

Clinical Trial Report No. 4

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available) | VOXZOGO |
| 2. Applicant | BioMarin International Limited, Ireland |
| 3. Manufacturer | BioMarin International Limited, Ireland |
| 4. Trials conducted: | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate |
| 1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned | <p>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</p> <p>Other medicinal product</p> <p>New active substance (AS)</p> <p>Original (innovator) medicinal product (molecule is not placed on the market of Ukraine) for treating rare diseases which was registered the European Medicines Agency (EMA) (centrally authorized) according to the item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460</p> <p>The medicinal product has been designated as a medicinal product of limited use (orphan product)</p> |
| 5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code | <p>A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia</p> <p>Trial Number Code: 111-205</p> |
| 6. Clinical trial phase | 2 |
| 7. Period of the clinical trial | <p>Study Start Date: 26 January 2016</p> <p>Study End Date: Ongoing</p> |
| 8. Countries where the clinical trial was conducted | United States, Australia, United Kingdom, and France |
| 9. Number of study participants | <p>Planned: 30</p> <p>Actual: 30</p> |
| 10. Goal and secondary objectives of the clinical trial | <p><u>The primary objective of the extension study is:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To evaluate the long-term safety and tolerability of daily subcutaneous (SC) injections of BMN 111 in children with achondroplasia (ACH) <p><u>The secondary objectives of the extension study are:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To evaluate the effect of BMN 111 on annualized growth velocity (AGV) - To evaluate the effect of BMN 111 on growth parameters - To evaluate in the effect of BMN 111 on body proportions (upper arm to forearm length, upper leg to lower leg length, and upper to lower body segment ratios) <p><u>The exploratory objectives of the extension study are:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To evaluate the effect of BMN 111 on bone mineral density (BMD) - To evaluate the effect of BMN 111 on growth plate morphology |

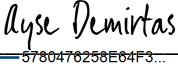
| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - To evaluate the effect of BMN 111 on long-bone growth, and morphology of the spine - To evaluate the effect of BMN 111 on sleep apnea - To evaluate the effect of BMN 111 on elbow joint range of motion - To evaluate the effect of BMN 111 on bone metabolism and BMN 111 pharmacodynamics biomarkers - To evaluate genomic biomarkers - To evaluate the long-term dose-exposure profile and immunogenicity of BMN 111 to assess for impact on safety, pharmacokinetics (PK), and efficacy measures |
| 11. Design of the clinical trial | <p>Study 111-205 is an ongoing multicenter, open-label, Phase 2 extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of BMN 111 treatment in children with ACH who had completed Study 111-202. Nine sites worldwide are participating in this study. This interim study report includes BMN 111 efficacy and safety data from all subjects enrolled in 111-205, from the time of their first dose of BMN 111 received in 111-202, which was available up to the data cut-off of 20 November 2019.</p> |
| 12. Main inclusion criteria | <ul style="list-style-type: none"> - Has completed 24 months (\pm 14 days) of BMN 111 treatment in 111-202. - Parent(s) or guardian(s) are willing and able to provide written, signed informed consent after the nature of the study is explained and prior to performance of any research-related procedure. Also, subjects under the age of majority are willing and able to provide written assent (if required by local regulations or the IRB/EC) after the nature of the study is explained and prior to performance of any research-related procedure. Subjects who reached the age of majority in their country while the study is ongoing are asked to provide their own written consent again upon reaching the legal age of majority. - If sexually active, are willing to use a highly effective method of contraception while participating in the study. - Females \geq 10 years old or who had begun menses had a negative pregnancy test at the Baseline Visit and are willing to have additional pregnancy tests during the study. - Are willing and able to perform all study procedures as physically possible. - Caregivers are willing to administer daily injections to the subjects and complete the required training. |
| 13. The investigational medicinal product, method of administration, strength | <p>During the study, BMN 111 is administered as a single SC injection at the same dose level (up to 30 μg/kg daily) the subject received upon completion of 111-202. BMN 111 is administered as a single SC injection given daily at approximately the same time each day whenever possible and allowing at least 30 minutes after the injection for observation.</p> |

| | |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Doses could be administered in any of the common SC areas (eg, upper arm, thigh, abdomen, buttocks; sites should be rotated between injections). |
| 14. Comparator, dose, method of administration, strength | Not applicable |
| 15. Concomitant therapy | All 30 (100.0%) subjects reported at least one concomitant medication during the studies and one concomitant medication initiated on studies. The most frequently reported concomitant medications initiated on studies were paracetamol (83.3%), amoxicillin (53.3%), ibuprofen (70.0%), influenza vaccine (46.7%), vitamin D (36.7%), topical anesthetic (EMLA cream) (33.3%), loratadine and lidocaine (30.0% each). |
| 16. Efficacy evaluation criteria | <p>For assessment change from baseline over time, “baseline” for 111-205 is defined as baseline data from 111-202. Outputs are summarized by 111-202 study cohort and overall.</p> <p><u>Efficacy:</u> Efficacy is assessed by change from 111-202 baseline in annualized growth velocity (annualized to cm/year), growth parameters, and in body proportions. These are assessed by anthropometric measurements and measurement ratios.</p> <p><u>Exploratory:</u> Exploratory analyses consist of biomarkers, sleep apnea assessments, imaging assessments, elbow joint range of motion, PK, and anti-BMN 111 immunogenicity assessments.</p> |
| 17. Safety evaluation criteria | Safety is evaluated by the incidence of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), laboratory test results (urinalysis, chemistry, and hematology), changes in vital signs, physical examination, electrocardiogram (ECG) and echocardiogram (ECHO), X-rays/quantitative computed tomography (QCT) results, clinical hip assessments, and biomarker assessments from the start from 111-202 until the data cut-off of 111-205. |
| 18. Statistical methods | <p><u>Efficacy Analyses:</u> All efficacy endpoints are assessed on the FAS population by the cohort into which they were enrolled into in 111-202 and overall. Summary tables for each growth parameter includes 6-monthly assessments. AGV is summarized by 12-month intervals and cumulatively from baseline.</p> <p><u>Key Growth Measures:</u> Key growth measures include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Standing Height (cm) - Sitting Height (cm) - Upper Leg Length (Thigh) (cm) - Knee to Heel Length (cm) - Lower Body Length (cm) - Tibial Length (cm) - Head Circumference (cm) |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Upper Arm Length (cm) - Lower Arm (Forearm) Length (cm) - Arm Span (cm) <p><u>Height, Weight and BMI Z-Scores:</u> Height, weight and BMI were converted to Z-score.</p> <p><u>Body Proportions:</u> The following body proportion ratios were calculated:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upper Arm Length to Lower Arm (Forearm) Length Ratio - Upper Leg Length (Thigh) to Knee to Heel Length Ratio - Upper Leg Length (Thigh) to Tibial Length Ratio - Arm Span to Standing Height Ratio <p><u>Safety Analysis</u> Safety was assessed by examining the incidence, severity (determined using National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 4.0), and relationship to study drug of all TEAEs reported during the study period. In addition, changes from baseline in clinical laboratory results and vital signs were assessed.</p> <p><u>Pharmacokinetics</u> BMN 111 concentrations and PK parameters are summarized descriptively by visit for all subjects in the PK population. If supported by the data, the exposure-response relationship between BMN 111 exposure and immunogenicity, efficacy, biomarker, and safety pharmacodynamic (PD) endpoints of interest are also explored.</p> <p><u>Biomarker Analysis</u> Blood and/or urinary biomarkers including CTXII, CXM, BSAP, PINP and cGMP are summarized descriptively by study visit and cohort.</p> <p><u>Immunogenicity Analysis</u> Anti-drug antibody (ADA) tests are performed using validated immunogenicity assays.</p> |
| <p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p> | <p>Cohorts were generally balanced in terms of demographics and baseline growth measures. The mean age of subjects at Day 1 of 111-202 was between 7.5 (Cohort 4) and 8.5 years (Cohort 3), with Cohort 4 having enrolled younger subjects on average compared to the other 3 cohorts. Overall, half of the subjects at the time of enrollment were aged ≥ 5 to < 8 years (50%) and the other half ≥ 8 to < 11 years (46.7%); there was only 1 subject aged ≥ 11 to < 15 years who was enrolled in Cohort 3. Overall, a total of 56.7% of subjects enrolled were females, and 43.3% were males. The majority of subjects enrolled were White.</p> |
| <p>20. Efficacy results</p> | <p><u>Annualized Growth Velocity</u> The mean (SD) improvement in AGV from baseline to Month 48 in Cohorts 1, 2, 3 and 4 was 1.67 (1.20), 1.76 (0.96) 1.58 (1.27) and 1.62 (1.30) cm/year, respectively. The magnitude of improvement in AGV was similar between 15 ug/kg (Cohort 3) and 30 ug/kg (Cohort 4). In</p> |

| | |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Cohorts 1, 2 and 3, who had received BMN 111 for longer, the improvements were sustained through Month 60. For all cohorts combined, the overall mean (SD) improvement in AGV from baseline at Month 48 and Month 60 was 1.65 (1.14) and 1.35 (1.07) cm/year, respectively; the overall mean change from baseline was statistically significant for both timepoints ($p < 0.0001$). The results demonstrated improvements in AGV from baseline in all cohorts, which was maintained for up to 5 years, despite a natural decline in AGV observed in untreated ACH subjects with increasing age.</p> <p><u>Height Z-score</u> Improvements in height Z-score were observed in all cohorts.</p> <p><u>Upper to Lower Body Segment Ratio</u> A small positive trend was observed over time in upper to lower body segment ratio.</p> <p><u>Standing Height</u> The mean (SD) increase in standing height from baseline in Cohorts 1, 2, 3 and 4 at Month 48 was 19.86 (3.04), 20.07 (3.50), 22.27 (4.05) and 23.66 (1.94) cm, respectively. By Month 60, the mean (SD) increase in standing height from baseline in Cohorts 1, 2, and 3 was 23.83 (3.71), 24.19 (4.18), and 26.62 (4.88) cm, respectively.</p> <p><u>Growth Measures</u> There were improvements from baseline, across all cohorts, in head circumference, arm span, upper arm length, lower arm (forearm) length, lower body length, upper leg (thigh) length, lower leg (knee to heel) length, and tibial length.</p> <p><u>Body Proportion Ratios</u> There was no worsening of body proportions over time across all cohorts.</p> <p><u>Imaging results</u> No notable change was observed in the ratios, interpedicular distances of the lumbar vertebrae or width of the spinal canal.</p> <p><u>Polysomnography</u> There has been no change from baseline in any of the indices measured during polysomnography studies.</p> <p><u>Pharmacokinetics</u> Overall, BMN 111 exposure following repeat daily SC dosing remained consistent throughout the 111-205 study, indicating no apparent time dependence in PK throughout treatment.</p> <p><u>BMN 111 activity and bone metabolism biomarkers</u> Dose-dependent increases in urine cGMP normalized to creatinine (cGMP/Cr) were consistent across visits suggesting the durability of on-target BMN 111 activity of a similar magnitude over time.</p> |
| <p>21. Safety results</p> | <p>Long term treatment with BMN 111 at daily doses of 15 or 30 ug/kg was well tolerated. All 30 (100%) subjects reported at least 1 AE and 29 (96.7%) subjects reported any treatment-related AE during the 111-202/205 studies, with a similar incidence reported between all four cohorts.</p> |

| | |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>The majority of AEs were CTCAE Grade 1 or 2, with 5 (16.7%) subjects reporting Grade 3 (severe) AEs, all considered not related to study treatment with no unexpected safety findings. Injection site reactions were the most commonly reported AEs and were all non-serious and transient. Analysis by year shows that there was a downward trend in number of subjects experiencing an AE and a treatment related AE over 5 years of daily treatment with BMN 111. The incidence of AEs observed in Cohort 4, treated with the highest BMN 111 dose (30 µg/kg) over time was within the range of those reported for Cohorts 1 through 3.</p> <p>Four SAEs have been reported, of which, 3 were previously reported within the first 2 years of treatment (in 111-202) and 1 reported in year 5 (111-205), which was syringomyelia. No SAE was considered to be related to study drug, and no deaths occurred. One subject withdrew from the study in 111-205 due to a non-serious AE of transaminases increased. There were no AEs leading to dose reduction.</p> <p>A total of 13 subjects experienced 32 AEs of blood pressure decrease, of which 2 events in 2 subjects were symptomatic.</p> |
| <p>22. Conclusion</p> | <p>ACH is characterized by an extremely impaired linear growth. Interim results of the ongoing long-term extension study 111-205 confirm positive effects on growth in all cohorts which were maintained for up to 5 years. Improvement in growth was not associated with deterioration in body proportion ratios, with a small positive trend observed over time in upper to lower body segment ratio. Additionally, sustained increases in CXM, a highly specific marker of the bone-forming activity of chondrocytes in active growth plates, confirm the expected PD effect of BMN 111 on the endochondral growth plate. No additional benefit was observed with 30 µg/kg daily dose compared with 15 µg/kg. Treatment with BMN 111 continues to be well tolerated with a safety profile consistent with data from previous studies. In summary, BMN 111 represents a novel systemic targeted-therapeutic option, that addresses the pathophysiology of ACH, impacting skeletal development growth as shown by AGV improvement with the totality of the data demonstrating that BMN 111 administered as a daily SC injection continues to have a positive benefit-risk profile.</p> |

DocuSigned by:

5780476258E64F3...

Oct 24, 2025

Applicant

(signature)

(Marketing Authorization Holder)

___ Ayşe Demirtaş, Director, Regulatory Affairs International ___

(full name)

Звіт про клінічне випробування № 4

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення) | ВОКСЗОГО |
| 2. Заявник | БіоМарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія |
| 3. Виробник | Біомарин Інтернешнл Лімітед, Ірландія |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | <p>Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР) Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісних захворювань, що був зареєстрований Європейським агентством з медичних продуктів (ЕМА) (за централізованою процедурою), згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460 Лікарський засіб визначений як препарат обмеженого застосування (препарат-сирота)</p> |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | <p>Відкрите подовження дослідження фази 2 з вивчення довгострокової безпеки, переносимості та ефективності BMN 111 у дітей з ахондроплазією. Кодовий номер випробування: 111-205</p> |
| 6. Фаза клінічного випробування | 2 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | <p>Дата початку дослідження: 26 січня 2016 р. Дата завершення дослідження: триває</p> |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | США, Австралія, Велика Британія та Франція |
| 9. Кількість досліджуваних | <p>Запланована: 30 Фактична: 30</p> |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p><u>Первинна мета подовження дослідження:</u> - Оцінка довгострокової безпеки та переносимості щоденних підшкірних (п/ш) ін'єкцій BMN 111 у дітей з ахондроплазією (АСН). <u>Вторинні цілі подовження дослідження:</u> - Оцінка впливу BMN 111 на річну швидкість росту (РШР) - Оцінка впливу BMN 111 на параметри росту - Оцінка впливу BMN 111 на пропорції тіла (співвідношення довжини плеча та передпліччя, стегна та гомілки, верхньої та нижньої частин тіла) <u>Пошукові цілі подовження дослідження:</u> - Оцінка впливу BMN 111 на мінеральну щільність кісткової тканини (МЦК)</p> |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Оцінка впливу BMN 111 на морфологію епіфізарних зон росту - Оцінка впливу BMN 111 на ріст довгих кісток та морфологію хребта - Оцінка впливу BMN 111 на апное уві сні - Оцінка впливу BMN 111 на діапазон руху ліктьового суглоба - Оцінка впливу BMN 111 на метаболізм кісток та біомаркерів фармакодинаміки BMN 111 - Оцінка геномних біомаркерів - Оцінка довгострокового профілю «доза-експозиція» та імуногенності BMN 111 для оцінки впливу на безпеку, фармакокінетику (ФК) та показники ефективності |
| <p>11. Дизайн клінічного випробування</p> | <p>Дослідження 111-205 — це багатоцентрове відкрите дослідження фази 2, що триває, з метою оцінки довгострокової безпеки та ефективності лікування BMN 111 у дітей з АСН, які завершили дослідження 111-202. У цьому дослідженні беруть участь дев'ять центрів по всьому світу. Цей проміжний звіт про дослідження включає дані про ефективність та безпеку BMN 111 для всіх осіб, які брали участь у дослідженні 111-205, починаючи з моменту отримання першої дози BMN 111 у дослідженні 111-202, які були доступні на момент завершення збору даних 20 листопада 2019 року.</p> |
| <p>12. Основні критерії включення</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Завершити 24 місяці (\pm 14 днів) лікування BMN 111 у рамках дослідження 111-202. - 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, неповнолітні особи 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 - Якщо є сексуально активними, готові використовувати високоефективний метод контрацепції під час участі у дослідженні. - Дівчата віком \geq 10 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. - Готові та здатні виконувати всі процедури дослідження, наскільки це фізично можливо. - Особи, які здійснюють догляд, готові щодня робити ін'єкції та пройти необхідне навчання. |
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Під час дослідження BMN 111 застосовували у вигляді разової п/ш ін'єкції в однакових дозах (до 30 мкг/кг на добу), які пацієнт отримував після завершення дослідження 111-202. BMN 111 застосовували у вигляді разової п/ш ін'єкції щодня приблизно в</p> |

| | |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>один і той же час, якщо це було можливо, і після ін'єкції пацієнта спостерігали щонайменше 30 хвилин.</p> <p>Дози можна вводити в будь-яку з типових ділянок для підшкірної ін'єкції (наприклад, верхня частина руки, стегно, живіт, сідниці; місця введення слід чергувати між ін'єкціями).</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовно. |
| 15. Супутня терапія | <p>Усі 30 (100,0 %) учасників повідомили про застосування принаймні одного супутнього лікарського засобу під час досліджень та одного супутнього лікарського засобу, застосування якого було розпочато під час досліджень. Найчастіше повідомляли про супутнє лікування, розпочате під час досліджень, такими лікарськими засобами: парацетамол (83,3 %), амоксицилін (53,3 %), ібупрофен (70,0 %), вакцина проти грипу (46,7 %), вітамін D (36,7 %), місцевий анестетик (крем EMLA) (33,3 %), лоратадин і лідокаїн (по 30,0 % кожен).</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Для оцінки змін від початкового рівня у динаміці, «початковий рівень» для дослідження 111-205 визначили як початкові дані дослідження 111-202. Результати узагальнювали за когортою дослідження 111-202 та загалом.</p> <p><u>Ефективність:</u></p> <p>Ефективність оцінювали за зміною від початкового рівня дослідження 111-202 річної швидкості росту (у перерахунку на см/рік), параметрів росту та пропорцій тіла. Оцінювали за допомогою антропометричних вимірювань та коефіцієнтів вимірювання.</p> <p><u>Пошукові:</u></p> <p>Пошуковий аналіз складається з біомаркерів, оцінки апное уві сні, оцінки за допомогою візуальних методів, оцінки зміни діапазону рухів ліктьового суглоба, ФК та оцінки імуногенності анти-BMN 111.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Безпеку оцінювали за частотою побічних реакцій, серйозних побічних реакцій, результатами лабораторних досліджень (аналіз сечі, біохімічний аналіз крові та гематологічний аналіз), змінами показників життєво важливих функцій, результатами фізикального обстеження, електрокардіограми (ЕКГ) та ехокардіограми (ЕХО), результатами рентгенівського дослідження/кількісної комп'ютерної томографії (ККТ), клінічними оцінками стану тазостегнового суглоба та оцінками біомаркерів з початку дослідження 111-202 до моменту припинення збору даних дослідження 111-205.</p> |
| 18. Статистичні методи | <p><u>Аналіз ефективності:</u></p> <p>Всі кінцеві точки ефективності оцінювали у популяції повного аналізу (FAS) за когортою, до якої вони були зараховані у дослідженні 111-202, та загалом. Зведені таблиці для кожного</p> |

параметра росту включають 6-місячні оцінки. РШР підсумовується за 12-місячними інтервалами та кумулятивно від початкового рівня.

Ключові показники росту: Ключові показники росту включають:

- Зріст у положенні стоячи (см)
- Зріст у положенні сидячи (см)
- Довжина верхньої частини ноги (стегна) (см)
- Довжина від коліна до п'яти (см)
- Довжина нижньої частини тіла (см)
- Довжина гомілки (см)
- Окружність голови (см)
- Довжина верхньої частини руки (см)
- Довжина нижньої частини руки (передпліччя) (см)
- Розмах рук (см)

Z-оцінки зросту, маси тіла та ІМТ:

Зріст, маса тіла та ІМТ були переведені в Z-оцінки.

Пропорції тіла: Були розраховані наступні пропорції тіла:

- Співвідношення довжини верхньої частини руки та довжини нижньої частини руки (передпліччя)
- Співвідношення довжини верхньої частини ноги (стегна) та довжини від коліна до п'яти
- Співвідношення довжини верхньої частини ноги (стегна) та довжини гомілки
- Співвідношення розмаху рук до зросту в положенні стоячи

Аналіз безпеки

Безпеку оцінювали шляхом вивчення частоти, тяжкості (визначеної за допомогою Загальних критеріїв термінології побічних реакцій [CTCAE] Національного інституту раку [NCI], версія 4.0) та зв'язку з досліджуваним лікарським засобом усіх побічних реакцій, про які повідомляли протягом періоду дослідження. Крім того, оцінювали зміни клінічних лабораторних результатів та показників життєво важливих функцій порівняно з початковими значеннями.

Фармакокінетика

Концентрації BMN 111 та параметри ФК узагальнені описово за візитами для всіх учасників у популяції ФК. Якщо це підтверджується даними, також досліджували взаємозв'язок між експозицією BMN 111 та імуногенністю, ефективністю, біомаркерами та фармакодинамічними (ФД) кінцевими точками безпеки, що становлять інтерес.

Аналіз біомаркерів

Біомаркери крові та/або сечі, включаючи СТХІІ, СХМ, BSAP, P1NP та cGMP, узагальнені описово за візитами та когортами.

Аналіз імуногенності

Тести на антитіла до лікарського засобу (ADA) проводили з використанням валідованих тестів на імуногенність.

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Когорти загалом були збалансовані з точки зору демографічних показників та початкових показників росту. Середній вік учасників на 1-й день дослідження 111-202 становив від 7,5 (когорта 4) до 8,5 року (когорта 3), причому до когорти 4 були включені у середньому молодші учасники порівняно з іншими 3 когортами. Загалом, половина учасників на момент включення до дослідження були віком від 5 до 8 років (50 %), а інша половина – від 8 до 11 років (46,7 %); до когорти 3 було включено лише 1 учасника віком від 11 до 15 років. Загалом 56,7 % учасників були жіночої статі, а 43,3 % – чоловічої. Більшість учасників були європеїдної раси.</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p><u>Річна швидкість росту</u> Середнє (СВ) поліпшення РШР від початкового рівня до 48 місяця у когортах 1, 2, 3 і 4 становило відповідно 1,67 (1,20), 1,76 (0,96), 1,58 (1,27) і 1,62 (1,30) см/рік. Ступінь поліпшення РШР був подібним у когортах доз 15 мкг/кг (когорта 3) та 30 мкг/кг (когорта 4). У когортах 1, 2 та 3, які отримували BMN 111 довше, поліпшення зберігалось протягом 60 місяців. Для всіх когорт загалом загальне середнє (СВ) поліпшення РШР від початкового рівня на 48-му та 60-му місяці становило 1,65 (1,14) та 1,35 (1,07) см/рік відповідно; загальна середня зміна від початкового рівня була статистично значущою для обох часових точок ($p < 0,0001$). Результати продемонстрували поліпшення РШР від початкового рівня у всіх когортах, що зберігалось протягом 5 років, попри природне зниження РШР, яке спостерігалось у нелікованих пацієнтів з АСН з віком.</p> <p><u>Z- оцінка зросту</u> Поліпшення Z- оцінки зросту спостерігалось у всіх когортах.</p> <p><u>Співвідношення довжини верхньої та нижньої частин тіла</u> З часом спостерігалася невелика позитивна тенденція у співвідношенні довжини верхньої та нижньої частин тіла.</p> <p><u>Зріст у положенні стоячи</u> Середнє (СВ) збільшення зросту у положенні стоячи від початкового рівня в когортах 1, 2, 3 і 4 на 48-му місяці становило відповідно 19,86 (3,04), 20,07 (3,50), 22,27 (4,05) і 23,66 (1,94) см. На 60-му місяці середнє (СВ) збільшення зросту в положенні стоячи від початкового рівня в когортах 1, 2 і 3 становило відповідно 23,83 (3,71), 24,19 (4,18) і 26,62 (4,88) см.</p> <p><u>Показники росту</u> У всіх когортах спостерігалось поліпшення порівняно з початковим рівнем за такими показниками: окружність голови, розмах рук, довжина верхньої частини руки, довжина нижньої частини руки (передпліччя), довжина нижньої частини тіла, довжина верхньої частини ноги (стегна), довжина нижньої частини ноги (від коліна до п'яти) та довжина гомілки.</p> <p><u>Пропорції тіла</u></p> |

| | |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Із часом у всіх когортах не спостерігалось погіршення пропорцій тіла.</p> <p><u>Результати візуалізаційних досліджень</u> Не було виявлено значних змін у співвідношеннях, міжпедиккулярних відстанях поперекових хребців або ширині спинномозкового каналу.</p> <p><u>Полісомнографія</u> Не було змін від початкового рівня за жодним з показників, виміряних під час полісомнографічних досліджень.</p> <p><u>Фармакокінетика</u> Загалом, експозиція BMN 111 після повторних щоденних п/ш ін'єкцій залишалася стабільною протягом дослідження 111-205, що вказує на відсутність очевидної залежності ФК від часу протягом лікування.</p> <p><u>Активність BMN 111 та біомаркери метаболізму кісткової тканини</u> Дозозалежне підвищення рівня cGMP в сечі, нормалізованого за креатиніном (cGMP/Cr), було стабільним протягом усіх візитів, що свідчить про стабільність цільової активності BMN 111 подібної величини в динаміці.</p> |
| <p>21. Результати з безпеки</p> | <p>Довготривале лікування BMN 111 у дозах 15 або 30 мкг/кг на добу переносилося добре. Усі 30 (100 %) учасників повідомили про щонайменше 1 побічну реакцію, а 29 (96,7 %) учасників повідомляли про будь-які побічні реакції, пов'язані з лікуванням, під час досліджень 111-202/205, при цьому частота їх виникнення була подібною у всіх чотирьох когортах.</p> <p>Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня за шкалою CTCAE, 5 (16,7 %) досліджуваних повідомили про побічну реакцію 3 ступеня (тяжкі), всі вони були визнані не пов'язаними з досліджуваним лікуванням, без несподіваних висновків щодо безпеки. Найчастіше повідомлялося про реакції у місці ін'єкції, всі вони були несерйозними та транзиторними. Аналіз за роками показує, що протягом 5 років щоденного лікування BMN 111 спостерігалася тенденція до зниження кількості осіб, у яких виникала побічна реакція та побічна реакція, пов'язана з лікуванням. Частота побічних реакцій у когорті 4 (когорта найвищої дози BMN 111, 30 мкг/кг), з часом була у межах частоти, зареєстрованої для когорт 1–3.</p> <p>Було зареєстровано чотири серйозні побічні реакції, з яких 3 були раніше зареєстровані протягом перших 2 років лікування (у дослідженні 111-202), а 1 зареєстрована на 5 році (у дослідженні 111-205), – сирингомієлія. Жодна серйозна побічна реакція не була визнана пов'язаною з досліджуваним лікуванням, випадків смертей не було. Один учасник вибув із дослідження 111-205 через несерйозну побічну реакцію (підвищення рівнів трансаміназ). Не було побічних реакцій, які призвели до зменшення дози.</p> |

| | |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Загалом у 13 учасників виникли 32 побічні реакції у вигляді зниження артеріального тиску, з яких 2 випадки у 2 учасників були симптоматичними. |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>АСН характеризується значним порушенням лінійного росту. Проміжні результати триваючого довгострокового дослідження 111-205 підтверджують позитивний вплив на ріст у всіх когортах, що зберігався протягом 5 років. Поліпшення росту не супроводжувалося погіршенням пропорцій тіла, при цьому з часом спостерігалася невелика позитивна тенденція у співвідношенні довжини верхньої та нижньої частин тіла. Крім того, стійке збільшення СХМ, високоспецифічного маркера кісткоутворювальної активності хондроцитів в активних епіфізарних зонах росту, підтверджує очікуваний фармакодинамічний ефект VMN 111 на ендохондральну ростову пластину. При дозі 30 мкг/кг на добу не було виявлено додаткової користі порівняно з дозою 15 мкг/кг. Лікування VMN 111 продовжує добре переноситися, а профіль безпеки відповідає даним попередніх досліджень. Підсумовуючи, VMN 111 представляє собою новий системний цільовий терапевтичний засіб, що впливає на патофізіологію АСН, впливаючи на розвиток скелета, про що свідчить поліпшення РШР, а сукупність даних демонструє, що VMN 111 при щоденному п/ш введенні продовжує демонструвати позитивний профіль користі та ризику.</p> |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підписано/датовано/
(підпис)
Ауше Demirtaş, Директор з міжнародних регуляторних питань
(П. І. Б.)