

### Clinical Trial Report No. 3

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	VOXZOGO
2. Applicant	BioMarin International Limited, Ireland
3. Manufacturer	BioMarin International Limited, Ireland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	<p>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</p> <p>Other medicinal product</p> <p>New active substance (AS)</p> <p>Original (innovator) medicinal product (molecule is not placed on the market of Ukraine) for treating rare diseases which was registered the European Medicines Agency (EMA) (centrally authorized) according to the item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460</p> <p>The medicinal product has been designated as a medicinal product of limited use (orphan product)</p>
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia Trial Number Code: 111-202
6. Clinical trial phase	2
7. Period of the clinical trial	First Enrollment: 13 January 2014 Last Dose Given: 02 October 2017
8. Countries where the clinical trial was conducted	United States, Australia, United Kingdom, France
9. Number of study participants	<b>Planned:</b> 35 <b>Actual:</b> 35
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>The primary objective of the study was:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To evaluate the safety and tolerability of daily SC injections of BMN 111 administered for a total duration of 24 months divided into two phases: <ul style="list-style-type: none"> <li>- an initial 6-month phase</li> <li>- an optional 18-month extension phase</li> </ul> </li> </ul> <p><u>The secondary objectives of the study were:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To evaluate change from baseline in annualized growth velocity following daily SC injections of BMN 111 administered for 6 months, and up to 24 months</li> <li>- To evaluate changes from baseline in growth parameters following daily SC injections of BMN 111 administered for 6 months, and up to 24 months</li> <li>- To evaluate changes from baseline in body proportions (upper arm to forearm length, upper leg to lower leg length, and upper to lower</li> </ul>

	<p>body segment ratios) following daily SC injections of BMN 111 administered for 6 months, and up to 24 months</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To evaluate the exposure and PK profiles of BMN 111 in children with ACH following daily SC injections of BMN 111 at each dose level and over multiple days</li> </ul> <p><u>The exploratory objectives of the study were:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To evaluate change from baseline in QCT bone mineral density (BMD) following daily SC injections of BMN 111 administered for 6 months, and up to 24 months</li> <li>- To evaluate changes from baseline in growth plate morphology following daily SC injections of BMN 111 for 6 months, and up to 24 months</li> <li>- To evaluate changes from baseline in long-bone growth, and morphology of the spine following daily SC injections of BMN 111 administered for 6 months, and up to 24 months</li> <li>- To evaluate changes from baseline in sleep apnea following daily SC injections administered for 6 months, and up to 24 months</li> <li>- To evaluate changes from baseline in elbow joint range of motion by goniometry, following daily SC injections administered for 6 months, and up to 24 months</li> <li>- To evaluate changes from baseline in BMN 111 activity biomarkers and bone/collagen biomarkers following daily SC injections of BMN 111 administered for 6 months, and up to 24 months</li> <li>- To evaluate immunogenicity from baseline and assess impact on safety, PK, and efficacy measures following daily SC injections of BMN 111 during the 6 months, and up to 24 months</li> </ul>
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>Study 111-202 was a pediatric, Phase 2, open-label dose-escalation study to assess the safety and tolerability of daily BMN 111 administered to 35 subjects with a clinical diagnosis of ACH.</p> <p>Subjects who were 5 to 14 years of age inclusive, with documented ACH confirmed by genetic testing, had at least a 6-month period of pretreatment growth assessment in 111-901 immediately before study entry, and who met the study eligibility criteria were selected to participate in this study.</p> <p>The study included an optional, open-label extension phase of approximately 18 months to commence at the end of the initial 6-month period of the study, making a total study duration of 24 months.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parent(s) or guardian(s) are 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. Also, subjects under the age of 18 are willing and able to provide written assent (if required by local regulations or the IRB/EC) after the nature of the study has been explained and prior to performance of any research-related procedure.</li> <li>- Have at least a 6-month period of pretreatment growth assessment in 111-901 immediately before study entry, and have one documented</li> </ul>

	<p>standing height at least 6 months (+/- 10 days) prior to the screening visit for 111-202.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Females <math>\geq</math> 10 years old or who have begun menses must have a negative pregnancy test at the Screening Visit and be willing to have additional pregnancy tests during the study.</li> <li>- If sexually active, willing to use a highly effective method of contraception while participating in the study.</li> <li>- Are ambulatory and able to stand without assistance.</li> <li>- Are willing and able to perform all study procedures as physically possible.</li> <li>- Parents or caregivers are willing to administer daily injections to the subjects.</li> </ul>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>During the study, subjects received BMN 111 in one of the following daily dosing regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort 1: daily morning dose 2.5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math></li> <li>Cohort 2: daily morning dose 7.5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math></li> <li>Cohort 3: daily morning dose 15.0 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math></li> <li>Cohort 4: daily morning dose 30.0 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math></li> </ul> <p>Doses could be administered in any of the common SC areas (eg, upper arm, thigh, abdomen, buttocks).</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>All medications (prescription, OTC and herbal), and nutritional supplements 30 days prior to screening and throughout the study were recorded on the designated case report form (CRF).</p> <p>The following medications were excluded during the screening period through completion of the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Growth hormone, IGF-1, or anabolic steroids</li> <li>- ACE inhibitors, cardiac glycosides, calcium channel blockers, beta blockers, or antihypertensive medications</li> <li>- Diuretics</li> <li>- Probenecid, or other drugs known to alter renal or tubular function</li> <li>- Concomitant medication that prolongs the QT/QTc-F interval</li> <li>- Any other investigational product for the treatment of ACH or short stature</li> </ul>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Efficacy was assessed by change from baseline in height growth velocity (annualized to <math>\text{cm}/\text{yr}</math>), growth parameters, and in body proportions. These were assessed by anthropometric measurements and measurement ratios. Anthropometric measurements included standing height, sitting height, weight, head circumference, upper and lower arm and leg, hand and foot. Upper arm to forearm length ratio, upper leg to lower leg length ratio, and upper to lower body segment ratio were calculated.</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u></p> <p>Whenever possible, the following PK parameters were estimated by non-compartmental analysis:</p>

	<p>Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity (<math>AUC_{0-\infty}</math>)</p> <p>Area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of last measurable concentration (<math>AUC_{0-t}</math>)</p> <p><math>C_{max}</math></p> <p>Time to reach <math>C_{max}</math> (<math>T_{max}</math>)</p> <p>Elimination half-life (<math>t_{1/2}</math>)</p> <p>Apparent clearance of drug (CL/F)</p> <p>Apparent volume of distribution based upon the terminal phase (<math>V_z/F</math>)</p> <p>The impact of antibodies on PK was evaluated.</p> <p>Dose proportionality and drug accumulation after repeat-dose administration was also evaluated. PK parameters at Day 183 were compared to Days 1, 10, 29, and 85.</p>
<p>17. Safety evaluation criteria</p>	<p>Safety was evaluated by the incidence of AEs, serious adverse events (SAEs), laboratory test results (urinalysis, chemistry, hematology), changes in vital signs, physical examination, ECG and ECHO results, imaging, clinical hip assessment, and anti-BMN 111 immunogenicity assessments.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p><u>Efficacy Analyses:</u></p> <p>Efficacy analysis was carried out for the initial 6-month period and the entire study period. For each of the two periods, all subjects who received at least one dose of study treatment and who have post treatment data in the corresponding period for any efficacy endpoint were included in the efficacy analysis for that endpoint. The baseline of the growth velocity was established in the observational study of 111-901, based on the standing height measurements in the last 6 months prior to enrollment to 111-202. Data from 111-901 from – 12 months and – 6 months prior to treatment are summarized in the efficacy results. The baseline for other efficacy endpoints was defined as the last non-missing assessment prior to the first dose.</p> <p><u>Key Growth Measures:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Key growth measures include:</li> <li>- Standing Height (cm)</li> <li>- Sitting Height (cm)</li> <li>- Lower Body Length (cm) – calculated as [Standing Height – Sitting Height]</li> <li>- Upper Arm Length (cm)</li> <li>- Lower Arm (Forearm) Length (cm)</li> <li>- Upper Leg Length (Thigh) (cm)</li> <li>- Tibial Length (cm)</li> <li>- Knee to Heel Length (cm)</li> </ul> <p><u>Height and Weight Z-Scores:</u></p> <p>Height and weight were converted to age-and sex-appropriate standard score (SDS), also referred to as Z-score, by comparison with</p>

	<p>normal reference standards (non-ACH) from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) database.</p> <p><u>Body Proportions:</u>          The following body proportion ratios were assessed (* optional):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Upper to Lower Body ratio: Sitting Height / (Standing Height – Sitting Height)</li> <li>- Upper Arm Length to Lower Arm (Forearm) Length ratio: Upper Arm Length / Lower Arm (Forearm) Length</li> <li>- Upper to Lower Leg ratio:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Upper Leg Length (Thigh) / Knee to Heel Length</li> <li>- Upper Leg Length (Thigh)/ Tibial Leg Length</li> </ul> </li> <li>- Arm Span* to Height ratio: Arm Span / Standing Height</li> </ul> <p><u>Additional Analyses:</u>          Biomarkers included assessment for cartilage turnover (carboxy-terminal telopeptides of type II collagen, CTX-II), chondrocyte and osteoblast activity (bone specific alkaline phosphatase, BSAP), bone formation (procollagen type I N-terminal propeptide, P1NP), bone turnover (osteocalcin), growth plate activity (Collagen type X), CXM, and markers of BMN 111 bioactivity (cyclic guanosine monophosphate, cGMP, N-Terminal propeptide of C-type natriuretic peptide, NT-proCNP, and atrial natriuretic peptide, ANP).</p> <p><u>Safety:</u>          Safety analysis was carried out for the initial 6-month period, the extension period, and the entire study period. For each of the periods, all subjects who received at least one dose of study treatment in the corresponding period and had any post-treatment safety information were included in the safety analysis. Safety was assessed by examining the incidence, severity grade, and relationship to study drug of all treatment-emergent adverse events (TEAEs) reported during the study period.</p> <p>For the initial 6-month period, unless otherwise specified, safety data were presented for each cohort and all cohorts combined.</p> <p>For the extension period, unless otherwise specified, safety data were summarized by dose level and all cohorts combined.</p> <p>For the entire study period, unless otherwise specified, safety data were summarized by dose level and by cohort and all cohorts combined.</p> <p><u>Immunogenicity Analysis:</u>          Anti-drug antibody (ADA) tests were performed using validated immunogenicity assays.</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u>          PK parameters were summarized using descriptive statistics. Results were summarized by dose cohort and visit.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Overall, the mean age at screening was 7.6 (1.68) years, with age range of enrolled subjects 5-11 years. Half of the participants were 5-8 years of age at the time of enrollment. The treatment group included 19 (54.3%) females and 16 (45.7%) males. Twenty-four (68.6%)</p>

	<p>subjects were White, 7 (20%) were Asian, 2 (5.7%) each were Black or African American, or other race. All participants were pre-pubertal (Tanner stage 1 of pubertal development).</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><u>Initial 6-month Treatment Period</u>          At 6 months, an increase in Annualized Growth Velocity (AGV) was observed with BMN 111 at 15 and 30 µg/kg. The changes in AGV were dose dependent and achieved plateau with 15 µg/kg. There was no additional benefit in effect on AGV seen with 30 µg/kg daily dose compared to 15 µg/kg.          The observed increase in AGV was maintained over long-term treatment period for Cohorts 3 and 4. As participants in Cohorts 1 (2.5 µg/kg dose) and Cohort 2 (7.5 µg/kg dose) transitioned to 15 µg/kg as the selected therapeutic dose, their AGV increased over time, to the level observed with 15 µg/kg.</p> <p><u>Long-term Treatment Period (6-month Initial +18-month Extension)</u>          The level of increase in AGV observed in Cohort 3 (15 µg/kg) and Cohort 4 (30 µg/kg) was maintained over a long-term treatment period, up to 24 months after the initiation of BMN 111. There was no improvement in AGV with the 30 µg/kg dose versus the 15 µg/kg dose over the long-term period. At the 15 µg/kg dose, the mean annualized growth velocity is maintained at approximately 6 cm from 6 months to the end of the 24-month treatment period, with no evidence of tachyphylaxis.          Consistent with the observation of increase in AGV, improvement in height Z-scores was observed over the 2-year duration of the study, with an overall 0.8 SDS scores increase in height, suggesting an increase in linear growth compared to the matched general population.          There was no evidence of worsening in body proportion ratios, implying proportional growth effect of BMN 111 across upper and lower body segments and upper and lower limb segments.          X-ray of the left hand to evaluate potential anatomic abnormalities and to evaluate the progression of skeletal development revealed no abnormal acceleration of skeletal maturity.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>Administration of BMN 111 has been generally well-tolerated in daily doses ranging from 2.5 µg/kg to 30 µg/kg with no change in safety profile over time.          All 35 subjects (100%) have experienced at least 1 treatment emergent adverse event during the study. The majority of AEs were mild.          There have been no deaths or SAEs attributed to BMN 111 administration.          Three SAEs have been reported in 3 subjects; Grade 3 obstructive sleep apnea, Grade 1 tonsillar hypertrophy, Grade 3 thyroglossal cyst. These are either manifestations of ACH or common conditions seen in pediatric population. All 3 SAEs assessed as unrelated to BMN 111.          One subject in Cohort 4 discontinued from treatment on Day 10 due to finding of a rare congenital abnormality of conduction (Wolf-</p>

	<p>Parkinson-White pattern on EKG) identified on routine study ECG monitoring. The subject was asymptomatic with no clinical symptoms associated with this finding, and without reported supraventricular tachycardia for the duration of his participation in the study. The subject was removed from treatment for precautionary reasons.</p> <p>Common treatment-related AEs across all cohorts and doses were injection site reactions and asymptomatic hypotension.</p> <p>Other commonly reported AEs reported included pyrexia (15 subjects, 42.9%), cough (14 subjects, 40%), headache, and nasopharyngitis (12 subjects, 34.3%), and ear infection, injection site urticaria, and vomiting (9 subjects, 25.7%). There has been no detected increase in frequency or worsening of AEs over time.</p> <p>Overall, injection site reactions were the most common TEAEs, all reported as non-serious, Grade 1 in severity, and transient (median duration: 47-60 minutes). Injection site erythema was the most common reported reaction (85.7%). No subjects have discontinued from the study or permanently discontinued study treatment as a result of injection site reactions. No Grade 3 hypersensitivity adverse events or anaphylaxis were reported in the study. No association between ADA positivity and incidence or severity of hypersensitivity reactions or injection site reactions was detected. No association was found between Tab cross-reactivity with endogenous natriuretic peptides and AEs associated with cardiovascular, renal function or electrolyte imbalance.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>The results of the 111-202 study demonstrated that treatment with BMN 111 was well tolerated in daily doses ranging from 2.5 µg/kg to 30 µg/kg, with no change in safety profile over time. A positive dose-dependent response in AGV was observed up to 15 µg/kg daily. At 6 months, an increase in AGV was observed, with BMN 111 plateauing at the 15 µg/kg and 30 µg/kg doses (Cohorts 3 and 4) with no clinically significant difference in mean change from baseline AGV between these two cohorts. After 6 months, when subjects were dose titrated from 2.5 and 7.5 µg/kg to the 15 µg/kg daily dosing, an improvement in baseline AGV was observed equal to that seen in Cohorts 3 and 4, persisting through the 24-month duration of the trial. This observation provides further supportive evidence of a dose response. Below are the main findings of the trial:</p> <p>At 6 months, the 111-202 study demonstrated:</p> <p>A dose-dependent increase from baseline in mean AGV in subjects treated with 2.5, 7.5, and 15 µg/kg BMN 111 daily during the initial 6-month dose finding phase of 111-202. A change from baseline in AGV was observed in Cohort 1 of -0.37 cm/year (95% CI -1.84, 1.10, p=0.560); in Cohort 2 of +1.27 cm/year (95% CI 0.07, 2.48, p=0.0405); in Cohort 3 of +2.01 cm/year (95% CI 0.58, 3.44, p=0.011); and in Cohort 4 of +2.09 cm/year (95% CI 0.30, 3.87, p=0.0282).</p>

Mean AGV in Cohort 3 increased to 6.06 cm/year, which corresponds with the range of growth rates seen in similarly aged average stature children and supports proof-of-concept that BMN 111 may be able to normalize growth velocity at a well-tolerated dose.

Following SC administration on Day 1, BMN 111 was rapidly absorbed with median Tmax values between 5.00 and 16.0 minutes across dose levels. BMN 111 was rapidly cleared from the plasma with mean t1/2 ranging from 24.4 and 27.0 minutes. BMN 111 exposure (Cmax and AUC0-t) generally increased greater than proportional to the increase in dose across the 2.5 µg/kg to 30 µg/kg daily dose range. The extent of deviation from dose-proportionality ranged from 1.6-fold for Cmax (95% CI: 1.28 – 1.93) to 2.47 for AUC0-t (95% CI: 1.96 – 2.97).

With multiple daily dosing, there is no evidence of accumulation, with all pre-dose PK samples being BQL. Exposure following multiple dosing was similar to exposure following single doses through 6 months, indicating no apparent time-dependence in PK through 24 months of treatment.

Dose-dependent increases were observed in urine cGMP/Cr, a biomarker of systemic pharmacological activity, within 2 hours of dose administration, and sustained through 6 months. Exposure-response analysis demonstrated near maximal or saturated pharmacological activity at the exposure range obtained with the 30 µg/kg dose.

Dose-dependent increases were observed in serum CXM, a biomarker specific to endochondral ossification, within 3 months of treatment initiation from the 2.5 µg/kg to the 15 µg/kg dose; similar increases were observed between the 15 µg/kg and 30 µg/kg dose, and sustained through 6 months. Exposure-response analysis demonstrated near maximal or saturated CXM response at the exposure ranged obtained with the 15 µg/kg dose.

Subjects treated with BMN 111 with 15 µg/kg and 30 µg/kg had a trend towards improvement in change from baseline in standing height non-ACH sex and age referenced Z-scores with an increase mean (SD) of +0.23 (0.151) and +0.27 (0.187), respectively.

No worsening in the upper:lower body segment ratio was observed at any dose.

No treatment-limiting drug-related safety events occurred with any of the doses studied. There were no dose-dependent safety findings, and the most common adverse events were self-limiting injection site reactions.

At 24 months the 111-202 study demonstrated:

A statistically significant change in baseline in AGV was maintained with the 15 µg/kg and 30 µg/kg doses. The mean (SD) changes from baseline in AGV (cm/year) in subjects administered 15 µg/kg SC daily in Cohort 3 (n=10) were 2.01 (1.999) at 6 months, 1.87 (2.018) at 12 months, 1.57 (1.971) at 18 months, and 1.74 (1.797) at 24 months.

Similar effects on changes in AGV were seen in subjects administered 30 µg/kg SC daily in Cohort 4 (n=8): mean (SD) changes in AGV from baseline were 2.08 (2.137) at 6 months, 1.58 (1.641) at 12 months, and 1.54 (1.180) at 18 and 24 months.

The mean (SD) changes from baseline in AGV after subjects began to receive 15 µg/kg BMN 111 dosing for Cohorts 1 and 2 combined (n=12) were 2.31 (1.930) at 6 months after the start of 15 µg/kg dosing, 1.92 (1.348) at 12 months after the switch, 1.77 (1.125) at 18 months after the switch, and (for Cohorts 1 and 2 combined, n=9), 1.63 (1.256) at 24 months after the switch. These results are the same as those seen in subjects from Cohorts 3 and 4 who received 15 or 30 µg/kg dosing from the start of BMN 111 treatment and provide further supportive evidence of a dose response.

At the daily dose of 30 µg/kg (Cohort 4), there was no clinically meaningful difference in mean change from baseline AGV compared to daily dose of 15 µg/kg (Cohort 3), suggesting that plateau in effect had been achieved.

Consistent with the observation of increase in AGV, a continued increase in the improvement in non-ACH height Z-scores was observed over the 2-year duration of the study, with an overall 0.8 SDS scores increase in height, meaning that the subjects' heights were moving closer to the range of non-ACH, and suggesting that the subjects' height was moving closer to the range of age and gender matched general population.

Overall, consistent BMN 111 exposure through 24 months indicating no apparent time dependence in PK through 24 months of treatment. Of note, mean and median exposure increased among the subjects in Cohort 3 receiving 15 µg/kg between Month 6 and Month 12. However, exposure was highly variable and remained relatively consistent between Month 12 and Month 24. Importantly, a similar trend was not observed in subjects in Cohort 4, who received 30 µg/kg for 24 months.

Post-dose increases in urine cGMP/Cr and elevated serum CXM concentrations persisted through 24 months, suggesting the magnitude of BMN 111 pharmacological activity and resulting bone formation was sustained through 24 months of treatment.

There was no evidence of worsening in body proportion ratios and no abnormal acceleration of skeletal maturity as assessed by bone age.

Both 15 and 30 µg/kg doses were well tolerated over the long-term treatment period with no newly emerging safety concerns over time. The safety profile of BMN 111 over the 24-month period remained consistent with what was observed in the initial 6 months.

Treatment with BMN 111 resulted in a statistically significant dose-dependent increase in AGV up to 15 µg/kg during the first 6 months of treatment. Later, when subjects were dose titrated from 2.5 µg/kg and 7.5 µg/kg to 15 µg/kg, a similar increase in AGV was observed compared to the general non-ACH population. The lack of an effect on

AGV in the 2.5 µg/kg dose supports its use as a pseudo-control and allows comparisons to be made regarding the expected growth that would normally occur in subjects with ACH. Together with the corresponding dose-dependent increase in biomarkers of BMN 111 pharmacological activity and endochondral ossification, these data support the selection of 15 µg/kg and 30 µg/kg as clinically effective doses for further evaluation in the second phase of the 111-202 study.

The improvements in AGV observed in the first 6 months were maintained through the full 24 months of the study. The change seen in AGV over the 24-month period has resulted in an AGV that is comparable to that seen in average stature children of the same age. This finding supports the hypothesis that increased stimulation of the NPR-B receptor and its downstream pathway with pharmacological doses of BMN 111 does indeed counteract the inhibitory effect of a constitutively activated FGFR3 receptor and its pathway on the differentiation and proliferation of growth plate chondrocytes. Consistent with AGV, an improvement in height Z-score during the 2-year duration of the study was observed. The 15 µg/kg dose was associated with an improvement of 0.8 SDS in height, when compared to average stature reference data.

Tachyphylaxis was not observed, as the increase in growth velocity remained stable at both the 6- and 24-month periods. This finding is supported by both preclinical mouse model and human genetic pedigrees with CNP overexpression models, where the gain in growth velocity is maintained throughout life.

There was no evidence of treatment-related acceleration of skeletal maturation as assessed by bone age. Thus, maintenance of these observations would suggest that the longer the duration of therapy, the more the expected benefit. In addition, the lack of acceleration of skeletal maturation relative to chronological age indicates that the total duration of the growth period is maintained, again consistent with human pedigrees and mouse genetic models. A persistent increase in yearly growth velocity multiplied by the same growth duration in years will necessarily lead to an increase in final adult height.

A dose-dependent increase was seen across all 4 doses in cGMP, a biomarker of systemic BMN 111 pharmacological activity and was sustained throughout the 2-year treatment, demonstrating durable drug activity. Collagen type X, a specific biomarker of endochondral ossification, also increased in a dose-dependent manner; however, it showed a plateau response at the 15 and 30 µg/kg doses congruent with saturation of treatment effect at 15 µg/kg. These findings suggest that there is greater systemic pharmacological activity at the 30 µg/kg dose as indicated by cGMP; however, this activity does not appear to be present in the target tissue and result in additional endochondral bone formation as indicated by Collagen type X.

BMN 111 was generally well tolerated at doses ranging from 2.5 µg/kg to 30 µg/kg daily for up to 24 months. There have been no deaths

or SAEs attributed to BMN 111 administration; and no AEs related to disproportionate skeletal growth or accelerated bone age, significant cardiovascular effects, or evidence of off-target effects. Additionally, there were no reports of Grade 3 or higher or serious hypersensitivity reactions, and no subjects reported AEs consistent with NIAID/FAAN criteria of anaphylaxis.

Common treatment-related AEs across all cohorts and doses were injection site reactions and asymptomatic hypotension noted in the setting of very frequent monitoring. Overall, injection site reactions were the most common TEAEs, all reported as non-serious, Grade 1 in severity, and transient (median duration: 47-60 minutes). Injection site erythema was the most common reported reaction (85.7%). No subjects discontinued from the study or permanently discontinued study treatment because of injection site reactions.


No correlation was observed between BMN 111 plasma exposure and the incidences of injection site reaction or hypotension.

All events reported as hypotension were mild (Grade 1) and resolved without medical intervention; no dose dependency was observed. The majority of events of hypotension were asymptomatic and reported in the setting of frequent protocol-mandated vital sign measurements at study visits. One subject experienced 2 instances of drops in blood pressure due to 2 separate syncopal events related to 2 separate blood draws; and one subject experienced a drop in blood pressure in the context of micturition-induced vagal response. Both subjects continued receiving study drug without interruption and did not require any urgent medical intervention. There were no serious cardiovascular safety events, and no subjects discontinued treatment due to cardiovascular complications. Overall, the results are consistent with a possible mild vasodilatory effect of BMN 111, with no changes in mean systolic or diastolic blood pressure observed at any time during the observation period. Whether this transient asymptomatic cardiovascular finding was an outcome of very frequent monitoring or effect of BMN 111 will be further characterized in ongoing placebo-controlled studies.

There have been no reported AEs of disproportionate skeletal growth, accelerated skeletal maturation, decreased BMD, fracture, slipped capital femoral epiphysis or avascular necrosis.

The study was designed to enroll dose cohorts by successive ascending doses, with the safety, pharmacokinetics and efficacy of BMN 111 being evaluated in each dose cohort for at least 6 months prior to enrollment of the next higher dose cohort. This serial enrollment design did not allow for subject randomization across the dose cohorts, as a parallel cohort design would have been; however, it was considered the preferred design as the program moved from the 111-101 study in adult subjects without ACH to children with ACH. In order to offer all subjects some possibility of therapeutic effect, a placebo was not used, although the 2.5 µg/kg dose was considered a

	<p>minimally effective dose that could be used as a control for dose-finding purposes. To minimize the potential impact of the known variability of individual successive AGV measurements with the selected study design, AGV was supplemented with Z-score calculations, measurements of urinary cGMP, and serum levels of collagen X, which correlate well with AGV in average-stature individuals.</p> <p>While randomized, placebo-controlled parallel-group dose-ranging designs may be regarded as ideal to establish dose-response, in practice, multiple constraints may prevent the use of such designs. Many drug development programs have successfully established a dose response using a balance of approaches, depending on factors such as the nature of the condition under study, whether the disease is common or rare, the acceptability of subjects with an active condition to undergo prolonged periods of placebo treatment, and the availability and variability of clinical endpoints and/or biomarkers of pharmacodynamic effect that closely relate to the known biological activity of the proposed treatment. Study 111-202 has established a clinically and pharmacodynamically active and well-tolerated dose of 15 µg/kg for BMN 111 administered by subcutaneous injection.</p> <p>Overall, the study met its goal to determine the safe and tolerable BMN 111 dose(s) that restored durable growth velocity in children with ACH.</p> <p>The study demonstrated a dose-related increase in AGV, with a clinically effective dose of 15 µg/kg/day subcutaneously, and supports the evaluation of this dose and regimen in confirmatory clinical studies.</p> <p>Improvements in AGV were durable, as expected from the non-tachyphylactic mechanism of action, with no adverse effect on body proportion.</p>
--	--

DocuSigned by:  
  
5780476258E64F3...

Oct 24, 2025

Applicant  
 (Marketing Authorization Holder)

(signature)

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

### Звіт про клінічне випробування № 3

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	Відкрите послідовне когортне дослідження фази 2з підвищенням дози BMN 111 у дітей з ахондроплазією. Кодований номер випробування: 111-202.
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 13 січня 2014 р. Введення останньої дози: 02 жовтня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Австралія, Велика Британія, Франція
9. Кількість досліджуваних	<b>Запланована: 35</b> <b>Фактична: 35</b>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинною метою цього дослідження було:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити безпеку та переносимість щоденних підшкірних ін'єкцій BMN 111, що вводяться протягом загального терміну 24 місяці, розділеного на дві фази             <ul style="list-style-type: none"> <li>- початкова фаза тривалістю 6 місяців</li> <li>- опціональна фаза подовження тривалістю 18 місяців</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Вторинними цілями цього дослідження були:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити зміну річної швидкості росту від початкового рівня після щоденних підшкірних ін'єкцій BMN 111, що вводилися протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> <li>- Оцінити зміни параметрів росту від початкового рівня після щоденних підшкірних ін'єкцій BMN 111, що вводилися протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити зміни пропорцій тіла від початкового рівня (співвідношення довжина плеча та передпліччя, співвідношення довжина стегна та гомілки та співвідношення довжини верхньої та нижньої частини тіла) після щоденних підшкірних ін'єкцій VMN 111, що вводилися протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> <li>- Оцінити експозицію та фармакокінетичні профілі VMN 111 у дітей з ахондроплазією після щоденних підшкірних ін'єкцій VMN 111 на кожному рівні дози та протягом кількох днів.</li> </ul> <p><u>Пошуковими цілями цього дослідження були:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити зміну мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) за даними кількісної комп'ютерної томографії (ККТ) порівняно з початковим рівнем після щоденних підшкірних ін'єкцій VMN 111 протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> <li>- Оцінити зміни морфології зон росту порівняно з початковим рівнем після щоденних підшкірних ін'єкцій VMN 111 протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> <li>- Оцінити зміни росту довгих кісток та морфології хребта порівняно з початковим рівнем після щоденних підшкірних ін'єкцій VMN 111 протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> <li>- Оцінити зміни апное уві сні порівняно з початковим рівнем після щоденних підшкірних ін'єкцій протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> <li>- Оцінити зміни діапазону рухів ліктьового суглоба порівняно з початковим рівнем за допомогою гоніометрії після щоденних підшкірних ін'єкцій протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> <li>- Оцінити зміни біомаркерів активності VMN 111 та біомаркерів кісток/колагену порівняно з початковим рівнем після щоденних підшкірних ін'єкцій VMN 111 протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> <li>- Оцінити імуногенність порівняно з початковим рівнем та оцінити вплив на безпеку, фармакокінетику, та показники ефективності після щоденних підшкірних ін'єкцій VMN 111 протягом 6 місяців і до 24 місяців.</li> </ul>
<p>11.           Дизайн                   клінічного випробування</p>	<p>Дослідження 111-202 було педіатричним відкритим дослідженням фази 2 з підвищенням дози для оцінки безпеки та переносимості щоденного застосування VMN 111, яке проводили за участю 35 пацієнтів із клінічним діагнозом ахондроплазія (АСН).</p> <p>Для участі в дослідженні були відібрані пацієнти віком від 5 до 14 років включно, із діагнозом АСН, підтвердженим генетичним тестуванням, які перед лікуванням пройшли щонайменше 6-місячну оцінку росту в дослідженні 111-901 безпосередньо перед включенням до дослідження та які відповідали критеріям включення до дослідження.</p> <p>Дослідження включало необов'язкову відкриту фазу подовження тривалістю приблизно 18 місяців, яка починалася після закінчення початкового періоду дослідження тривалістю 6 місяців, що загалом становило 24 місяці.</p>

<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Батьки або опікуни готові та здатні надати підписану інформовану згоду після пояснення суті дослідження та перед виконанням будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням. Крім того, особи віком до 18 років готові та здатні надати письмову згоду (якщо це вимагається місцевими нормативно-правовими актами або інституціональною експертною радою/комітетом з етики) після пояснення суті дослідження та перед виконанням будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням.</li> <li>- Щонайменше 6-місячний період оцінки росту до лікування у дослідженні 111-901 безпосередньо перед включенням до дослідження та наявний один задокументований зріст у положенні стоячи щонайменше за 6 місяців (+/- 10 днів) до скринінгового візиту дослідження 111-202.</li> <li>- Дівчата віком <math>\geq 10</math> років та дівчата після менархе повинні мати негативний результат тесту на вагітність під час скринінгового візиту та бути готовими пройти додаткові тести на вагітність під час дослідження.</li> <li>- Якщо є сексуально активними, готові використовувати високоефективний метод контрацепції під час участі у дослідженні.</li> <li>- Є мобільними та здатні стояти без допомоги.</li> <li>- Готові та здатні виконувати всі процедури дослідження, наскільки це фізично можливо.</li> <li>- Батьки або опікуни готові щодня робити ін'єкції учасникам.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Під час дослідження учасники отримували BMN 111 за одним із наступних щоденних режимів дозування:</p> <p>Когорта 1: щоденна ранкова доза 2,5 мкг/кг  Когорта 2: щоденна ранкова доза 7,5 мкг/кг  Когорта 3: щоденна ранкова доза 15,0 мкг/кг  Когорта 4: щоденна ранкова доза 30,0 мкг/кг</p> <p>Дози можна вводити в будь-яку з типових ділянок для підшкірної ін'єкції (наприклад, верхня частина руки, стегно, живіт, сідниці).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовно.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Усі лікарські засоби (рецептурні, безрецептурні та рослинні), а також харчові добавки, які пацієнт отримував протягом 30 днів до скринінгу та під час дослідження 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>- Гормон росту, інсуліноподібний фактор росту-1 або анаболічні стероїди.</li> <li>- Інгібітори АПФ, серцеві глікозиди, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори або антигіпертензивні засоби.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Діуретики.</li> <li>- Пробенецид або інші лікарські засоби, які, як відомо, порушують функцію нирок або каналців.</li> <li>- Супутні лікарські засоби, що подовжують інтервал QT/QTc.</li> <li>- Будь-які інші досліджувані лікарські засоби для лікування АСН або низького зросту.</li> </ul>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність оцінювали за зміною швидкості росту (у перерахунку на см/рік), параметрами росту та пропорціями тіла порівняно з початковими показниками. Ці показники оцінювали за допомогою антропометричних вимірювань та співвідношень вимірювань. Антропометричні вимірювання включали зріст у положенні стоячи, зріст у положенні сидячи, масу тіла, окружність голови, довжину плеча та передпліччя, стегна та гомілки, кистей та стоп. Розраховували співвідношення довжини плеча та передпліччя, стегна та гомілки, а також верхньої та нижньої частин тіла.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <p>За можливості, наступні фармакокінетичні параметри оцінювали за допомогою некомпартментного аналізу:</p> <p>Площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» від часу 0 до нескінченності (<math>AUC_{0-\infty}</math>)</p> <p>Площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» від 0 до часу останньої вимірюваної концентрації (<math>AUC_{0-t}</math>)</p> <p><math>C_{max}</math></p> <p>Час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>T_{max}</math>)</p> <p>Період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>)</p> <p>Видимий кліренс лікарського засобу (<math>CL/F</math>)</p> <p>Видимий об'єм розподілу на основі термінальної фази (<math>V_z/F</math>)</p> <p>Оцінювали вплив антитіл на фармакокінетику.</p> <p>Також оцінювали пропорційність дози та накопичення лікарського засобу після багаторазового застосування. Фармакокінетичні параметри на 183-й день порівнювали з показниками на 1-й, 10-й, 29-й та 85-й дні.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за частотою побічних реакцій, серйозних побічних реакцій, результатами лабораторних досліджень (аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, гематологічний аналіз), змінами показників життєво важливих функцій, результатами фізикального обстеження, ЕКГ та УЗД, результатами візуалізаційних досліджень, клінічною оцінкою стану тазостегнового суглоба та оцінкою імуногенності анти-BMN 111.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Аналіз ефективності:</u></p> <p>Аналіз ефективності проводили за перші 6 місяців та за весь період дослідження. Для кожного з цих двох періодів до аналізу ефективності за відповідною кінцевою точкою включали всіх учасників, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування та мали дані після лікування у відповідному періоді за</p>

будь-якою кінцевою точкою ефективності. Початкова швидкість росту була встановлена в обсерваційному дослідженні 111-901 на основі вимірювань зросту в останні 6 місяців перед включенням до дослідження 111-202. Дані з дослідження 111-901 за 12 місяців та за 6 місяців перед лікуванням узагальнено в результатах ефективності. Початковий рівень для інших кінцевих точок ефективності було визначено як останню оцінку, що не пропущена, перед першою дозою.

Основні показники росту:

Основні показники росту включають:

- Зріст у положенні стоячи (см)
- Зріст у положенні сидячи (см)
- Довжина нижньої частини тіла (см) – розраховується як [Зріст у положенні стоячи – Зріст у положенні сидячи]
- Довжина плеча (см)
- Довжина передпліччя (см)
- Довжина стегна (см)
- Довжина гомілки (см)
- Довжина від коліна до п'яти (см)

Z-оцінки зросту та маси тіла:

Зріст та маса тіла були перетворені на показники стандартного відхилення (SDS – Standard Deviation Score), що відповідають віку та статі, також відомі як Z-оцінки, шляхом порівняння з нормальними еталонними стандартами (не АСН) з бази даних Центру контролю та профілактики захворювань (CDC).

Пропорції тіла:

Були оцінені такі співвідношення пропорцій тіла (\* опціонально):

- Співвідношення довжини верхньої частини тіла та нижньої частини тіла: висота сидячи / (зріст у положенні стоячи – зріст у положенні сидячи)
- Співвідношення довжини плеча та довжини передпліччя: довжина плеча / довжина передпліччя
- Співвідношення довжини верхньої та нижньої частин ноги:
  - Довжина стегна / довжина від коліна до п'яти
  - Довжина стегна / довжина гомілки
- Співвідношення розмаху рук\* до зросту: розмах рук / зріст у положенні стоячи

Додаткові аналізи:

Біомаркери включали оцінку оновлення хряща (карбокситермінальні телопептиди колагену II типу, СТХ-II), активності хондроцитів та остеобластів (кістково-специфічна лужна фосфатаза, BSAP), формування кісток (N-термінальний пропептид проколагену I типу, P1NP), оновлення кісток (остеокальцин), активності зон росту (колаген типу X), СХМ та маркери біоактивності BMN 111 (циклічний гуанозинмонофосфат, цГМФ, N-термінальний пропептид

	<p>натрійуретичного пептиду С-типу (NT-proCNP) та передсердний натрійуретичний пептиду (ANP)).</p> <p><u>Безпека:</u> Аналіз безпеки проводили для початкового 6-місячного періоду, періоду подовження та всього періоду дослідження. Для кожного з періодів до аналізу безпеки були включені всі учасники, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування у відповідний період і мали будь-яку інформацію щодо безпеки після лікування. Безпеку оцінювали шляхом вивчення частоти, ступеня тяжкості та зв'язку з досліджуваним препаратом усіх побічних реакцій, що виникли під час лікування, про які повідомляли протягом періоду дослідження.</p> <p>Для початкового 6-місячного періоду, якщо не вказано інше, дані щодо безпеки були представлені для кожної когорти та для всіх когорт разом.</p> <p>Для періоду подовження, якщо не вказано інше, дані щодо безпеки були узагальнені за рівнем дози та для всіх когорт разом.</p> <p>За весь період дослідження, якщо не вказано інше, дані щодо безпеки були узагальнені за рівнем дози, за когортою та для всіх когорт разом.</p> <p><u>Аналіз імуногенності:</u> Тести на антитіла до лікарського засобу (ADA) проводили з використанням валідованих аналізів імуногенності.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> Параметри фармакокінетики узагальнювали з використанням описової статистики. Результати були узагальнені за когортою дози та візитом.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом середній вік на момент скринінгу становив 7,6 (1,68) року, а віковий діапазон учасників – 5–11 років. Половина учасників на момент включення до дослідження були віком 5–8 років. До групи лікування увійшли 19 (54,3 %) дівчаток і 16 (45,7 %) хлопчиків. Двадцять чотири (68,6 %) учасники були європеїдної раси, 7 (20 %) – азіатами, 2 (5,7 %) – негроїдної раси чи афроамериканцями або представниками інших рас. Усі учасники були у допубертатному віці (1 стадія статевого дозрівання за Таннером).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Період початкового лікування тривалістю 6 місяців</u> Через 6 місяців спостерігали збільшення річної швидкості росту (РШР) при застосуванні VMN 111 у дозах 15 і 30 мкг/кг. Зміни РШР залежали від дози та досягали плато при дозі 15 мкг/кг. Не було виявлено додаткової користі щодо РШР при застосуванні добової дози 30 мкг/кг порівняно з дозою 15 мкг/кг.</p> <p>Спостережуване збільшення РШР зберігалось протягом тривалого періоду лікування для когорт 3 і 4. Коли учасники когорт 1 (доза 2,5 мкг/кг) і 2 (доза 7,5 мкг/кг) перейшли на</p>

	<p>дозування 15 мкг/кг як обрану терапевтичну дозу, їх РШР з часом збільшився до рівня, спостережуваного при дозі 15 мкг/кг.</p> <p><u>Період довготривалого лікування (6 місяців початкового + 18 місяців подовження)</u></p> <p>Рівень підвищення РШР, спостережуваний у когорті 3 (15 мкг/кг) та когорті 4 (30 мкг/кг), зберігався протягом періоду довготривалого лікування, до 24 місяців після початку застосування VMN 111. Протягом тривалого періоду не було виявлено поліпшення РШР при дозі 30 мкг/кг порівняно з дозою 15 мкг/кг. При дозі 15 мкг/кг середня річна швидкість росту підтримувалася на рівні приблизно 6 см від 6 місяців до кінця 24-місячного періоду лікування, без ознак тахіфілаксії.</p> <p>Відповідно до спостереження щодо збільшення РШР, протягом 2-річного періоду дослідження було відмічено поліпшення Z-оцінки зросту, із загальним збільшенням SDS-показників зросту на 0,8, що свідчить про збільшення лінійного росту порівняно з відповідною загальною популяцією.</p> <p>Не було виявлено ознак погіршення пропорцій тіла, що свідчить про пропорційний ефект VMN 111 на верхні та нижні частини тіла, а також на верхні та нижні сегменти кінцівок.</p> <p>Рентгенівське дослідження лівої руки для оцінки потенційних анатомічних аномалій та прогресування розвитку скелета не виявило аномального прискорення скелетної зрілості.</p>
21. Результати з безпеки	<p>Застосування VMN 111 загалом добре переносилося у добових дозах від 2,5 мкг/кг до 30 мкг/кг без змін у профілі безпеки в динаміці.</p> <p>У всіх 35 пацієнтів (100 %) протягом дослідження спостерігали принаймні 1 побічну реакцію, що виникла під час лікування. Більшість побічних реакцій були легкими.</p> <p>Не було зафіксовано жодних смертей або серйозних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням VMN 111.</p> <p>У 3 досліджуваних було зареєстровано 3 серйозні побічні реакції: обструктивне апное уві сні 3 ступеня, гіпертрофія мигдаликів 1 ступеня, тиреоїдальна кіста 3 ступеня. Це або прояви АСН, або поширені стани, що спостерігаються у педіатричній популяції. Усі 3 серйозні побічні реакції були оцінені як не пов'язані із застосуванням VMN 111.</p> <p>Один досліджуваний у когорті 4 припинив лікування на 10-й день через виявлення рідкісної вродженої аномалії провідності (синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта на ЕКГ), виявленої під час рутинного моніторингу ЕКГ. Досліджуваний не мав клінічних симптомів, пов'язаних із цією знахідкою, та не повідомляв про надшлуночкову тахікардію протягом участі в дослідженні. Досліджуваний був виключений з лікування з міркувань обережності.</p>

	<p>Поширеними побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, у всіх когортах і для всіх доз були реакції в місці ін'єкції та безсимптомна гіпотензія.</p> <p>Інші часто повідомлювані побічні реакції включали пірексію (15 пацієнтів, 42,9 %), кашель (14 пацієнтів, 40 %), головний біль і назофарингіт (12 пацієнтів, 34,3 %), а також інфекцію вуха, кропив'янку в місці ін'єкції та блювання (9 пацієнтів, 25,7 %). З часом не було виявлено збільшення частоти або погіршення побічних реакцій.</p> <p>Загалом, реакції у місці ін'єкції були найпоширенішими побічними реакціями, всі вони були несерйозними, 1 ступеня тяжкості та транзиторними (середня тривалість: 47–60 хвилин). Найпоширенішою реакцією була еритема у місці ін'єкції (85,7 %). Жоден учасник не вибув із дослідження чи остаточно не припинив лікування через реакцію у місці ін'єкції. У дослідженні не було зареєстровано побічних реакцій гіперчутливості 3 ступеня чи анафілаксії. Не було виявлено зв'язку між позитивним результатом на ADA та частотою або тяжкістю реакцій гіперчутливості або реакцій у місці ін'єкції. Не було виявлено зв'язку між перехресною реактивністю з ендogenousними натрійуретичними пептидами та побічними реакціями, пов'язаними із серцево-судинною, нирковою функцією або порушенням електролітного балансу.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Результати дослідження 111-202 продемонстрували, що лікування BMN 111 добре переносилося в дозах від 2,5 мкг/кг до 30 мкг/кг на добу, без змін у профілі безпеки з часом. Позитивна дозозалежна відповідь у РШР спостерігалася при дозах до 15 мкг/кг на добу. Через 6 місяців було виявлено збільшення РШР, при цьому BMN 111 досяг плато при дозах 15 мкг/кг і 30 мкг/кг (когорти 3 і 4) без клінічно значущої різниці в середній зміні від початкової РШР між цими двома когортами. Через 6 місяців, коли пацієнтам було змінено дозу з 2,5 і 7,5 мкг/кг до 15 мкг/кг на добу, було відмічено поліпшення початкової РШР, рівне тому, що спостерігалася у когортах 3 і 4, яке зберігалася протягом 24 місяців тривалості дослідження. Це спостереження надає додаткові докази дозозалежності. Нижче наведено основні результати дослідження:</p> <p>Через 6 місяців дослідження 111-202 продемонструвало:</p> <p>Дозозалежне збільшення середньої РШР від початкового рівня у пацієнтів, які отримували 2,5, 7,5 та 15 мкг/кг BMN 111 щодня протягом початкової 6-місячної фази підбору дози. Зміну РШР порівняно з початковим рівнем спостерігали у когорті 1 на -0,37 см/рік (95% ДІ -1,84, 1,10, p=0,560); у когорті 2 на +1,27 см/рік (95% ДІ 0,07, 2,48, p=0,0405); у когорті 3 на +2,01 см/рік (95% ДІ 0,58, 3,44, p=0,011); та у когорті 4 на +2,09 см/рік (95% ДІ 0,30, 3,87, p =0,0282).</p>

Середнє значення РШР у когорті 3 збільшилося до 6,06 см/рік, що відповідає діапазону темпів росту, спостережуваному у дітей середнього зросту подібного віку, та підтверджує концепцію, що BMN 111 може нормалізувати швидкість росту при добре переносимій дозі.

Після п/ш введення у День 1 BMN 111 швидко всмоктувався із середніми значеннями  $T_{max}$  від 5,00 до 16,0 хвилин для всіх рівнів дози. BMN 111 швидко виводився з плазми крові із середнім  $t_{1/2}$  від 24,4 до 27,0 хвилин. Експозиція BMN 111 ( $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ ) загалом зростала більше, ніж пропорційно до збільшення дози в діапазоні добових доз від 2,5 мкг/кг до 30 мкг/кг. Ступінь відхилення від пропорційності дозі становив від 1,6-кратного для  $C_{max}$  (95 % ДІ: 1,28–1,93) до 2,47 для  $AUC_{0-t}$  (95 % ДІ: 1,96–2,97).

При багаторазовому щоденному застосуванні немає ознак накопичення, оскільки всі зразки ФК до прийому дози були нижче межі кількісного визначення. Протягом 6 місяців експозиція після багаторазового застосування була подібною до експозиції після одноразового застосування, що вказує на відсутність очевидної залежності ФК від часу протягом 24 місяців лікування.

Дозозалежне підвищення співвідношення цГМФ/креатинін сечі, біомаркера системної фармакологічної активності, спостерігалось протягом 2 годин після введення дози та зберігалось впродовж 6 місяців. Аналіз «експозиція-відповідь» продемонстрував майже максимальну або насичену фармакологічну активність в діапазоні експозиції, отриманому при дозі 30 мкг/кг.

Дозозалежне підвищення рівня СХМ в сироватці крові, біомаркера, специфічного для ендохондрального окостеніння, спостерігалось протягом 3 місяців після початку лікування при дозах від 2,5 мкг/кг до 15 мкг/кг; подібне підвищення спостерігалось при дозах від 15 мкг/кг до 30 мкг/кг і зберігалось протягом 6 місяців. Аналіз «експозиція-відповідь» продемонстрував майже максимальну або насичену реакцію СХМ при діапазоні експозиції, отриманому при дозі 15 мкг/кг.

У пацієнтів, які отримували BMN 111 у дозах 15 мкг/кг та 30 мкг/кг, спостерігалась тенденція до поліпшення змін від початкового рівня Z-оцінок зросту в положенні стоячи за статтю та віком без АСН, зі збільшенням середнього значення (СВ) на +0,23 (0,151) та +0,27 (0,187) відповідно.

При жодній дозі не спостерігалось погіршення співвідношення верхньої та нижньої частин тіла.

При жодній з досліджуваних доз не виникали побічні реакції, що обмежували лікування. Не було виявлено залежності від дози, а найпоширенішими побічними реакціями були самообмежувальні реакції у місці ін'єкції.

Через 24 місяці дослідження 111-202 продемонструвало:

Статистично значуща зміна початкової РШР зберігалася при дозах 15 мкг/кг і 30 мкг/кг. Середні (СВ) зміни від початкового рівня РШР (см/рік) у пацієнтів, яким щодня п/ш вводили 15 мкг/кг у когорті 3 (n=10), становили 2,01 (1,999) через 6 місяців, 1,87 (2,018) через 12 місяців, 1,57 (1,971) через 18 місяців і 1,74 (1,797) через 24 місяці. Подібний вплив на зміни РШР спостерігався у пацієнтів, яким щодня п/ш вводили 30 мкг/кг у когорті 4 (n=8): середні (СВ) зміни РШР від початкового рівня становили 2,08 (2,137) через 6 місяців, 1,58 (1,641) через 12 місяців та 1,54 (1,180) через 18 і 24 місяці.

Середні (СВ) зміни початкової РШР після того, як пацієнти почали отримувати VMN 111 у дозі 15 мкг/кг для когорт 1 і 2 комбіновано (n=12) становили 2,31 (1,930) через 6 місяців після початку застосування дози 15 мкг/кг, 1,92 (1,348) через 12 місяців після переходу, 1,77 (1,125) через 18 місяців після переходу та (для когорт 1 і 2 комбіновано, n=9) 1,63 (1,256) через 24 місяці після переходу. Ці результати співпадають із результатами, отриманими у пацієнтів із когорт 3 і 4, які отримували дозу 15 або 30 мкг/кг із початку лікування VMN 111, і надають додаткові докази залежності відповіді від дози.

При щоденній дозі 30 мкг/кг (когорта 4) не було клінічно значущої різниці в середній зміні початкової РШР порівняно з щоденною дозою 15 мкг/кг (когорта 3), що свідчить про досягнення плато ефекту.

Відповідно до спостереження щодо збільшення РШР, протягом 2-річного періоду дослідження спостерігалася постійне поліпшення не- АСН Z-оцінок показників зросту із загальним збільшенням SDS на 0,8, що означає, що зріст учасників наближався до діапазону дітей без АСН, і свідчить про те, що зріст пацієнтів наближався до діапазону, характерного для загальної популяції відповідного віку та статі.

У цілому, постійна експозиція VMN 111 протягом 24 місяців не вказує на явну залежність фармакокінетики від часу протягом 24 місяців лікування. Слід зазначити, що середня та медіанна експозиція збільшилася у пацієнтів когорти 3, які отримували 15 мкг/кг, між 6 та 12 місяцями. Однак експозиція була дуже варіабельною та залишалася відносно стабільною з 12 по 24 місяці. Важливо, що подібну тенденцію не спостерігали у пацієнтів когорти 4, які отримували 30 мкг/кг протягом 24 місяців.

Підвищення співвідношення цГМФ/креатинін в сечі та підвищені концентрації СХМ в сироватці крові після введення дози зберігалися протягом 24 місяців, що свідчить про значну фармакологічну активність VMN 111 та стійке формування кісткової тканини протягом 24 місяців лікування.

Не було виявлено ознак погіршення пропорцій тіла та аномального прискорення скелетної зрілості, що оцінювалося за кістковим віком.

Дози 15 та 30 мкг/кг добре переносилися протягом тривалого періоду лікування, і з часом не виникло нових проблем безпеки. Профіль безпеки BMN 111 протягом 24-місячного періоду залишався відповідним до того, що спостерігалось протягом перших 6 місяців.

Лікування препаратом BMN 111 призвело до статистично значущого дозозалежного збільшення РШР при дозах до 15 мкг/кг протягом перших 6 місяців лікування. Пізніше, коли пацієнтам було збільшено дозу з 2,5 мкг/кг і 7,5 мкг/кг до 15 мкг/кг, спостерігали подібне збільшення РШР порівняно із загальною популяцією без АСН. Відсутність впливу на РШР при дозі 2,5 мкг/кг підтверджує доцільність використання як псевдоконтролю та дає змогу проводити порівняння щодо очікуваного зростання, що зазвичай спостерігається у пацієнтів з АСН. Разом із відповідним дозозалежним підвищенням біомаркерів фармакологічної активності BMN 111 та ендохондрального окостеніння, ці дані підтверджують вибір доз 15 мкг/кг та 30 мкг/кг як клінічно ефективних для подальшої оцінки у другій фазі дослідження 111-202.

Покращення РШР, спостережуване протягом перших 6 місяців, зберігалось протягом усіх 24 місяців дослідження. Зміна РШР, спостережувана протягом 24-місячного періоду, призвела до РШР, яка є порівняною з РШР у дітей середнього зросту того ж віку. Цей висновок підтверджує гіпотезу, що посилена стимуляція рецептора NPR-B та його низхідного шляху фармакологічними дозами BMN 111 дійсно протидіє інгібуючому ефекту конститутивно активованого рецептора FGFR3 та його шляху на диференціацію та проліферацію хондроцитів ростової пластинки. Відповідно до РШР, протягом 2-річного періоду дослідження було відмічено поліпшення Z-оцінки зросту. При дозі 15 мкг/кг спостерігали поліпшення зросту на 0,8 SDS порівняно з референтними даними середнього зросту.

Тахіфілаксію не спостерігали, оскільки збільшення швидкості росту залишалось стабільним як у 6-, так і в 24-місячному періоді. Цей висновок підтверджується як доклінічною моделлю мишей, так і генетичними генеалогічними моделями людини з гіперекспресією CNP, де приріст швидкості росту зберігається протягом усього життя.

Не було виявлено ознак прискорення скелетного дозрівання, пов'язаного з лікуванням, що оцінювалося за кістковим віком. Таким чином, підтвердження цих спостережень свідчить про те, що чим довше триває терапія, тим більший очікуваний ефект. Крім того, відсутність прискорення скелетного дозрівання відносно хронологічного віку вказує на те, що загальна тривалість

періоду росту зберігається, що знову ж таки узгоджується з даними генетичних генеалогічних моделей людини та генетичних моделей мишей. Постійне збільшення річної швидкості росту, помножене на таку ж тривалість росту в роках, обов'язково призведе до збільшення кінцевого зросту дорослої людини.

Для всіх 4 доз спостерігалось дозозалежне збільшення цГМФ, біомаркера системної фармакологічної активності BMN 111, і зберігалось протягом 2-річного лікування, що свідчить про тривалу активність препарату. Колаген типу X, специфічний біомаркер ендохондрального окостеніння, також збільшувався залежно від дози; однак він показав плато-реакцію при дозах 15 і 30 мкг/кг, що відповідає ефекту насиченню лікування при 15 мкг/кг. Ці результати свідчать про більшу системну фармакологічну активність при дозі 30 мкг/кг, як продемонстровано показником цГМФ; однак ця активність, як видається, не присутня у цільовій тканині та не призводить до додаткового ендохондрального формування кісткової тканини, як продемонстровано показником колагену типу X.

BMN 111 загалом добре переносився в дозах від 2,5 мкг/кг до 30 мкг/кг на добу протягом періоду до 24 місяців. Не було зафіксовано жодних смертей або серйозних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням BMN 111, а також жодних побічних реакцій, пов'язаних із непропорційним ростом скелета або прискореним віком кісток, суттєвими серцево-судинними ефектами або ознаками нецільових ефектів. Крім того, не було повідомлень про реакції гіперчутливості 3-го ступеня або вище, а також жоден учасник дослідження не повідомив про побічні реакції, що відповідають критеріям анафілаксії NIAID/FAAN.

Загальними побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, у всіх когортах і для всіх доз були реакції у місці ін'єкції та безсимптомна гіпотензія, які реєстрували в умовах дуже частого моніторингу. Загалом реакції у місці ін'єкції були найпоширенішими побічними реакціями, всі вони були зареєстровані як несерйозні, 1 ступеня тяжкості та транзиторні (середня тривалість: 47–60 хвилин). Найпоширенішою зареєстрованою реакцією була еритема у місці ін'єкції (85,7 %). Жоден учасник не припинив участь у дослідженні або остаточно не припинив досліджуване через реакції в місці ін'єкції.

Не було виявлено кореляції між експозицією BMN 111 у плазмі крові та частотою реакцій у місці ін'єкції або гіпотензії.

Усі явища, що були зареєстровані як гіпотензія, були легкого ступеня (1 ступеня) та минули без медичного втручання; залежності від дози не спостерігалось. Більшість випадків гіпотензії були безсимптомними та були зареєстровані під час частих вимірювань показників життєво важливих функцій, передбачених протоколом, під час візитів у рамках дослідження. У одного пацієнта було зафіксовано 2 випадки падіння

артеріального тиску, пов'язані з 2 окремими синкопальними епізодами, що виникли під час 2 окремих заборів крові; у одного пацієнта було зафіксовано падіння артеріального тиску в контексті вагальної реакції, спричиненої сечовипусканням. Обидва пацієнти продовжували отримувати досліджуване лікування без перерви та не потребували невідкладного медичного втручання. Не було серйозних серцево-судинних побічних реакцій, і жоден учасник не припинив лікування через серцево-судинні ускладнення. Загалом, результати відповідають можливому легкому вазодилатаційному ефекту BMN 111, при цьому протягом усього періоду спостереження не було виявлено змін середнього систолічного або діастолічного артеріального тиску. Чи був цей тимчасовий безсимптомний серцево-судинний ефект результатом дуже частого моніторингу або ефектом BMN 111, буде додатково вивчено в поточних плацебо-контрольованих дослідженнях.

Не було повідомлень про побічні реакції, такі як непропорційний ріст скелета, прискорене дозрівання скелета, зниження МЩК, переломи, зсув епіфізу головки стегнової кістки або аваскулярний некроз.

Дослідження було розроблено з метою включення когорт доз із послідовним підвищенням доз, при цьому безпеку, фармакокінетику та ефективність BMN 111 оцінювали у кожній когорті дози протягом щонайменше 6 місяців до включення наступної когорти дози з вищою дозою. Така послідовна схема включення не дозволяла проводити рандомізацію пацієнтів між когортами доз, як це було б у разі паралельної схеми, проте вона була визнана кращою, оскільки програма перейшла з дослідження 111-101 у дорослих осіб без АСН до дітей з АСН. Щоб надати всім пацієнтам можливість отримати терапевтичний ефект, плацебо не використовували, хоча доза 2,5 мкг/кг вважалася мінімально ефективною дозою, яку можна було використовувати як контроль для визначення дози. Щоб мінімізувати потенційний вплив відомої мінливості окремих послідовних вимірювань РШР при обраному дизайні дослідження, РШР було доповнено розрахунками Z-оцінки, вимірюваннями цГМФ у сечі та рівнів колагену X в сироватці крові, які добре корелюють з РШР у осіб середнього зросту.

Хоча рандомізовані, плацебо-контрольовані паралельні групи з різними дозами можуть вважатися ідеальними для встановлення дозової відповіді, на практиці численні обмеження можуть перешкоджати використанню таких схем. Багато програм із розробки лікарських засобів успішно встановили відповідь на дозу, використовуючи збалансований підхід, залежно від таких факторів, як характер досліджуваного стану, поширеність або рідкість захворювання, прийнятність для пацієнтів з активним станом проходження тривалого лікування плацебо, а також

