

Garetosmab 在进行性骨化性纤维发育不良患者中的作用： LUMINA-1 研究的简明语言摘要

Maja Di Rocco¹、Robert J Pignolo²、Richard Keen³、Dushyanth Srinivasan⁴、Scott J Mellis⁴、Michelle Davis⁵、Philippe Orcel^{6,7}、Christian Roux⁸、Małgorzata Szczepanek⁹、Javier Bachiller-Corral¹⁰、Angela M Cheung¹¹、Kathryn M Dahir¹²、Mona Al Mukaddam¹³、Anita Boyapati⁴、Kusha Mohammadi⁴、Aris N Economides⁴、Robert J Sanchez⁴、Dinko Gonzalez Trotter⁴、Susan Rhee⁴、Gary A Herman⁴、Richard DelGizzi⁴、George D Yancopoulos⁴、E Marelise W Eekhoff^{*14} 和 Frederick S Kaplan^{*13}

¹儿科, 罕见病部门, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, 意大利; ²Mayo Clinic 医学部, Rochester, 明尼苏达州, 美国; ³皇家国家骨科医院 NHS Trust 代谢性骨病中心, 伦敦, 英国; ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, 纽约州, 美国; ⁵国际进行性骨化性纤维发育不良协会, 北堪萨斯城, 密苏里州, 美国; ⁶风湿病科-DMU 运动, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 巴黎, 法国; ⁷INSERM Université Paris Cité, 巴黎, 法国; ⁸风湿病科, Cochin Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 巴黎, 法国; ⁹罗兹瑟夫大学医学院医学科学研究所, Rzeszów University, Rzeszów, Podkarpackie, 波兰; ¹⁰风湿病科, Hospital Universitario Ramón y Cajal, 马德里, 西班牙; ¹¹多伦多大学大学健康网, 多伦多, 安大略省, 加拿大; ¹²Vanderbilt 大学医学中心, 代谢性骨病项目, 纳什维尔, 田纳西州, 美国; ¹³FOP 和相关疾病的医学和研究中心骨科, 宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院, 费城, 宾夕法尼亚州, 美国; ¹⁴阿姆斯特丹大学医学中心 (UMC) 内科, 内分泌学和代谢部分, Vrije Universiteit, 阿姆斯特丹 UMC 罕见骨病专家中心, 阿姆斯特丹运动科学, 阿姆斯特丹, 荷兰。*联合最终作者

初稿提交日期: 2023 年 12 月 5 日; 接受发表日期: 2024 年 3 月 11 日; 在线发表: 2024 年 4 月 11 日

摘要

这个摘要是关于什么的?

这是一项名为 LUMINA-1 的临床研究的简明摘要。此项研究调查了一种名为 Garetosmab 的药物在患有进行性骨化性纤维发育不良 (FOP) 的成年人中的应用情况。FOP 是一种非常罕见疾病, 在通常不会发育的地方 (也称为异位骨化) 形成新骨。在 FOP 中, 当骨在不应形成的区域形成时, 会导致成熟的异位骨。新骨的积聚使 FOP 患者行动不便, 这意味着他们通常需要使用轮椅或其他助行器。参与研究的 FOP 患者在不应形成新骨的部位出现骨形成、突发 (局部肿胀、疼痛和/或发热) 和关节活动恶化。

结果如何?

FOP 患者接受每 4 周一次 Garetosmab 或安慰剂, 通过静脉输注液, 持续 28 周。28 周后, 那些接受安慰剂的患者切换到 Garetosmab 治疗 28 周。这部分被称为试验的开放标签部分, 即所有人都接受 Garetosmab 治疗。使用 Garetosmab 治疗不会改变 FOP 患者的成熟异位骨, 但它确实阻止新的骨病病灶在不该形成的部位形成。使用 Garetosmab 治疗也减少了突发次数。在试验期间, 常见副作用为鼻出血、眉毛或睫毛脱落以及皮肤和软组织感染。在试验的开放标签部分, 有五人死亡, 当时他们都在使用 Garetosmab。他们的死亡似乎与年龄和疾病严重程度相似的 FOP 患者的已知死亡原因和预期寿命一致。没有明确的模式将死亡与 Garetosmab 的作用方式联系起来。然而, 不能排除死亡与 Garetosmab 之间存在因果关系。

研究结果是什么意思?

LUMINA-1 研究显示, 在 FOP 患者中, Garetosmab 阻止了在不应发生异位骨的部位发育, 并减少了突发。这表明, Garetosmab 可能是一种治疗 FOP 患者的有效方法。需要更多检测来更好地了解 Garetosmab 的获益与风险。

如何说 (双击以播放声音) ……

- **进行性骨化性纤维发育不良:**
fi-bro-dis-play-see-ah os-sif-eh-cans pro-gres-see-vah
- **Garetosmab:** ga-re-tos-mab
- **Heterotopic bone:** he-te-ro-TOP-ic bone

副作用: 副作用是指药物或治疗方法产生的一种效应, 它不属于药物或治疗方法的预期效应。



Taylor & Francis

什么是安慰剂？

安慰剂的外观与研究疗法相同，给药方式也相同；但与研究疗法不同的是，安慰剂不是活性药物。在临床研究中，安慰剂用于比较接受活性药物（正在研究的研究药物）治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者。包括安慰剂的临床研究通常称为“安慰剂对照”。

本研究由谁申办？

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 申办了本研究。

申办方：申办方是负责监督和支付临床研究费用的公司或组织。申办方还收集和分析研究期间生成的信息。

我在哪里可以找到本摘要所依据的原始文章？

原文称为“Garetoismab 对进行性骨化性纤维发育不良的治疗：一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验”，已在科学期刊《*Nature Medicine*》上发表。有关此处描述的有效性和安全性的更多详细信息，请参见原始文章，包括五例死亡的深入总结。可通过以下方式免费阅读：Di Rocco, M.、Forleo-Neto, E.、Pignolo, R.J. 等人。Garetoismab 治疗进行性骨化性纤维发育不良：一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验。Nat Med. 2023;29:2615–2624.

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

这篇文章针对谁？

本文可能对 FOP 患者、其家人、朋友和看护者，以及治疗 FOP 患者或希望了解更多关于该疾病和潜在治疗的医务人员有所帮助。

正在研究的疾病是什么？

FOP 是一种十分罕见的遗传疾病，由我们的 DNA 中包含一个名为 *ACVR1* 的基因的部分发生了变化而引起的。

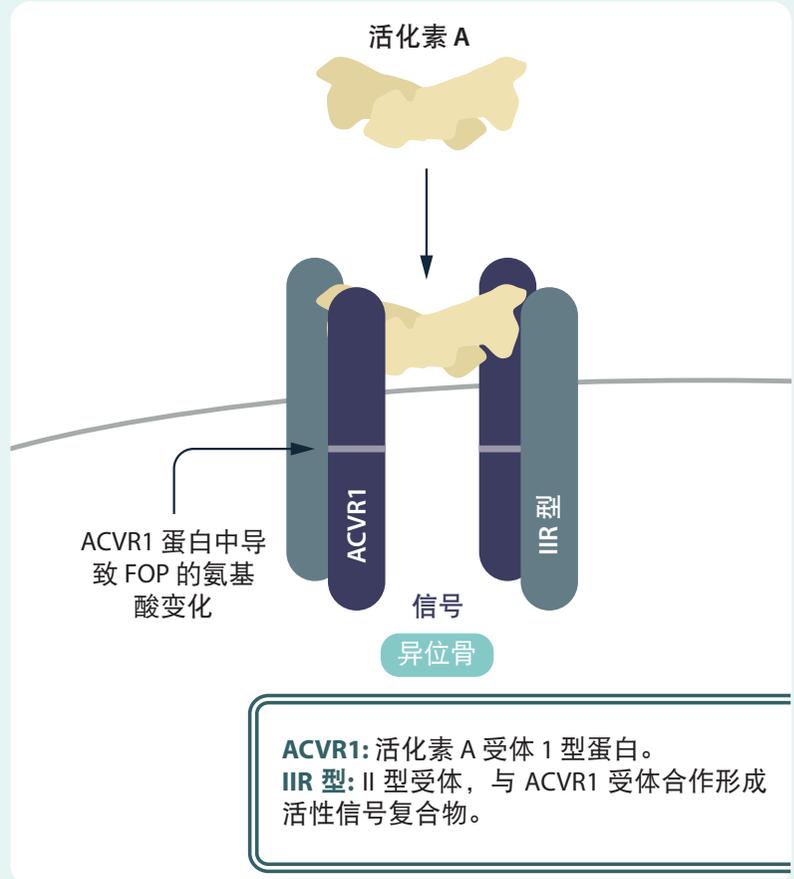


ACVR1 基因编码一种称为活化素 A 受体 1 型的蛋白质，该蛋白参与许多过程，包括骨骼发育。FOP 由 *ACVR1* 基因的自发突变或变化引起，该突变或变化改变了单个氨基酸（*ACVR1* 蛋白的组成部分）。最常见的变化将氨基酸精氨酸改变为蛋白质第 206 个氨基酸（构建模块）处的氨基酸组氨酸。这种单一氨基酸变化导致 *ACVR1* 蛋白对活化素 A 敏感。*ACVR1* 蛋白形成活化素 A 蛋白结合的受体。

在无 FOP 的人中，活化素 A 可阻止 *ACVR1* 受体的信号传导，并防止额外的骨形成。然而，在 FOP 患者中，活化素 A 激活 *ACVR1* 受体，并导致新的异位骨（在不应发生骨的部位形成骨）。

FOP 患者在第 206 位的氨基酸精氨酸突变为氨基酸组氨酸，被描述为“典型 FOP”。

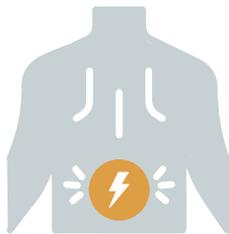
ACVR1 基因的变化通常是新的、无法预测的，但少数 FOP 患者从受影响的父母那里遗传出了错误基因。



图片经授权转载自 www.ifopa.org/what_is_fop

在 FOP 中，软组织（如骨骼肌）和结缔组织（如肌腱和韧带）逐渐被正常骨骼外的骨骼替代。

此过程称为异位骨化。根据此骨形成部位，它可能会导致 FOP 患者行动不便。随着疾病恶化，运动会更加受限，FOP 患者会发现说话、进食和呼吸困难。随着时间推移，残疾程度的增加可能导致过早死亡。



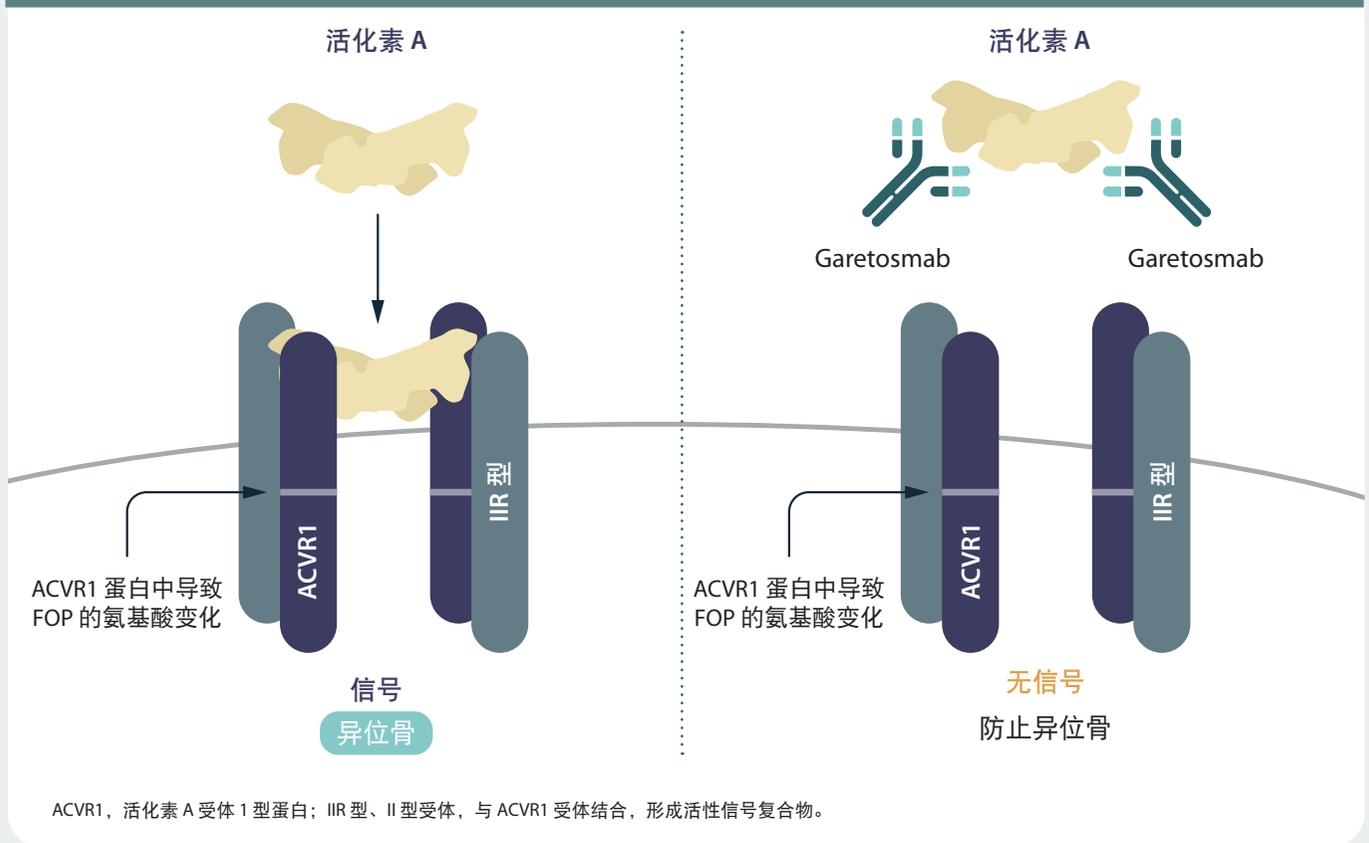
FOP 患者也可能出现突发，即软组织疼痛性肿胀。

医生和科学家仍不清楚 FOP 的突发和异位骨化之间是否存在联系，以及两者之间存在怎样的联系。目前尚无治愈 FOP 的方法，但正在研究新药，以帮助阻止和减少新骨在不该形成的地方形成。最近，美国食品药品监督管理局批准帕罗伐汀用于治疗 8 岁及以上女性和 10 岁及以上男性的 FOP。帕罗伐汀最近在澳大利亚和加拿大获得批准，并在阿拉伯联合酋长国获得临时批准。

什么是 Garetosmab?

Garetosmab 是一种称为单克隆抗体的药物。它与活化素 A 结合，并阻止其激活故障的 ACVR1 受体。这阻止了有缺陷的 ACVR1 受体进行信号传导并产生新的异位骨。Garetosmab 正在 FOP 患者中进行研究，因为其他研究表明，它可阻止 FOP 小鼠形成新的异位骨。

Garetosmab 作用机制的简化图像。



什么是单克隆抗体?

单克隆抗体是识别特定蛋白质或其他分子的蛋白质。它们与体内自然产生的抗体相似。它们帮助免疫系统识别致病的外来物质，并从血液循环中清除这些外来物质或将其标记出来进行销毁。单克隆抗体可用于识别体内的特定蛋白质，并广泛用于治疗多种疾病，如癌症、过敏、自身免疫性疾病、感染和其他疾病。



什么是 LUMINA-1 研究?

LUMINA-1 是一项 2 期研究，旨在评估 Garetosmab 是否在 FOP 患者中引起任何副作用，以及它是否有助于 FOP 患者防止骨骼在其通常不会形成的部位形成。



什么是 2 期研究?

在治疗被批准供人们使用之前，必须进行一系列测试。在 1、2 和 3 期临床试验研究中进行人体测试。



在一项 2 期研究中对治疗进行研究之前，将在一项 1 期研究中进行研究。1 期研究通常测试在少数健康的人群中治疗的安全性。

然后在 2 期研究中对治疗进行研究。在这种情况下，对患有特定疾病的人进行治疗，以了解治疗效果如何、是否有副作用，有时还要了解使用的剂量。

如果研究人员对 2 期研究的结果感到满意，将在 3 期研究中对治疗进行研究。3 期研究通常包括比 2 期研究更多的特定疾病患者，并进一步测试其安全性和有效性。

谁参与了 LUMINA-1 研究?

LUMINA-1 研究纳入了 **44 名** 年龄在 18-49 岁、有 FOP 疾病活动史的**男性和女性**。

57% 是女性  **43%** 是男性

 平均年龄为 28 岁

19 自确诊 FOP 以来的平均时长为 19 年

96% 患有典型 FOP

89% 是白人

89% 在过去一年内出现突发

 **100%** 有活性异向性骨化

FOP 疾病活动度定义为:



疼痛、肿胀、僵硬以及
与突发相关的其他体征和症状



关节功能恶化



通过全身扫描测量异位骨的进展
(受累部位数量增加或通常不长骨的部位骨的体积增大)。

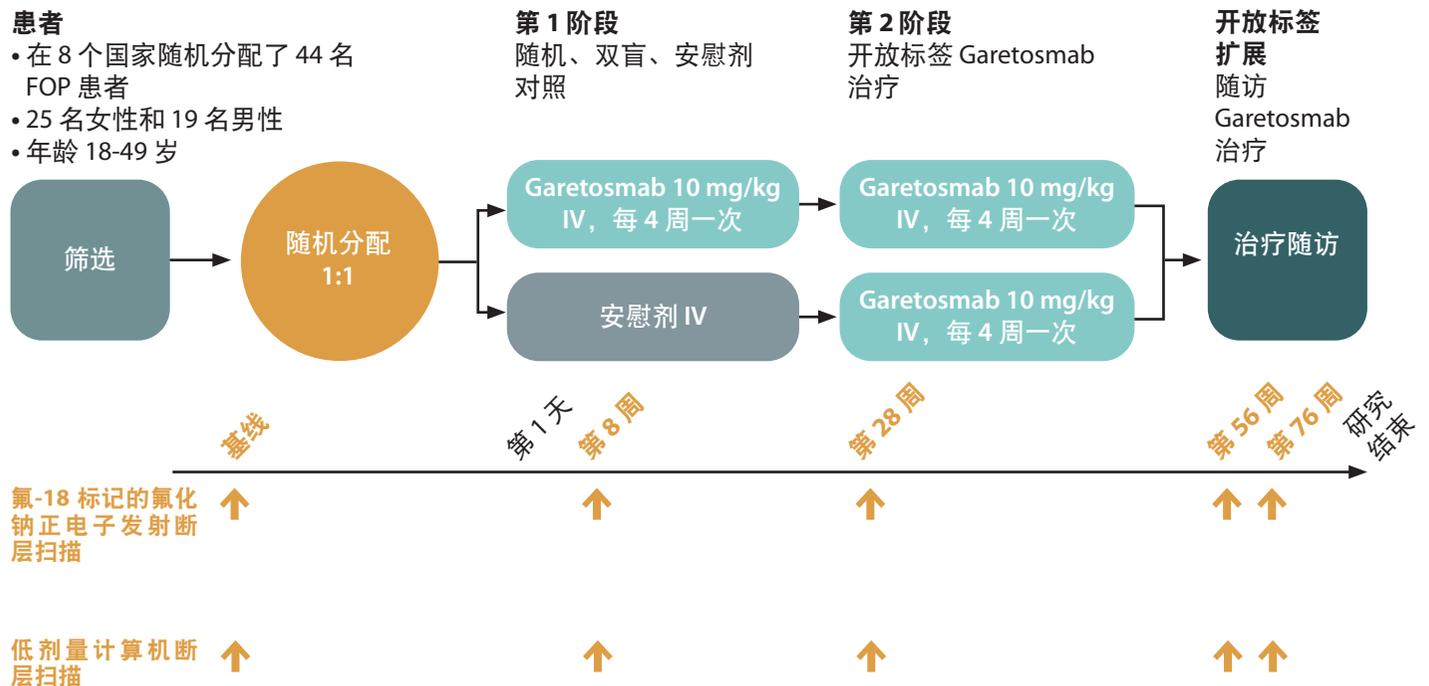
LUMINA-1 研究何时何地进行的?

LUMINA-1 研究在 2018 年 2 月至 2021 年 9 月之间进行。该研究在北美（美国和加拿大）和欧洲（法国、意大利、荷兰、波兰、西班牙和英国）八个国家/地区的 11 家不同医院进行。

LUMINA-1 研究发生了什么?

参加 LUMINA-1 研究的 FOP 患者被随机分配接受 Garetosmab 10 mg/kg 或安慰剂治疗。每 4 周一次通过静脉（静脉注射，有时称为 IV）给予治疗，共 28 周。这称为第 1 阶段。

在第 2 阶段，在第 1 阶段中接受安慰剂的 FOP 患者交叉接受 28 周的 Garetosmab 治疗。已经接受 Garetosmab 治疗的患者再接受 28 周的 Garetosmab 治疗。然后，所有 FOP 患者在仍在接受 Garetosmab 期间（这是本研究的最后一部分，第 3 阶段）再接受至少 20 周的监测。



Di Rocco, M., Forleo-Neto, E., Pignolo, R.J. 等人。Garetosmab 治疗进行性骨化性纤维发育不良：一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验。Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

研究的主要目的:

- 通过正电子发射断层扫描（PET）扫描评估第 1 阶段的总异位骨病灶活动性
- 在第 2 阶段从安慰剂转换为 Garetosmab 的患者中，通过计算机断层扫描（CT）扫描评估新发异位骨病灶的数量

在第 1 阶段，没有医生知道 FOP 患者正在接受安慰剂还是 Garetosmab 治疗，研究中的患者也不知道。这有助于保持研究的公平性。使用此类方法的研究通常称为“双盲”。

在研究开始时，每个 FOP 患者都进行了全身扫描，以发现既往患有的异位骨。在整个研究过程中，还使用扫描（PET 和 CT）来识别任何新的异位骨，并测量先前存在或新的异位骨的大小变化。扫描还测量了异位骨活性，这与异位骨生长和凝固的速度有关。

LUMINA-1 研究评估了什么?

LUMINA-1 研究调查了在 FOP 患者中使用 GaretoSmab 治疗的安全性和有效性。

这些评估（安全性和有效性）被称为主要终点。终点是临床试验的结局，对它进行统计分析，以帮助确定所研究的新疗法的安全性和疗效。在 LUMINA-1 中，一些主要评估为：

第 1 阶段



安全性

是否出现任何副作用?



安全性

副作用有多严重?



有效性

与安慰剂相比，GaretoSmab 是否减缓了新旧异位骨的生长和活性?



有效性

GaretoSmab 是否减轻了患者的疼痛感?

第 2 阶段



安全性

是否出现任何副作用?



安全性

副作用有多严重?



有效性

在接受 GaretoSmab 治疗的患者中出现了多少个新发异位骨病灶?

LUMINA-1 研究的总体安全性结果是什么？

在第 1 阶段

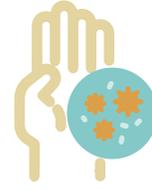
在第 1 阶段，所有 FOP 患者均出现副作用，但接受 Garetosmab 治疗的患者出现的副作用多于接受安慰剂治疗的患者。与接受安慰剂治疗的患者相比，接受 Garetosmab 治疗的 FOP 患者最常见的副作用是：



鼻出血
(10 人，或
50% 与 4 人，
或 17%)



眉毛和睫毛脱落
(6 人，或 30% 与
无人，或 0%)



皮肤或软组织
感染
(12 人，或
60% 与 3 人，
或 13%)

4 名 (20%) 接受 Garetosmab 治疗的患者出现严重副作用，而 2 名 (8%) 接受安慰剂治疗的患者出现严重副作用。严重副作用是指可能需要住院治疗、可能导致残疾或可能导致死亡的副作用。

在第 2 阶段

在第 2 阶段和持续开放标签扩展期 (第 3 阶段)，所有 FOP 患者均出现副作用。副作用与第 1 阶段中观察到的副作用相似，严重程度大多为轻度或中度：



鼻出血
(35%)



眉毛和睫毛脱落
(47%)

在研究的第 2 阶段和第 3 阶段发生了 5 例死亡，这是试验的开放标签部分，当时所有 FOP 患者均接受了 Garetosmab。

- 5 例死亡中有 4 例发生在参与研究的晚期 FOP 患者中。
- 第 5 人死亡的原因为跌倒，导致头部和脑部创伤。此人在参加研究时有重度运动障碍。
- 晚期疾病患者的其他死亡原因包括：
 - 血压控制不佳者中风伴出血
 - 有既往肠梗阻发作的人出现致命性肠梗阻 (阻塞)
 - 创伤性脾脏破裂和跌倒引起的心脏骤停
 - 肺部发现慢性误吸 (吸入唾液或口腔内容物导致肺部炎症) 的患者心源性猝死
- 这 5 例死亡发生在接受 8-16 剂 Garetosmab 后。对于一项小型研究来说，死亡人数是很高的。
- 这些死亡事件被本研究的研究人员报告为与 Garetosmab 无关。
- 没有明确的模式将死亡与 Garetosmab 的作用方式联系起来，而且它们似乎与年龄和疾病严重程度相似的 FOP 患者的已知死亡原因和预期寿命一致。

另一项研究 (OPTIMA) 正在评估 Garetosmab，以进一步评估其在 FOP 成人中的风险和获益。每例死亡的详细病例摘要见原始手稿的“扩展数据表 1”。

LUMINA-1 研究的总体有效性结果是什么?

第 1 阶段

43 / 44

开始第 1 阶段的 FOP 患者完成了 28 周的治疗。



有一人因肺部反复感染和咳血后出现轻度发热而中止了研究。

20 ↔ 24

20 名 FOP 患者接受了 Garetosmab 治疗, 24 例接受了安慰剂治疗。

第 1 阶段结束时



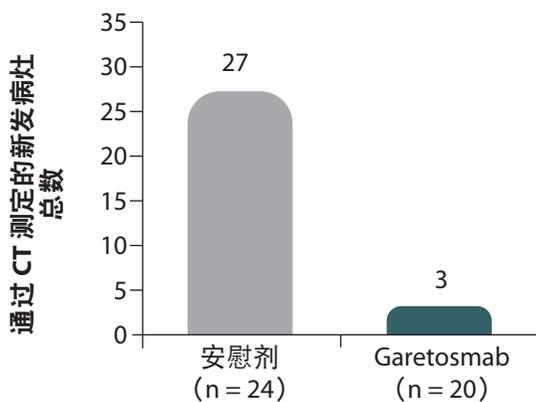
Garetosmab 降低了异位骨（既存和新发）的活性，但与安慰剂相比，差异无统计学显著性。



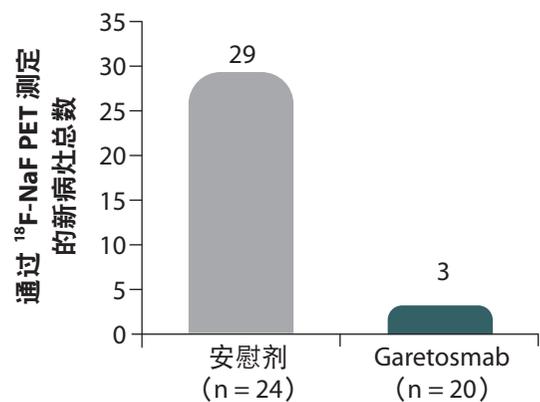
与接受安慰剂治疗的患者相比，接受 Garetosmab 治疗的 FOP 患者的所有异位骨生长增加较小（Garetosmab 组为 7%，安慰剂组为 32%，差异为 25%）。

然而，当研究人员仅观察新的异位骨时，他们发现接受 Garetosmab 治疗的 FOP 患者的新发异位骨病灶远远少于接受安慰剂治疗的患者。在接受 Garetosmab 治疗的 20 人中发现了 3 个新发异位骨病灶，而在接受安慰剂治疗的 24 人中发现了 27 或 29 个病灶，具体取决于使用的全身成像扫描方法的类型。

第 1 阶段中通过 CT 扫描确定的新发病灶数量



第 1 阶段 PET 扫描的新发病灶数量



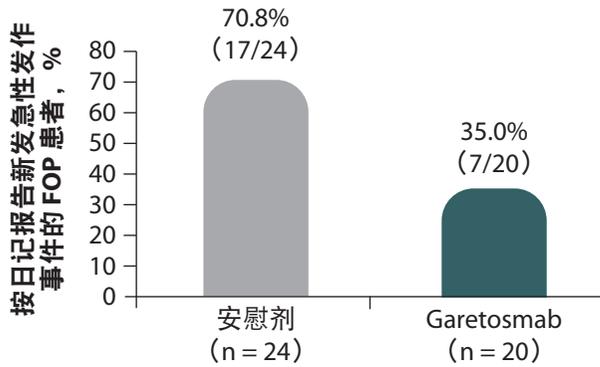
n = 参与者人数

与接受安慰剂的患者相比，接受 Garetosmab 治疗的 FOP 患者发生新发异位骨病灶的人数更少。无论使用何种成像方法，15% 接受 Garetosmab 治疗的 FOP 患者发生新发病灶，而在接受安慰剂治疗的患者中，46% 的人出现了新的病灶。

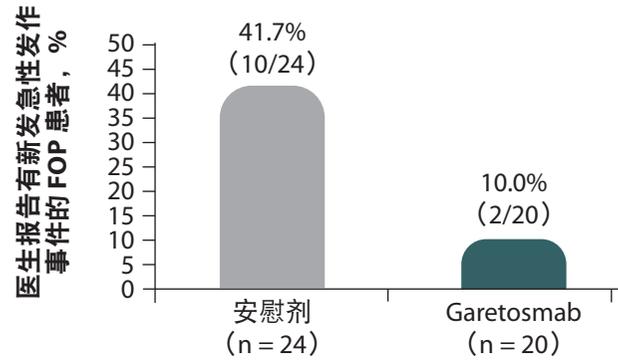
改编自 Di Rocco M, Forleo-Noto E, Pignolo RJ 等人的文章。Garetosmab 治疗进展性骨化性纤维发育不良：一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验 Nat Med. 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

此外，根据 FOP 患者和医生的报告，接受 Garetosmab 治疗的 FOP 患者中出现突发事件的人数也要少得多（在受试者报告时，Garetosmab 组为 35%，安慰剂组为 71%，在医生报告时，Garetosmab 组为 10%，安慰剂组为 42%）。

第 1 阶段 FOP 患者报告的新发突发



第 1 阶段医生报告的新发突发



Di Rocco, M., Forleo-Neto, E., Pignolo, R.J. 等人。Garetosmab 治疗进行性骨化性纤维发育不良：一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验。Nat Med. 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

第 2 阶段

42 / 43

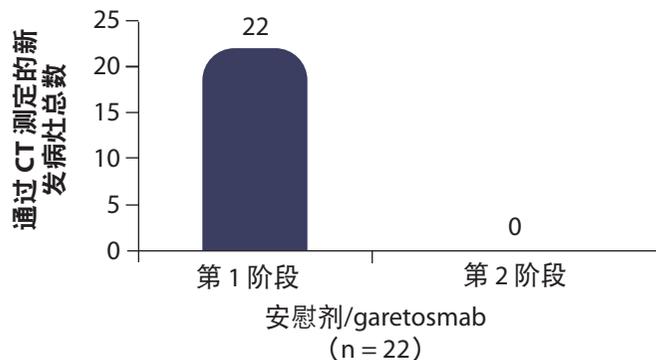
22 

开始第 2 阶段的 43 名 FOP 患者中有 42 名完成了接下来的 28 周治疗。1 人在第 2 阶段死亡。

所有 FOP 患者均在第 2 阶段接受 Garetosmab。此处报告的第 2 阶段的结果包括第 1 阶段接受 Garetosmab 的 18 人和第 1 阶段接受安慰剂的 22 人。

在第 2 阶段从安慰剂转为接受 Garetosmab 治疗的患者，通过全身 CT 扫描测量，未发现新的异位骨病灶，其作用方式与 X 射线检查相似。这些人在第 1 阶段出现了 22 个新的异位骨病灶。

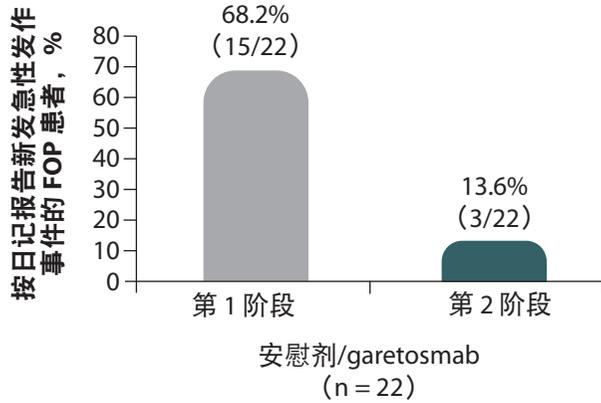
第 1 阶段和第 2 阶段从安慰剂转换为接受 Garetosmab 治疗的患者在第 2 阶段通过 CT 扫描发现的新发病灶数量



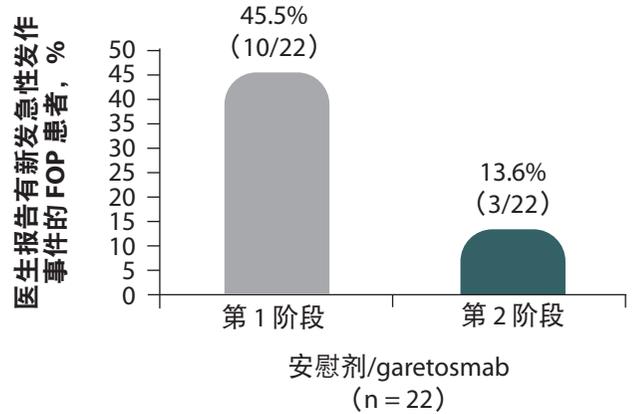
Di Rocco, M., Forleo-Neto, E., Pignolo, R.J. 等人。Garetosmab 治疗进行性骨化性纤维发育不良：一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验。Nat Med. 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

对于从安慰剂组转换为 GaretoSmab 组的患者，在由 FOP 患者和医生共同报告中，第 2 阶段发生新发突发事件的患者人数低于第 1 阶段。

FOP 患者在第 1 阶段和第 2 阶段报告的新突发事件（对于第 2 阶段从安慰剂过渡到 GaretoSmab 治疗的患者）



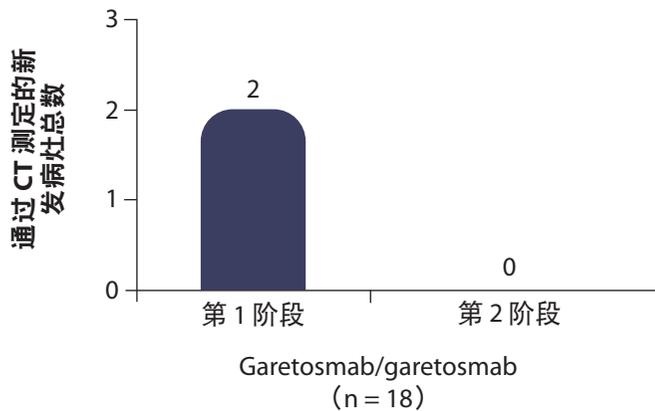
医生在第 1 阶段和第 2 阶段报告的 FOP 患者在第 2 阶段从安慰剂转换为 GaretoSmab 治疗的新突发事件



Di Rocco, M., Forleo-Neto, E., Pignolo, R.J. 等人。GaretoSmab 治疗进行性骨化性纤维发育不良：一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验。Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

在第 1 阶段和第 2 阶段，18 人接受了 GaretoSmab 治疗。在这些人中，在第 1 阶段有两处新发异位骨病灶，但在第 2 阶段通过 CT 扫描测量时无病灶。

对于在第 1 阶段和第 2 阶段接受 GaretoSmab 治疗的 FOP 患者，在第 1 阶段和第 2 阶段通过 CT 扫描发现的新发病灶总数



Di Rocco, M., Forleo-Neto, E., Pignolo, R.J. 等人。GaretoSmab 治疗进行性骨化性纤维发育不良：一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验。Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

本研究的结果意味着什么？

在第 1 阶段

GaretoSmab 降低了异位骨生长总量和病灶活性，但与安慰剂相比，差异无统计学显著性。



然而，接受 GaretoSmab 治疗的 FOP 患者的新发异位骨病灶和突发要少得多。

在第 2 阶段

通过 CT 扫描测量，从安慰剂转换为 GaretoSmab 的 FOP 患者没有新的异位骨病灶。该结果具有统计学显著性。



总体而言，在 FOP 患者中，GaretoSmab 治疗显示新发异位骨形成量大幅减少，突发次数也大幅减少。



在试验的开放标签部分（第 2 阶段和第 3 阶段），所有 FOP 患者均接受了 GaretoSmab，发生了 5 例死亡。没有明确的模式将死亡与 GaretoSmab 的作用方式联系起来；然而，对于一项小型研究来说，死亡人数是很高的。



GaretoSmab 可为这种极其罕见、危及生命的疾病提供治疗方案。

在 3 期 OPTIMA 研究中，正在 FOP 成人患者中进一步研究其风险和获益。

进一步研究的计划是什么?

一项名为 OPTIMA 的 3 期临床试验正在进行中,旨在研究 GaretoSmab 在 FOP 成人患者中的安全性和有效性。本研究将招募 66 名成人,并希望在 2025 年获得首次结果。

有关本试验的更多信息,请访问: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116

研究人员还计划在成人中进行的 3 期 OPTIMA 研究后,评估 GaretoSmab 在 FOP 儿童中的安全性和有效性。

我在哪里可以找到有关本研究的更多信息?

这是在《*Nature Medicine*》发表的原始出版物“GaretoSmab 对进行性骨化性纤维发育不良的治疗:一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验”的简明摘要。有关此处描述的有效性和安全性的更多详细信息,请参见原创文章,包括五例死亡的深入总结。您可以免费阅读原文,网址为: Di Rocco M.、Forleo-Neto E.、Pignolo R.J. 等人。GaretoSmab 治疗进行性骨化性纤维发育不良:一项随机、双盲、安慰剂对照 2 期试验。Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

您也可以通过以下网址了解有关 LUMINA-1 研究的更多信息: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666

致谢

作者感谢患者及其家人参与本研究,以及为这些患者提供治疗并使这项研究得以进行的医务人员和研究人员,以及 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 的 Richa Attre 博士协助撰写手稿。

财务披露

Maja Di Rocco: Regeneron Pharmaceuticals Inc. 和 Ipsen 临床试验的主要研究者。Robert J Pignolo: Regeneron Pharmaceuticals Inc.、Ipsen 和 Incyte 临床试验的研究中心研究者; FOP 国际临床委员会 (FOP 的 ICC) 临床试验委员会主席和 FOP ICC 荣誉主席。Richard Keen: 由 Clementia/Ipsen 和 Regeneron Pharmaceuticals Inc 主办的临床试验的主要研究者; 以及国际 FOP 和 IFOPA 注册咨询委员会的无偿成员。Michelle Davis: 罕见骨病联盟指导委员会无薪成员。Philippe Orcel: Regeneron Pharmaceuticals Inc. 主办的临床试验的主要研究者 Regeneron Pharmaceuticals Inc. 和 Alexion 的研究经费。Małgorzata Szczepanek: 罗氏发言人。Javier Bachiller-Corral: Regeneron Pharmaceuticals Inc. 主办的临床试验的研究者 Angela M Cheung: 由 Clementia/Ipsen、Incyte 和 Regeneron Pharmaceuticals Inc. 主办的临床试验向其机构 (大学健康网络) 提供的资助。Kathryn M Dahir: Regeneron Pharmaceuticals Inc. 的主要研究者 LUMINA-1 试验。本项目得到了国家转化科学促进中心的 CTSa 奖 UL1 TR002243 的支持。其内容完全由作者/申办方负责,不一定代表国家转化科学促进中心或美国国立卫生研究院的官方观点。Mona Al Mukaddam: 由 Clementia/Ipsen、Regeneron Pharmaceuticals Inc. 和 Incyte 主办的临床试验的主要研究者; 以及国际 FOP 和 IFOPA 注册咨询委员会的无薪成员。Dushyanth Srinivasan、Scott J Mellis、Anita Boyapati、Kusa Mohammadi、Aris N Economides、Robert J Sanchez、Dinko Gonzalez Trotter、Susan Rhee、Gary A Herman、Richard DelGizzi、George D Yancopoulos: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 的员工和股东 E Marelise W Eekhoff: 荷兰 FOP 患者基金会的补贴/资金 FOP 研究, IFOPA、Regeneron Pharmaceuticals Inc., EU-IMI (AZ) 和 Clementia/Ipsen; FOP 国际临床委员会无薪董事会成员, IFOPA 注册咨询委员会、荷兰内分泌学会 (NVE) BoNe; 阿姆斯特丹骨病中心和罕见骨病专家中心的代表, 欧洲 FOP 研究者; ERN BOND 成员和 ASBMR 委员会成员; Regeneron Pharmaceuticals Inc. 的临床首席研究员 LUMINA-1 试验。Frederick S Kaplan: Regeneron Pharmaceuticals Inc. 全球主要研究者。LUMINA-1 和 Clementia/Ipsen MOVE 试验。

利益冲突披露

Frederick S Kaplan: FOP 国际临床委员会创始成员和前任主席; IFOPA 全球注册医学顾问委员会成员。除已披露的利益关系外,作者与手稿中讨论的受试者或材料相关的任何组织或实体均无其他竞争性利益关系或相关从属关系。

撰写披露

在作者的指导下, Prime 公司 (英国克努茨福德) 的 Kerren Davenport (理学士) 根据《良好出版规范》(Good Publication Practice) 指南 <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460> 提供了医学写作支持, Regeneron Pharmaceuticals Inc. 也为此提供了资助。

TransPerfect 声明,这是对原始材料的真实和准确的翻译