>
--	---

DocuSigned by:  
*Ayşe Demirtaş* Oct 24, 2025  
5780476258E64F3...  
(signature)

Applicant  
(Marketing Authorization Holder)

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

## Звіт про клінічне випробування № 1

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>Подвійно сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 1, що складалося з двох частин, для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових та багаторазових доз BMN 111, які вводили здоровим дорослим добровольцям.          Кодований номер випробування: 111-101</p>
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Включення першого учасника: 14 лютого 2012 р.          Останній візит останнього учасника: 11 червня 2012 р.          Тривалість дослідження: Частина 1: 9 днів, Частина 2: 25 днів.</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	<p><b>Запланована:</b> до 48 учасників у Частині 1 (одноразова доза) та до 26 учасників у Частині 2 (багаторазові дози).  <b>Фактична:</b> 22 учасники у Частині 1 отримали 1 дозу BMN 111 5 мг/кг, 10 мг/кг або 15 мг/кг (n=14) або плацебо (n=8).          26 учасникам у Частині 2 застосовували багаторазові щоденні дози BMN 111 від 0,5 до 8 мг/кг (n=20) або плацебо (n=6).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Частина 1: одноразова доза</u>          Основною метою Частини 1 було оцінити безпеку та переносимість одноразових підшкірних (п/ш) ін'єкцій BMN 111 порівняно з плацебо у здорових дорослих чоловіків-добровольців.          Вторинною ціллю Частини 1 було оцінити фармакокінетичний (ФК) профіль одноразових підшкірних ін'єкцій BMN 111 у здорових дорослих чоловіків-добровольців.</p>

	<p><u>Частина 2: багаторазові дози</u></p> <p>Основною метою Частини 2 було оцінити безпеку та переносимість багаторазових п/ш ін'єкцій фіксованих та зростаючих доз VMN 111 порівняно з плацебо у здорових дорослих чоловіків-добровольців.</p> <p>Вторинними цілями Частини 2 було оцінити п/ш ін'єкції VMN 111 порівняно з плацебо у здорових дорослих чоловіків-добровольців за такими показниками: 1) ФК-профіль багаторазових фіксованих та зростаючих доз; 2) безпека та переносимість одноразових доз (Частина 1) порівняно з багаторазовими зростаючими дозами (Частина 2); 3) вплив на серцево-судинну функцію одноразових доз (Частина 1) порівняно з багаторазовими фіксованими дозами (Частина 2); та 4) потенційна серцево-судинна десенсибілізація після багаторазового введення.</p> <p>Пошуковою метою було оцінити фармакологічні ефекти п/ш ін'єкцій VMN 111 у вигляді одноразових доз (Частина 1), багаторазових фіксованих доз (Частина 2) та багаторазових зростаючих доз (Частина 2) у здорових дорослих чоловіків-добровольців.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було подвійно сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 1 з двома частинами (Частина 1: одноразова зростаюча доза та Частина 2: багаторазові зростаючі дози), в якому взяли участь до 74 здорових дорослих чоловіків-добровольців віком від 22 до 45 років включно.</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб (ДП; VMN 111 або плацебо) вводили шляхом п/ш. Протягом усього дослідження учасники, головний дослідник (I), субдослідники та клінічний персонал, які мали прямий контакт з учасниками дослідження, не знали про застосований ДП.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Учасники дослідження повинні були відповідати наступним критеріям включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Готовність і здатність надати підписану інформовану згоду після пояснення суті дослідження та до виконання будь-яких процедур, пов'язаних із дослідженням.</li> <li>- Чоловіки віком від 22 до 45 років включно.</li> <li>- Маса тіла від 63 до 100 кг включно.</li> <li>- Індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 32 кг/м<sup>2</sup> включно.</li> <li>- Здатність і готовність утримуватися від нікотину, алкоголю, напоїв або їжі, що містять метилксантини (наприклад, кава, чай, кола, шоколад, енергетичні напої), маку та грейпфрутового соку протягом 48 годин до включення до дослідження та протягом усього дослідження.</li> <li>- Добрий загальний стан здоров'я за даними анамнезу, фізичного обстеження, клінічних лабораторних досліджень та 12-канальної електрокардіограми (ЕКГ) під час скринінгу.</li> </ul>

	<p>- Готовність і здатність виконувати всі процедури дослідження, наскільки це фізично можливо.</p> <p>- Сексуально активні учасники повинні були готові використовувати презерватив під час статевого акту з партнерками та вимагати від своїх партнерок використання додаткових ефективних засобів контрацепції (наприклад, діафрагми та сперміциду, оральних контрацептивів) або утримуватися від статевих контактів, якщо партнерка не була хірургічно стерилізована або не перебувала в постменопаузі, з моменту первинного прийому до дослідницького центру до 30 днів після завершення дослідження.</p> <p>Осіб зі спонтанною ортостатичною гіпотензією, включаючи зниження систолічного тиску на <math>\geq 20</math> або діастолічного тиску на <math>\geq 10</math> мм рт. ст. або зі збільшення частоти серцевих скорочень на <math>\geq 30</math> ударів на хвилину (уд./хв.), чи із серцевими або судинними захворюваннями в анамнезі (включаючи артеріальну гіпертонію або гіпотонію), не включали до дослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><u>Досліджуваний лікарський засіб, доза та спосіб застосування, номер серії:</u></p> <p>BMN 111 для п/ш ін'єкцій постачався у стерильних однодозових флаконах зі скла типу 1 з 2 або 10 мг порошку для відновлення до розчину, що містить 2 або 10 мг/мл BMN 111. Кваліфікована особа, що пройшла відповідне навчання, мала вводити BMN 111 шляхом одноразової п/ш ін'єкції (Частина 1) або щоденних п/ш ін'єкцій (Частина 2) у дослідницькому центрі щоранку в один і той же час, через 1 годину (<math>\pm 10</math> хвилин) після сніданку.</p> <p>- У Частині 1 BMN 111 вводили шляхом одноразових п/ш ін'єкцій у таких запланованих дозах: 5, 10, 30, 60, 100 і 150 мкг/кг (або до досягнення токсичності, що обмежує дозу (DLT), яка відповідає критеріям припинення).</p> <p>- У Частині 2 BMN 111 вводили шляхом щоденних п/ш ін'єкцій у таких запланованих дозах (де максимальна переносима доза (МПД) відповідала одноразовій МПД, визначеній у Частині 1): 50 % МПД (когорта 1), фіксовані дози до 100 % МПД (когорта 2) та 130–160 % МПД (когорта 3).</p> <p><u>Референтна терапія, доза та спосіб застосування, номер серії:</u></p> <p>Плацебо для підшкірного введення постачалося у вигляді стерильного фізіологічного розчину для ін'єкцій. Плацебо постачалося в однодозових скляних флаконах і мало бути упаковано та застосовано таким самим чином, як BMN 111. Кваліфікована особа, що пройшла відповідне навчання, мала вводити плацебо у вигляді одноразових п/ш ін'єкцій (Частина 1) або щоденних п/ш ін'єкцій (Частина 2) у дослідницькому центрі щоранку в один і той самий час, через 1 годину (<math>\pm 10</math> хвилин) після сніданку.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Усі рецептурні та безрецептурні лікарські засоби, які пацієнт приймав протягом періоду від 30 днів до скринінгу та до дня -1, мали бути занесені до спеціальної індивідуальної реєстраційної картки (CRF).</p> <p>Під час скринінгу та протягом усього дослідження наступні лікарські засоби були виключені:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або антигіпертензивні засоби;</li> <li>- діуретики;</li> <li>- лікарські засоби, які, як відомо, індукують або інгібують печінковий метаболізм лікарських засобів;</li> <li>- нестероїдні протизапальні засоби;</li> <li>- сульфонаміди;</li> <li>- пробенецид або інші лікарські засоби, які, як відомо, порушують функцію нирок або каналців.</li> </ul>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Ефективність:</u> Клінічну ефективність не досліджували у цьому дослідженні фази 1.</p> <p><u>Фармакокінетика</u> Фармакокінетичні параметри мали бути узагальнені за допомогою описової статистики та за частинами дослідження (Частина 1 та Частина 2).</p> <p>Відбір зразків плазми мав відбуватися до введення дози та через 5, 15 і 30 хвилин (<math>\pm 2</math> хвилини) і 1, 2, 4 та 8 годин (<math>\pm 5</math> хвилин) після введення дози для оцінки таких параметрів із використанням некомпартментного аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» від часу 0 до нескінченності (<math>AUC_{0-\infty}</math>)</li> <li>- Площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» від 0 до моменту останньої вимірюваної концентрації (<math>AUC_{0-t}</math>)</li> <li>- Максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові (<math>C_{max}</math>)</li> <li>- Час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>)</li> <li>- Період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>- Видимий кліренс лікарського засобу (<math>CL/F</math>)</li> <li>- Видимий об'єм розподілу на основі термінальної фази (<math>V_z/F</math>)</li> </ul> <p>Також оцінювали пропорційність до дози та накопичення лікарського засобу після багаторазового введення.</p> <p><u>Пошукові (Фармакодинаміка):</u> Фармакодинаміку (ФД) оцінювали за допомогою біомаркерів, які включали, але не обмежувалися оцінкою маркерів біологічної активності натрійуретичного пептиду типу С (CNP) (циклічний гуанозинмонофосфат [цГМФ] у плазмі крові та сечі, натрій у сечі та альдостерон у сечі), рівні предсердного натрійуретичного</p>

	<p>пептиду (ANP) (плазма крові та сеча), а також біомаркери колагену та кісток. Також передбачався забір зразків сироватки крові для дослідження на антитіла.</p> <p><u>Додаткові аналізи:</u> Імуногенність: підсумовування за зміною титру у динаміці при заданій дозі для кожної когорти. Підсумовування результатів для кожної когорти.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали на основі побічних реакцій, результатів клінічних лабораторних досліджень (аналіз сечі, біохімічний аналіз крові та гематологічний аналіз), показників життєво важливих функцій, результатів фізикального обстеження, одночасно застосовуваних лікарських засобів та ЕКГ.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетичний аналіз:</u> Фармакокінетичні параметри BMN 111 визначали на основі даних про концентрацію в плазмі крові залежно від часу. Індивідуальні концентрації BMN 111 у плазмі крові були перераховані та узагальнені за групами лікування (дозами) та номінальним часом забору зразків крові з використанням описової статистики. Описова статистика мала включати кількість (спостережень) «N», середнє арифметичне, стандартне відхилення (СВ), коефіцієнт варіації (%КВ), мінімальні, медіанні та максимальні значення. Індивідуальні та середні профілі концентрації в плазмі крові залежно від часу зі стандартним відхиленням мали бути зображені графічно та представлені у вигляді діаграм.</p> <p><u>Пошуковий (фармакодинамічний) аналіз:</u> Біохімічні маркери плазми крові та сечі узагальнювали за дозовою когортою (включаючи плацебо), днем дослідження та часовими точками разом з абсолютними та відсотковими змінами від початкового рівня.</p> <p><u>Аналіз безпеки:</u> Підсумовували дані про небажані явища, клінічні лабораторні параметри, показники життєво важливих функцій, ЕКГ, результати фізикального обстеження та супутні лікарські засоби. Аналіз безпеки наприкінці дослідження мав бути описовим і проводитися окремо для кожної частини дослідження, для кожної групи доз (BMN 111 або плацебо) та за рівнем дози або когортою доз. Крім того, безпеку слід було порівняти в рамках дослідження за частинами (Частина 1 або Частина 2) та за групами доз (BMN 111 або плацебо), включаючи аналіз серцево-судинної функції, вимірної за змінами артеріального тиску.</p> <p><u>Додатковий аналіз:</u> Рівні антитіл підсумовували як позитивні або негативні, а також за титром (за наявності). Також представляли окремі показники титру антитіл залежно від дня (за наявності).</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><u>Частина 1</u> Усі 22 учасники дослідження були чоловіками відповідно до протоколу. Середній (СВ) вік учасників на момент скринінгу становив 33 (6,6) роки для всієї групи VMN 111 (n=14) і 37 (7,6) років для групи плацебо (n=8), а середні значення для обох груп були подібними до медіанних значень (33 роки для загальної групи VMN 111 і 40 років для групи плацебо). Більшість учасників у загальній групі VMN 111 та у групі плацебо були європеїдної раси (64,3 % і 87,5 % відповідно) та не були латиноамериканцями чи іспанського походження (92,9 % і 75 % відповідно). Середні значення маси тіла, зросту та ІМТ на момент скринінгу були дещо вищими у групі плацебо порівняно з групою VMN 111 загалом; однак ці невеликі розбіжності, як очікувалося, не вплинули на результати дослідження.</p> <p><u>Частина 2</u> Усі 26 учасників дослідження були чоловіками відповідно до протоколу. Середній (СВ) вік учасників на момент скринінгу становив 33 (6,9) роки для всієї групи VMN 111 (n=20) і 30 (4,6) років для групи плацебо (n=6), а середні значення для обох груп були подібними до медіанних значень (32 роки для загальної групи VMN 111 і 30 років для групи плацебо). Половина учасників у загальній групі VMN 111 були європеїдної раси (50 %), за ними учасники негроїдної раси або афроамериканці (40 %) та американські індіанці/корінні жителі Аляски (10 %). Більшість учасників у групі плацебо були негроїдної раси або афроамериканцями (66,7 %). Більшість учасників не були латиноамериканцями чи іспанського походження, 90 % у загальній групі VMN 111 і 83,3 % у групі плацебо. На момент скринінгу середні значення зросту та ІМТ були порівнянними в загальній групі VMN 111 та групі плацебо. Середні значення маси тіла на момент скринінгу були дещо вищими у групі плацебо порівняно із загальною групою VMN 111; однак ці невеликі дисбаланси, як очікувалося, не вплинули на результати дослідження.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Ефективність:</u> Ефективність не оцінювали у цьому дослідженні фази 1, проведеному за участю здорових добровольців.</p> <p><u>Фармакокінетичний аналіз:</u> Після п/ш введення VMN 111 швидко всмоктувався із середнім <math>t_{max}</math> від 14 до 60 хвилин при одноразових дозах від 2,5 до 15 мг/кг. Після всмоктування VMN 111 швидко виводився з <math>t_{1/2}</math> при одноразовому введенні в діапазоні від 30,7 до 140 хвилин. Спостережуваний кліренс і об'єм розподілу становили відповідно від 5,76 до 32,5 мл/хв/кг і від 632 до 2050 мл/кг після одноразового введення доз 10 і 15 мг/кг.</p> <p>Експозиція VMN 111 (<math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math>) загалом збільшувалася з дозою після одноразового введення доз від 2,5 до 15 мг/кг.</p>

	<p>Збільшення <math>C_{max}</math> зі збільшенням дози було приблизно лінійним (<math>R2 = 0,969</math>) і більшим, ніж пропорційним дозі у тому самому діапазоні доз. Лінійність та пропорційність до дози не спостерігали для <math>AUC_{0-t}</math>. У Частині 2, при багаторазовому введенні дози 5 мкг/кг протягом 10 днів, криві концентрації в плазмі крові у динаміці, отримані в кожен із 3 днів забору проб (Дні 1, 4 та 10), були подібними, що свідчить про незначне накопичення або його відсутність. Більше того, порівняння параметрів ФК експозиції на 10-й день для <math>AUC</math> та <math>C_{max}</math> показало, що обидва показники змінилися мінімально (&lt; 7 %) порівняно з Днем 1. Накопичення при багаторазовому введенні мало ймовірно через короткий період напіввиведення BMN 111 при інтервалі дозування 24 години.</p> <p><u>Фармакодинамічний аналіз:</u></p> <p>BMN 111 продемонстрував залежне від дози підвищення концентрацій цГМФ у плазмі крові та сечі після одноразового та багаторазового щоденного застосування, хоча відповідь на одноразові дози 10 та 15 мкг/кг була схожою за величиною. При багаторазовому щоденному застосуванні спостережувана відповідь цГМФ була подібною на 6-й та 10-й дні порівняно з 1-м днем, що вказує на стабільну відповідь при багаторазовому застосуванні протягом 10 днів. Кореляції між підвищенням концентрацій цГМФ та експозицією BMN 111 (<math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math>), що відповідають моделі максимальної досяжної відповіді (<math>E_{max}</math>), вказували на те, що концентрація 50 % максимальної відповіді (<math>EC50</math>) становила 16 000 пг/мл для <math>C_{max}</math> та 1 000 000 пг-хв/мл для <math>AUC_{0-t}</math> у плазмі крові.</p> <p>BMN 111 підвищував рівні ANP у плазмі крові із середньою відсотковою зміною від початкового рівня &gt; 25 % до 30 хвилин після введення дози при всіх дозах від 2,5 до 15 мкг/кг. Підвищення рівнів ANP було варіабельним але стабільним протягом 10 днів застосування лікарського засобу. Не було виявлено явної кореляції між експозицією BMN 111 і зміною рівнів ANP у діапазоні експозиції BMN 111, оціненому в цьому дослідженні. Застосування BMN 111 не спричиняло постійних або дозозалежних змін рівнів аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду типу С (NTproCNP) у плазмі крові при одноразовому та багаторазовому застосуванні лікарського засобу.</p> <p><u>Додаткові аналізи:</u></p> <p>Імуногенність: В учасників із наявними результатами після введення дози, жоден не мав позитивного результату на антитіла до BMN 111 (TAb) ні в Частині 1, ні в Частині 2 під час будь-якого візиту або у будь-якій групі доз.</p>
21. Результати з безпеки	<p>У Частині 1 у більшості учасників у кожній з когорт BMN 111 (1 [60 %], 2 [80 %] та 3 [100 %]) спостерігали принаймні 1 побічну реакцію порівняно з 3 учасниками (37,5 %) у групі плацебо. Найпоширенішою побічною реакцією за терміном переважного</p>

	<p>використання була ортостатична гіпотензія. Ортостатична гіпотензія, що вважалася можливою або ймовірною пов'язаною з досліджуваним лікарським засобом, була зареєстрована у 3 учасників (60 %) у когорті 1, 2 учасників (40 %) у когорті 2 та 3 учасників (75 %) у когорті 3; всі випадки ортостатичної гіпотензії були легкими за тяжкістю, та жоден з них не призвів до припинення участі у дослідженні.</p> <p>У Частині 2 у більшості учасників у кожній з когорт BMN 111 (1 [66,7 %], 2 [83,3 %], 3а [100 %] та 3б [100 %]) спостерігали принаймні 1 побічну реакцію порівняно з 3 учасниками (50 %) у групі плацебо. Найпоширенішою побічною реакцією за терміном переважного використання була ортостатична гіпотензія., за якою слідували контактний дерматит (у 6 учасників, які отримували BMN 111, 30 %) та біль у спині (у 2 учасників, які отримували BMN 111, 10 %). Ортостатичну гіпотензію, що, ймовірно, була пов'язана із застосуванням досліджуваного лікарського засобу, зареєстрували у 2 учасників (33,3 %) у когорті 1, 3 учасників (50 %) у когорті 2, 1 учасника (50 %) у когорті 3а та 4 учасників (66,7 %) у когорті 3б. Усі випадки ортостатичної гіпотензії були легкими за тяжкістю, та жоден з них не призвів до припинення участі у дослідженні або зміни дозування досліджуваного лікарського засобу. Всі інші побічні реакції реєстрували у <math>\leq 1</math> учасника у будь-якій з когорт BMN 111 (1, 2, 3а або 3б), у загальній групі BMN 111 або у групі плацебо. Всі побічні реакції були легкими за ступенем тяжкості за шкалою NCI CTCAE. Більшість побічних реакцій вважали можливо або ймовірно пов'язаними із застосуванням досліджуваного лікарського засобу в когортах BMN 111 1 (6/7 побічних реакцій), 2 (20/24 побічних реакцій), 3а (8/10 побічних реакцій) та 3б (20/26 побічних реакцій); 4/11 побічних реакцій, зареєстрованих у групі плацебо, були визнані такими, що можливо або ймовірно пов'язані з досліджуваним лікуванням.</p> <p>У жодного учасника у Частині 1 або Частині 2 не спостерігали летальних або нелетальних серйозних побічних реакцій, а також жоден учасник не припинив участь у дослідженні через побічну реакцію.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BMN 111 вводили п/ш в одноразових дозах від 5,0 мкг/кг до 15 мкг/кг та багаторазових щоденних дозах від 0,5 мкг/кг до 8,0 мкг/кг здоровим дорослим чоловікам.</li> <li>- BMN 111 швидко всмоктувався після п/ш введення, максимальні концентрації досягалися через 14–60 хвилин. Після всмоктування BMN 111 швидко виводився з <math>t_{1/2}</math> від 30,7 до 140 хвилин.</li> <li>- Збільшення <math>C_{max}</math> зі збільшенням дози BMN 111 було приблизно лінійним і більшим, ніж пропорційним до дози. Лінійність і пропорційність до дози не спостерігали для <math>AUC_{0-t}</math>.</li> </ul>

