

De effecten van garetosmab bij mensen met fibrodysplasia ossificans progressiva: een samenvatting in gewone taal van de LUMINA-1-studie

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} and Frederick S Kaplan^{*,13}

¹Afdeling Kindergeneeskunde, Afdeling voor zeldzame aandoeningen, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italië; ²Dienst Geneeskunde, Mayo-kliniek, Rochester MN, VS; ³Centre for Metabolic Bone Disease Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Londen, VK; ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY VS; ⁵International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association, North Kansas City, MO VS; ⁶Afdeling Reumatologie-DMU-Locomotie, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Parijs, Frankrijk; ⁷INSERM Université Parijs Cité, Parijs, Frankrijk; ⁸Afdeling Reumatologie, Cochin Ziekenhuis, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Parijs, Frankrijk; ⁹Instelling van medische wetenschappen, Medical College of Rzeszów University, Rzeszów Universiteit, Rzeszów, Podkarpackie, Polen; ¹⁰Afdeling Reumatologie, Universitario Ramón y Cajal ziekenhuis van Madrid, Spanje; ¹¹University Health Network, Universiteit van Toronto, Toronto, AAN, Canada; ¹²Vanderbilt Universitair Medisch Centrum, Programma voor metabolische botaandoeningen, Nashville, TN VS; ¹³Afdelingen Orthopedie, Geneeskunde en het Centrum voor Onderzoek naar FOP & Aanverwante Aandoeningen, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia PA, VS; ¹⁴Afdeling Interne Geneeskunde, Specialisme Endocrinologie en Metabolisme, Universitair Medisch Centrum Amsterdam (UMC), Vrije Universiteit, Amsterdam UMC Expertisecentrum voor Zeldzame Botziekte, Amsterdam Bewegingswetenschappen, Amsterdam, Nederland.

Eerste concept ingediend: 5 december 2023; Geaccepteerd voor publicatie: 11 maart 2024; Online gepubliceerd: 11 april 2024

Samenvatting

Waar gaat deze samenvatting over?

Dit is een samenvatting in gewone taal van een klinisch onderzoek met de naam LUMINA-1. Dit onderzoek bestudeerde een geneesmiddel met de naam garetosmab bij volwassenen met fibrodysplasia ossificans progressiva of FOP. FOP is een zeer zeldzame ziekte die ervoor zorgt dat nieuw bot ontstaat op plaatsen waar het zich meestal niet ontwikkelt (ook bekend als heterotopie ossificatie). Als er bij FOP bot vormt op plaatsen waar dat niet zou moeten, resulteert dat in volgroei heterotopisch bot. De opbouw van nieuw bot maakt het voor mensen met FOP moeilijk om te bewegen, wat betekent dat ze vaak een rolstoel of andere mobiliteitshulp nodig hebben. Mensen met FOP die deelnamen aan het onderzoek ondervonden botvorming in gebieden waar zich geen nieuw bot zou moeten vormen, opflakkingen (episodes van gelokaliseerde zwelling, pijn en/of warmte) en verergerende gewrichtsbeweging.

Wat waren de resultaten?

Gedurende 28 weken kregen mensen met FOP om de 4 weken garetosmab of placebo toegediend in de vorm van een vloeibaar infuus via een ader. Na 28 weken gingen degenen die placebo kregen over op garetosmab en werden 28 weken lang behandeld. Dit deel stond bekend als het openlabel-deel van het onderzoek, waarbij alle mensen de behandeling met garetosmab kregen. Behandeling met garetosmab veranderde het volwassen heterotopisch bot niet bij mensen met FOP, maar het stopte wel de vorming van nieuwe botlaesies in gebieden waar dat niet zouden moeten. Behandeling met garetosmab verminderde ook het aantal opflakkingen. Tijdens het onderzoek waren vaak voorkomende **bijwerkingen** neusbloedingen, uitvallen van wenkbrauwen of wimpers en infecties van huid en weke delen. Vijf mensen overleden tijdens het openlabel-deel van het onderzoek toen ze allemaal garetosmab kregen. Hun overlijdensgevallen leken overeen te komen met de bekende doodsoorzaken en levensverwachting van mensen met FOP die een vergelijkbare leeftijd en ernst van de ziekte hadden. Er was geen duidelijk patroon dat de sterfgevallen in verband bracht met de manier waarop garetosmab werkt. Een causaal verband tussen sterfgevallen en garetosmab kon echter niet worden uitgesloten.

Wat betekenen de resultaten van het onderzoek?

Het LUMINA-1-onderzoek toonde aan dat garetosmab bij mensen met FOP de ontwikkeling van nieuw heterotopisch bot stopte in gebieden waar dit niet zou moeten en ook de opflakkingen verminderde. Dit toont aan dat garetosmab een nuttige behandeling kan zijn voor mensen met FOP. Er is meer onderzoek nodig om beter inzicht te krijgen in de voordelen en risico's van garetosmab.

Hoe uit te spreken (dubbelklikken om geluid af te spelen)...

- **Fibrodysplasia ossificans progressiva:** fi-bro-dis-play-see-ah os-sif-eh-cans pro-gres-see-vah
- **Garetosmab:** ga-re-tos-mab
- **Heterotopisch bot:** hee-tee-ro-TO-pies bot

Bijwerking: Een bijwerking is een effect van een geneesmiddel of behandeling dat geen deel uitmaakt van het gewenste of beoogde effect.



Taylor & Francis

Wat is een placebo?

Een placebo ziet er hetzelfde uit als de onderzoeksbehandeling en wordt op dezelfde manier toegediend; in tegenstelling tot de onderzoeksbehandeling is het echter geen actief geneesmiddel. In klinische onderzoeken wordt een placebo gebruikt om mensen die met de actieve behandeling (het onderzochte onderzoeksmiddel) werden behandeld, te vergelijken met mensen die met placebo werden behandeld. Klinische onderzoeken met placebo worden vaak 'placebogecontroleerd' genoemd.

Wie heeft dit onderzoek gesponsord?

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. heeft het onderzoek gesponsord.

Opdrachtgever: Een opdrachtgever is een bedrijf of organisatie die toezicht houdt op een klinisch onderzoek en dit betaalt. De opdrachtgever verzamelt en analyseert ook de informatie die tijdens het onderzoek is gegenereerd.

Waar kan ik het originele artikel vinden waarop deze samenvatting is gebaseerd?

Het oorspronkelijke artikel heet "Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial", en is gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift *Nature Medicine*. Meer informatie over werkzaamheid en veiligheid vindt u in het oorspronkelijke artikel, met inbegrip van een diepgaande samenvatting van de vijf sterfgevallen. U kunt het gratis lezen op: Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Voor wie is dit artikel bedoeld?

Dit artikel kan nuttig zijn voor mensen met FOP, hun familie, vrienden en verzorgers, en voor zorgverleners die mensen met FOP behandelen of die meer willen weten over de ziekte en mogelijke behandelingen.

Wat is de ziekte die wordt onderzocht?

FOP is een zeer zeldzame genetische ziekte die wordt veroorzaakt door veranderingen in ons DNA dat een gen bevat genaamd *ACVR1*.

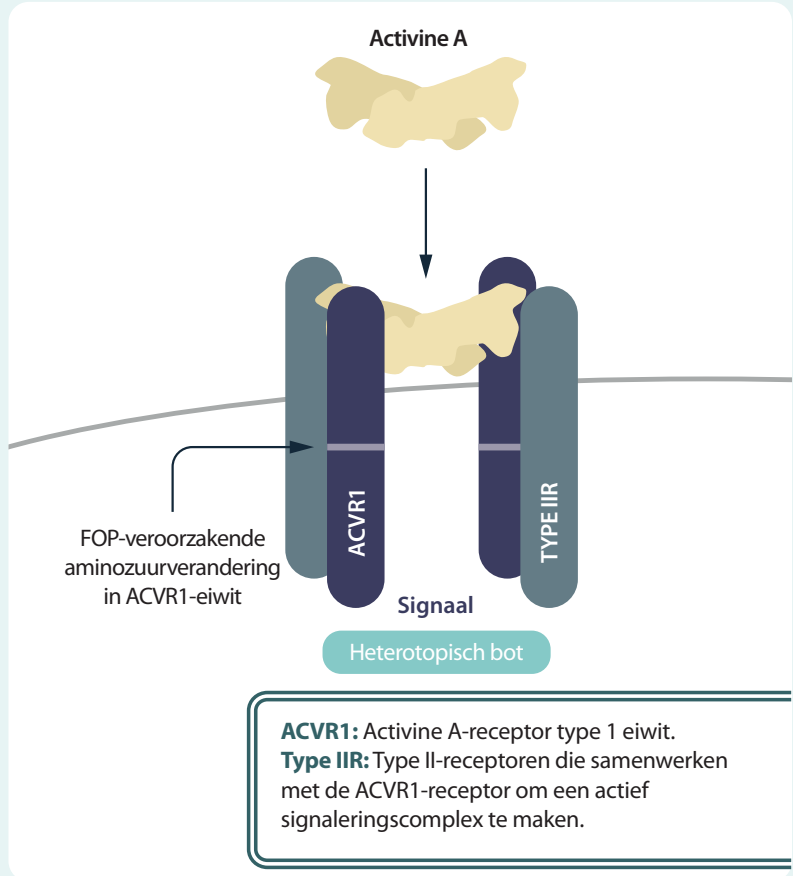


Het *ACVR1*-gen codeert een eiwit, activine A-receptor type 1 genaamd, dat betrokken is bij veel processen, waaronder de ontwikkeling van botten. FOP wordt veroorzaakt door een spontane mutatie, of verandering, in het *ACVR1*-gen dat een enkel aminozuur verandert, een bouwsteen van het *ACVR1*-eiwit. De meest voorkomende afwijking zorgt ervoor dat het aminozuur arginine verandert in het aminozuur histidine op het 206e aminozuur (bouwsteen) van het eiwit. Door deze enkelvoudige aminozuurverandering wordt het *ACVR1*-eiwit gevoelig voor activine A. Het *ACVR1*-eiwit vormt een receptor waaraan het activine A-eiwit zich bindt.

Bij mensen zonder FOP stopt activine A de signalering van de *ACVR1*-receptor en voorkomt extra botvorming. Bij mensen met FOP activeert activine A echter de *ACVR1*-receptor en dat leidt tot nieuw heterotopisch bot (bot dat wordt gevormd op plaatsen waar dat niet zou moeten).

Mensen met FOP die de mutatie hebben die het aminozuur arginine verandert in het aminozuur histidine op de 206e positie worden beschreven als het hebben van "klassieke FOP".

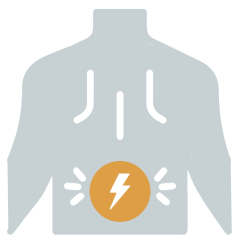
Veranderingen in het *ACVR1*-gen zijn meestal nieuw en onvoorspelbaar, maar een klein aantal mensen met FOP erft het defecte gen van een ouder met de aandoening.



Afbeeldingen overgenomen met toestemming van www.ifopa.org/what_is_fop

Bij FOP worden zachte weefsels (zoals skeletspieren) en bindweefsel (zoals pezen en ligamenten) geleidelijk vervangen door bot dat niet tot het normale skelet behoort.

Dit proces staat bekend als heterotopie ossificatie. Afhankelijk van waar dit bot zich vormt, kan het voor mensen met FOP moeilijk zijn om te bewegen. Naarmate de ziekte verergert, wordt het moeilijker om te bewegen en kunnen mensen met FOP moeite hebben met spreken, eten en ademen. De toename van invaliditeit in de loop van de tijd kan leiden tot vroegtijdig overlijden.



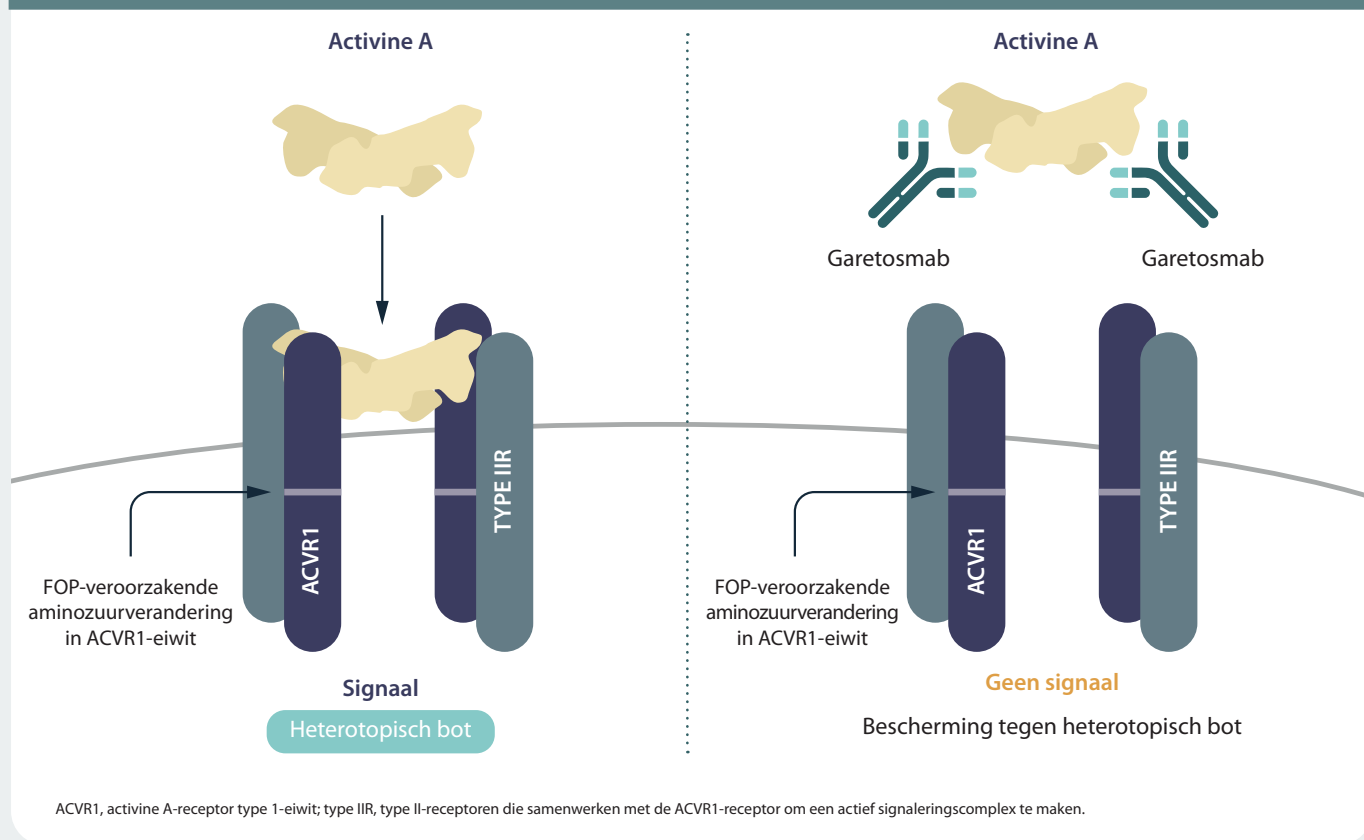
Mensen met FOP kunnen ook opflakeringen ervaren, wat pijnlijke zwellingen van de zachte weefsels zijn.

Het is voor artsen en wetenschappers nog steeds niet duidelijk of en hoe opflakeringen en heterotopie ossificatie zijn gekoppeld aan FOP. Er bestaat momenteel geen genezing voor FOP, maar er wordt onderzoek gedaan naar nieuwe geneesmiddelen die kunnen helpen om de vorming van nieuw bot op plaatsen waar dat niet de bedoeling is, tegen te houden en te verminderen. Onlangs is palovaroteen goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration voor de behandeling van FOP bij vrouwen van 8 jaar en ouder en mannen van 10 jaar en ouder. Palovaroteen is onlangs goedgekeurd in Australië en Canada, met voorlopige goedkeuring in de Verenigde Arabische Emiraten.

Wat is garetosmab?

Garetosmab is een soort geneesmiddel dat een monoklonaal antilichaam wordt genoemd. Het bindt zich aan activine A en blokkeert het activeren van de defecte ACVR1-receptor. Dit voorkomt dat de defecte ACVR1-receptor signaleert en nieuw heterotopisch bot aanmaakt. Garetosmab wordt onderzocht bij mensen met FOP omdat andere onderzoeken hebben aangetoond dat het de vorming van nieuw heterotopisch bot bij muizen met FOP stopt.

Vereenvoudigd beeld van het werkingmechanisme van garetosmab



Wat is een monoklonaal antilichaam?

Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die een specifiek eiwit of ander molecuul herkennen. Ze zijn net als de antilichamen die van nature in het lichaam worden aangemaakt. Ze helpen het immuunsysteem om lichaamsvreemde materialen te herkennen die ziekte veroorzaken en het lichaamsvreemde materiaal uit de bloedsomloop te verwijderen of te markeren voor vernietiging. Monoklonale antilichamen kunnen worden ontwikkeld om specifieke eiwitten in het lichaam te herkennen en worden op grote schaal gebruikt in geneesmiddelen voor de behandeling van een verscheidenheid aan ziekten, zoals kankers, allergieën, auto-immuunaandoeningen, infecties en andere aandoeningen.



Wat is het LUMINA-1-onderzoek?

LUMINA-1 was een fase 2-onderzoek, dat werd opgezet om te beoordelen of garetosmab bijwerkingen veroorzaakte bij mensen met FOP, en of het mensen met FOP hielp door te voorkomen dat bot zich zou ontwikkelen in gebieden waar dat normaal gesproken niet wordt gevormd.



Wat is een fase 2-onderzoek?

Voordat een behandeling wordt goedgekeurd voor gebruik door mensen, moet deze een reeks tests ondergaan. Testen bij mensen vinden plaats in fase 1, 2 en 3 klinische onderzoeken.



Wie deden mee aan het LUMINA-1-onderzoek?

Aan het LUMINA-1-onderzoek namen **44 mannen en vrouwen** in de leeftijd van 18-49 jaar deel met een voorgeschiedenis van FOP-ziekteactiviteit.



FOP-ziekteactiviteit werd gedefinieerd als:

Pijn, zwelling, stijfheid en andere tekenen en symptomen in verband met opflakkingen

Verslechtering van de gewrichtsfunctie

Progressie van heterotopisch bot (ofwel een toename van het aantal aangetaste plaatsen ofwel een toename van de grootte van het bot op een plaats waar het bot meestal niet groeit), gemeten door middel van scans van het hele lichaam.

Wanneer en waar vond het LUMINA-1-onderzoek plaats?

Het LUMINA-1-onderzoek vond plaats tussen februari 2018 en september 2021. Het werd uitgevoerd in 11 verschillende ziekenhuizen in acht landen in Noord-Amerika (VS en Canada) en Europa (Frankrijk, Italië, Nederland, Polen, Spanje en het Verenigd Koninkrijk).

Wat gebeurde er in het LUMINA-1-onderzoek?

Mensen met FOP die deelnamen aan het LUMINA-1-onderzoek werden willekeurig toegewezen aan behandeling met ofwel garetosmab in een dosis van 10 mg/kg of placebo. De behandeling werd om de 4 weken gedurende in totaal 28 weken in een ader gegeven (intraveneus, soms IV genoemd). Dit werd periode 1 genoemd.

In periode 2 stapten mensen met FOP die in periode 1 placebo kregen over op behandeling met garetosmab gedurende 28 weken. Mensen die al behandeld werden met garetosmab bleven nog 28 weken garetosmab gebruiken. Alle mensen met FOP werden vervolgens gedurende ten minste nog eens 20 weken gecontroleerd terwijl ze nog steeds garetosmab kregen (dit was het laatste deel van het onderzoek, periode 3).

Patiënten

- 44 mensen met FOP gerandomiseerd in 8 landen
- 25 vrouwen en 19 mannen
- Leeftijd 18-49 jaar

Periode 1

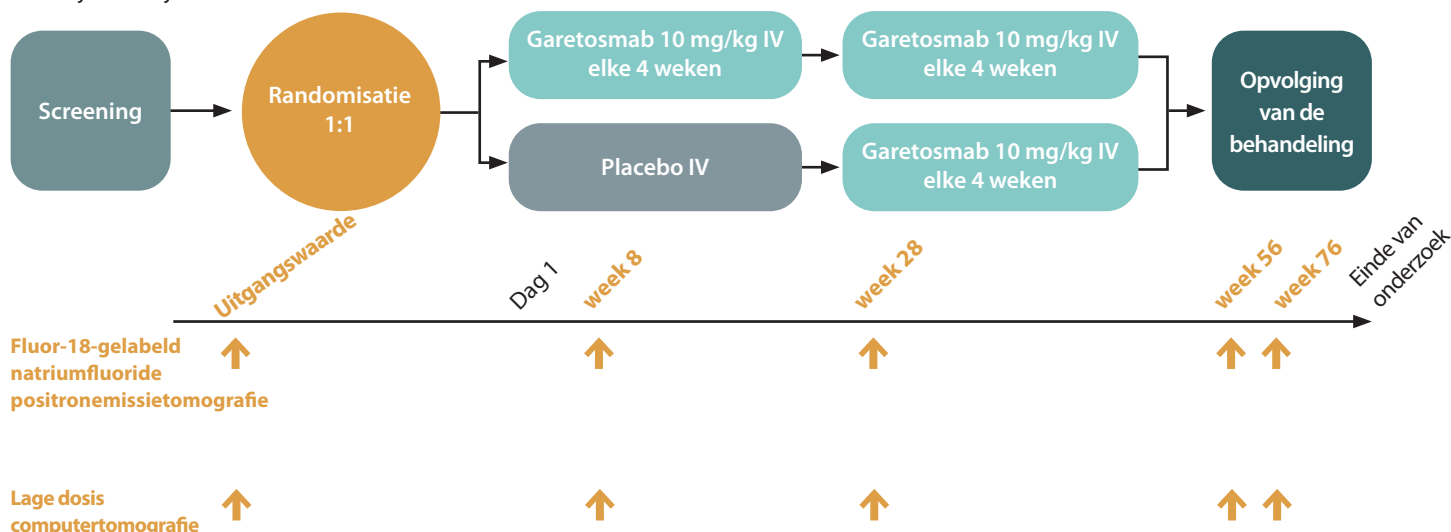
Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd

Periode 2

Open-label-behandeling met garetosmab

Open-label-verlenging

Vervolgbehandeling met garetosmab



Gewijzigd van Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Primaire doelstellingen van het onderzoek:

- Beoordeel de totale heterotopie botlaesie-activiteit in periode 1 aan de hand van positronemissietomografie (PET)-scans
- Beoordeel het aantal nieuwe heterotopie botlaesies door middel van computertomografie (CT)-scans bij patiënten die in periode 2 overstappen van placebo naar garetosmab

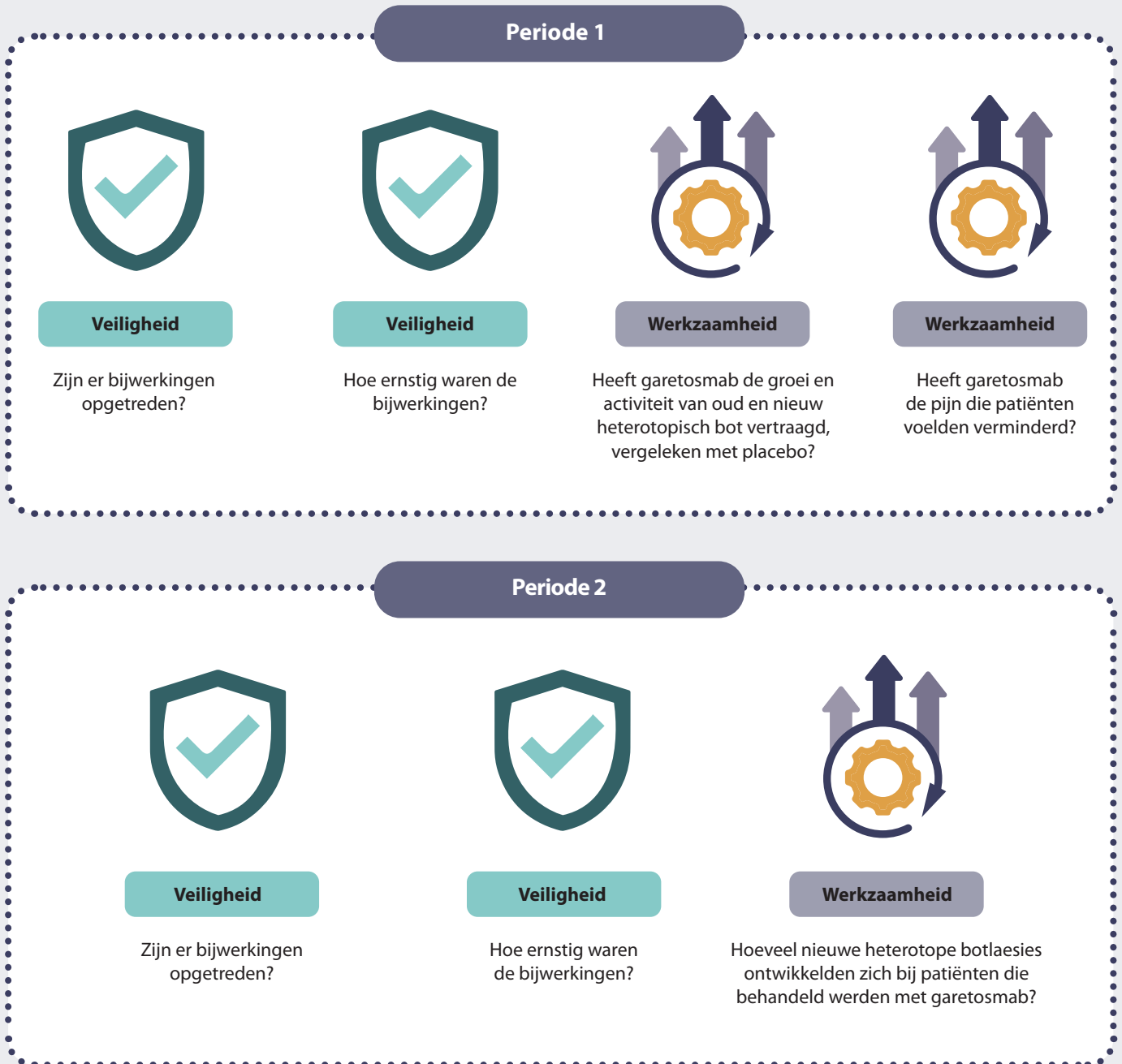
Tijdens periode 1 wist geen van de artsen of een persoon met FOP werd behandeld met placebo of garetosmab, en de mensen in het onderzoek wisten dat ook niet. Dit hielp om het onderzoek eerlijk te houden. Onderzoeken die dit type methode gebruiken worden vaak 'dubbelblind' genoemd.

Aan het begin van het onderzoek kreeg elke persoon met FOP een scan van het hele lichaam om eerder bestaand heterotopisch bot te vinden. Scans (PET en CT) werden ook gebruikt tijdens het hele onderzoek om nieuw heterotopisch bot te identificeren en veranderingen in de grootte van al bestaand of nieuw heterotopisch bot te meten. De scans hebben ook de heterotopie botactiviteit gemeten, die verband houdt met hoe snel het heterotopisch bot groeit en hard wordt.

Wat heeft het LUMINA-1-onderzoek beoordeeld?

In het LUMINA-1-onderzoek werd gekeken naar hoe veilig en effectief de behandeling met garetosmab was bij mensen met FOP.

Deze beoordelingen (veiligheid en werkzaamheid) werden de primaire eindpunten genoemd. Een eindpunt is een resultaat van een klinisch onderzoek dat statistisch wordt geanalyseerd om de veiligheid en werkzaamheid van de nieuwe behandeling die wordt onderzocht, te helpen bepalen. In LUMINA-1 waren enkele van de belangrijkste beoordelingen:



Wat waren de algemene veiligheidsresultaten van het LUMINA-1-onderzoek?

In periode 1

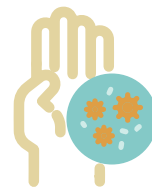
In periode 1 ondervonden alle mensen met FOP een bijwerking, maar er waren meer bijwerkingen bij mensen die met garetosmab werden behandeld dan bij degenen die met placebo werden behandeld. De meest voorkomende bijwerkingen bij mensen met FOP die werden behandeld met garetosmab in vergelijking met mensen die met placebo werden behandeld, waren:



Neusbloedingen
(10 mensen, of 50%
vs. 4 mensen, of 17%)



Uitvallen van
wenkbrauwen en
wimpers (6 mensen,
of 30% vs. geen
mensen, of 0%)

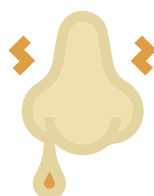


Infecties van de huid
of weke delen (12
mensen, of 60% vs. 3
mensen, of 13%)

Vier (20%) mensen die werden behandeld met garetosmab hadden ernstige bijwerkingen, vergeleken met twee (8%) mensen die werden behandeld met placebo. Een ernstige bijwerking is een bijwerking waarvoor ziekenhuisopname nodig kan zijn, die invaliditeit kan veroorzaken of die de dood tot gevolg kan hebben.

In periode 2

In periode 2 en in de voortgezette open-label verlenging (periode 3) ondervonden alle mensen met FOP een bijwerking. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die werden waargenomen in periode 1, en waren meestal licht of matig van ernst:



Neusbloedingen
(35%)



Uitvallen van
wenkbrauwen en
wimpers (47%)

Vijf sterfgevallen traden op tijdens periode 2 en periode 3 van het onderzoek, het open-label gedeelte van het onderzoek, waarin alle mensen met FOP garetosmab kregen.

- Vier van de vijf sterfgevallen kwamen voor bij mensen die gevorderde FOP hadden toen ze aan het onderzoek deelnamen.
- De doodsoorzaak bij de vijfde persoon was een val die leidde tot hoofd- en hersentrauma. Deze persoon had een ernstige motorische beperking toen hij/zij aan het onderzoek meedeed.
- Andere doodsoorzaken bij mensen met gevorderde ziekte waren onder meer:
 - een beroerte met bloeding bij een persoon met een slecht gereguleerde bloeddruk
 - fatale darmobstructie (blokkade) bij een persoon met een eerdere episode van darmobstructie
 - traumatische miltruptuur en hartstilstand door een val
 - plotselinge hartdood bij een persoon met longbevindingen die wezen op chronische aspiratie (inademen van speeksel of orale inhoud wat leidt tot ontsteking van de longen)
- De vijf sterfgevallen traden op na 8-16 doses garetosmab. Voor een klein onderzoek is het aantal sterfgevallen hoog.
- De sterfgevallen werden door de onderzoekers van het onderzoek gemeld als niet gerelateerd aan garetosmab.
- Er was geen duidelijk patroon dat de sterfgevallen in verband brengt met hoe garetosmab werkt, en ze leken consistent te zijn met de bekende doodsoorzaken en levensverwachting van mensen met FOP met vergelijkbare leeftijd en ernst van de ziekte.

Garetosmab wordt beoordeeld in een ander onderzoek (OPTIMA) om de risico's en voordelen ervan bij volwassenen met FOP verder te beoordelen. Gedetailleerde casussamenvattingen van elk sterfgeval zijn te vinden in "Extended Data Table 1" van het oorspronkelijke manuscript.

Wat waren de algemene werkzaamheidsresultaten van het LUMINA-1-onderzoek?

Periode 1

43 van 44

Mensen met FOP die begonnen met periode 1 voltooiden de 28 weken durende behandeling.



Eén persoon stopte met het onderzoek vanwege een lichte koorts die volgde op herhaalde episodes van infectie in de longen en het ophoesten van bloed.

20 ⇌ 24

Twintig mensen met FOP werden behandeld met garetosmab en 24 werden behandeld met placebo.

Aan het einde van periode 1



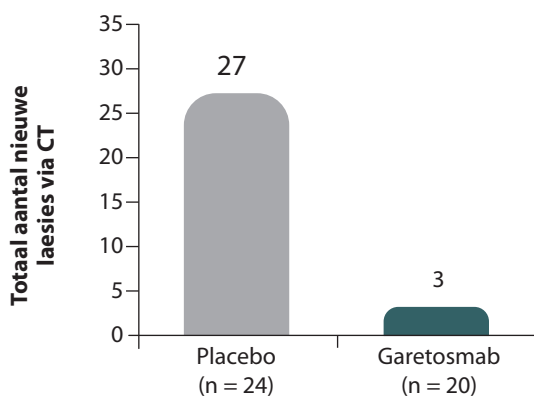
Garetosmab verminderde de activiteit van heterotopisch bot (al bestaand en nieuw), maar het verschil was niet statistisch significant in vergelijking met placebo.



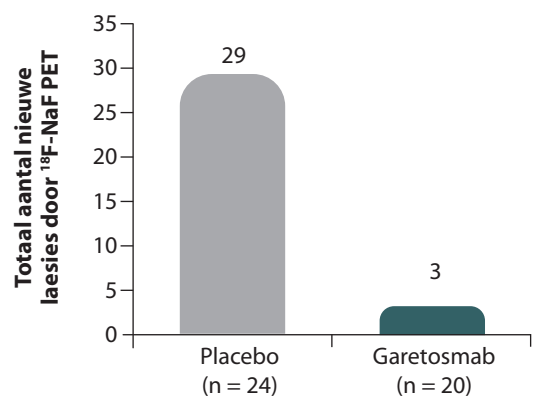
Mensen met FOP die werden behandeld met garetosmab hadden een kleinere toename in groei van alle heterotopische botten in vergelijking met mensen die werden behandeld met placebo (7% voor garetosmab vs. 32% voor placebo, een verschil van 25%).

Toen de onderzoekers echter keken naar alleen nieuw heterotopisch bot, zagen ze dat mensen met FOP die werden behandeld met garetosmab veel minder nieuwe heterotopische botlaesies hadden in vergelijking met degenen die werden behandeld met placebo. Drie nieuwe heterotopische botlaesies werden geïdentificeerd bij 20 mensen die werden behandeld met garetosmab in vergelijking met 27 of 29 laesies die werden geïdentificeerd bij 24 mensen die werden behandeld met placebo, afhankelijk van het type scanmethode voor beeldvorming van het hele lichaam dat werd gebruikt.

Aantal nieuwe laesies via CT-scan in periode 1



Aantal nieuwe laesies via PET-scan in periode 1

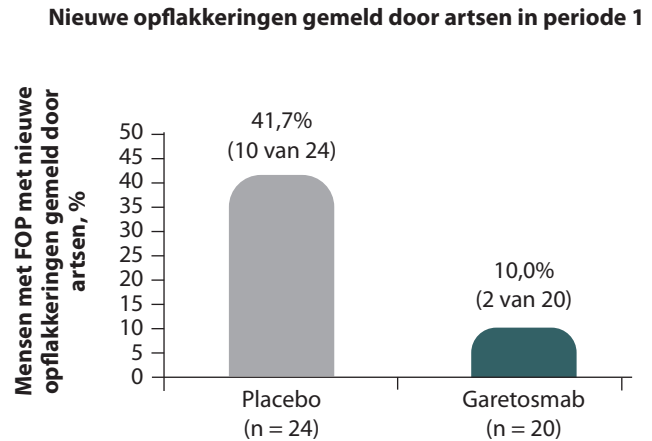
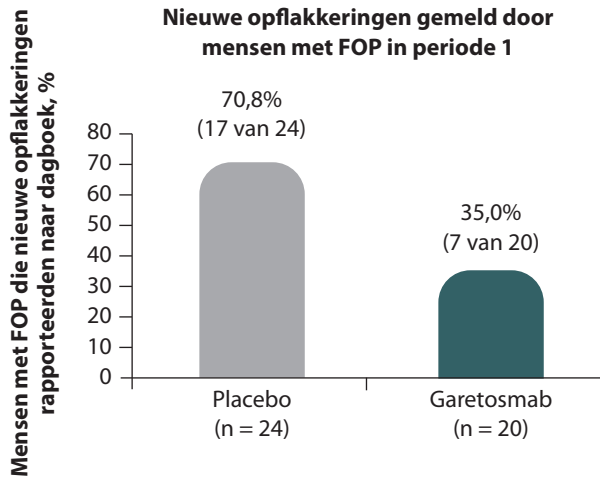


n = aantal deelnemers

Minder mensen met FOP die met garetosmab werden behandeld, ontwikkelden nieuwe heterotopische botlaesies dan mensen die placebo kregen. Vijftien procent van de mensen met FOP die werden behandeld met garetosmab ontwikkelde nieuwe laesies in vergelijking met 46% van de mensen die werden behandeld met placebo, ongeacht de gebruikte beeldvormingsmethode.

Gewijzigd van Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Daarnaast was ook het aantal mensen met FOP met opflakkeringen, zoals gerapporteerd door zowel mensen met FOP als artsen, veel lager bij degenen die garetosmab kregen dan bij degenen die placebo kregen (35% voor garetosmab versus 71% voor placebo, wanneer gerapporteerd door deelnemers, en 10% voor garetosmab versus 42% voor placebo, wanneer gerapporteerd door artsen).



Gewijzigd van Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Periode 2

42 van de **43**

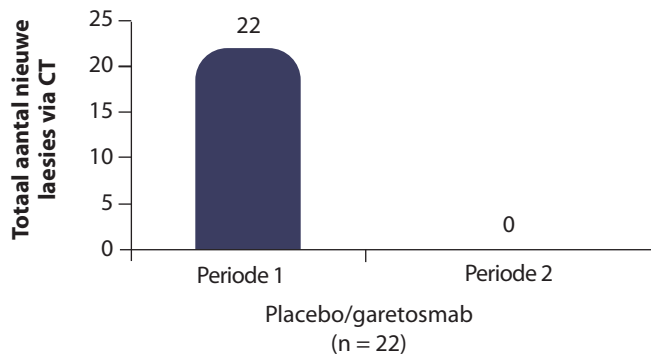
22 

Tweeënveertig van de 43 mensen met FOP die met periode 2 begonnen, voltooiden de daaropvolgende 28 weken behandeling. Eén persoon overleed tijdens periode 2.

Alle mensen met FOP kregen garetosmab in periode 2. De resultaten van periode 2 die hier werden gemeld, omvatten de 18 mensen die garetosmab kregen in periode 1 en de 22 mensen die placebo kregen in periode 1.

Mensen die in periode 2 van placebo overgingen naar behandeling met garetosmab, ontwikkelden geen nieuwe heterotopie botlaesies bij meting via een CT-scan van het hele lichaam, wat op een vergelijkbare manier werkt als een röntgenfoto. Dezelfde mensen hadden 22 nieuwe heterotopie botlaesies ontwikkeld in periode 1.

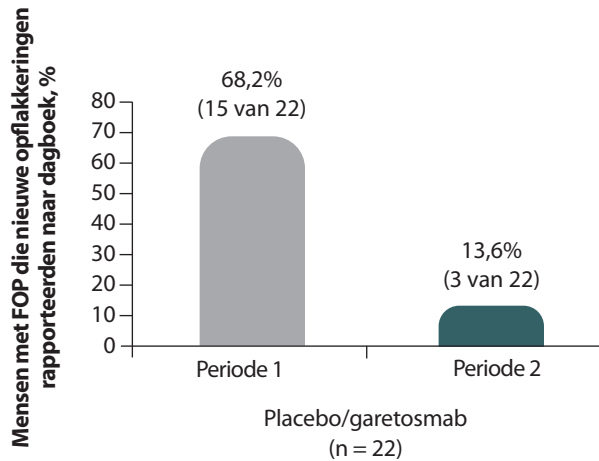
Aantal nieuwe laesies via CT-scans tijdens periode 1 en periode 2 voor mensen die tijdens periode 2 overgestapt zijn van placebo naar behandeling met garetosmab



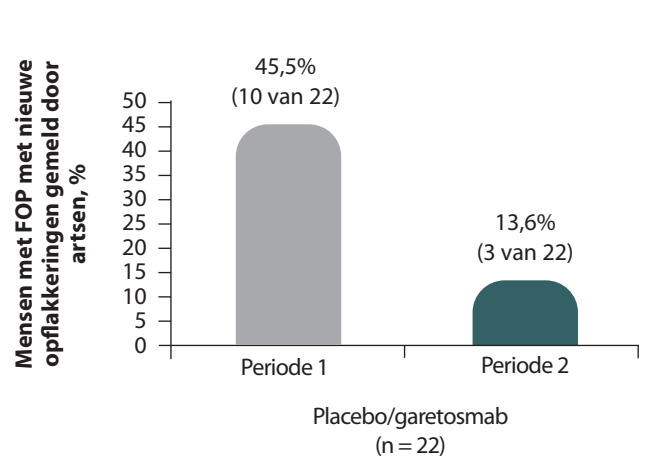
Gewijzigd van Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Zowel mensen met FOP als artsen meldden in periode 2 minder nieuwe opflakkingen dan in periode 1 bij mensen die overstapten van placebo naar garetosmab.

Nieuwe opflakkeringsvoorvallen gemeld door mensen met FOP tijdens periode 1 en periode 2 voor personen die overgestapt zijn van placebo naar behandeling met garetosmab in periode 2



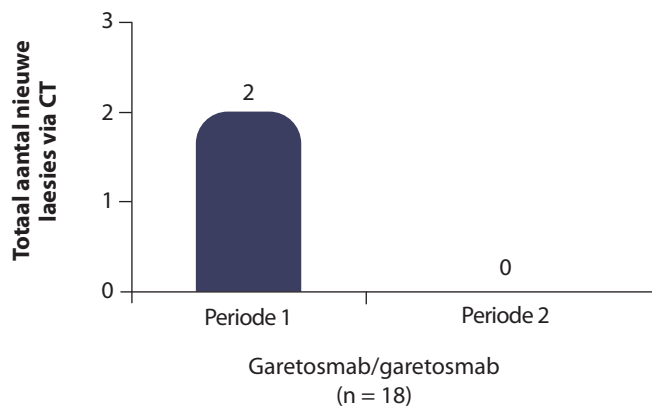
Nieuwe opflakkingen gemeld door artsen tijdens periode 1 en periode 2 voor mensen met FOP die overstapten van placebo naar behandeling met garetosmab in periode 2



Gewijzigd van Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Achttien mensen werden behandeld met garetosmab in zowel periode 1 als periode 2. De CT-scan toonde bij deze mensen twee nieuwe heterotopie botlaesies in periode 1, maar geen in periode 2.

Totaal aantal nieuwe laesies via CT-scans tijdens periode 1 en periode 2 voor mensen met FOP die behandeld werden met garetosmab tijdens periode 1 en periode 2



Gewijzigd van Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Wat betekenen de resultaten van dit onderzoek?

In periode 1

Garetosmab verminderde de totale hoeveelheid heterotopie botgroei en botlaesie-activiteit, maar het verschil was niet statistisch significant in vergelijking met placebo.



Mensen met FOP die werden behandeld met garetosmab hadden echter veel minder nieuwe heterotopie botlaesies en opflakeringen.

In periode 2

Mensen met FOP die overstapten van placebo naar garetosmab hadden geen nieuwe heterotopie botlaesies zoals gemeten via CT-scans. Dit resultaat was statistisch significant.



Over het algemeen vertoonde behandeling met garetosmab grote verminderingen in de hoeveelheid nieuwe heterotopische botvorming en ook verminderingen in het aantal opflakeringen bij mensen met FOP.



Vijf sterfgevallen traden op in het open-label gedeelte van het onderzoek (periode 2 en periode 3), waarin alle mensen met FOP garetosmab kregen. Er was geen duidelijk patroon dat de sterfgevallen in verband brengt met hoe garetosmab werkt; voor een klein onderzoek was het aantal sterfgevallen echter hoog.



Garetosmab kan een behandelingsoptie bieden voor deze uiterst zeldzame, levensbedreigende ziekte.

De risico's en voordelen worden verder onderzocht bij volwassenen met FOP in het fase 3 OPTIMA-onderzoek.

Wat zijn de plannen voor verdere onderzoeken?

Momenteel loopt er een fase 3 klinisch onderzoek met de naam OPTIMA om te kijken naar de veiligheid en werkzaamheid van garetosmab bij volwassenen met FOP. Het onderzoek zal 66 volwassenen werven en men hoopt dat de eerste resultaten beschikbaar zullen zijn in 2025.

Ga voor meer informatie over dit onderzoek naar: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116

Onderzoekers zijn ook van plan om te kijken naar de veiligheid en werkzaamheid van garetosmab bij kinderen met FOP na het fase 3 OPTIMA-onderzoek bij volwassenen.

Waar kan ik meer informatie vinden over dit onderzoek?

Dit is een samenvatting in gewone taal van de oorspronkelijke publicatie genaamd "Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial", gepubliceerd in *Nature Medicine*. Verdere details over werkzaamheid en veiligheid die hier worden beschreven, zijn te vinden in het oorspronkelijke artikel, inclusief een diepgaande samenvatting van de vijf sterfgevallen. U kunt het oorspronkelijke artikel gratis lezen op: Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med*. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

U kunt ook meer te weten komen over het LUMINA-1-onderzoek op: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666

Dankbetuigingen

De auteurs bedanken de patiënten en hun families voor hun deelname aan dit onderzoek, evenals de zorgverleners en onderzoekers die deze patiënten hebben behandeld en dit onderzoek mogelijk hebben gemaakt net zoals Richa Attre, PhD, van Regeneron Pharmaceuticals, Inc. voor de hulp bij de ontwikkeling van het manuscript.

Financiële openbaarmaking

Maja Di Rocco: Hoofdonderzoeker van klinische onderzoeken van Regeneron Pharmaceuticals Inc. en Ipsen. Robert J Pignolo: Centrumonderzoeker voor klinisch onderzoek van Regeneron Pharmaceuticals Inc., Ipsen en Incyte; en voorzitter van de International Clinical Council on FOP (ICC on FOP) Clinical Trials Committee en voorzitter emeritus van het ICC on FOP. Richard Keen: Hoofdonderzoeker van klinische onderzoeken gesponsord door Clementia/Ipsen en Regeneron Pharmaceuticals Inc; en niet-betaald lid van de adviesraad voor het International Clinical Council on FOP- en IFOPA-register. Michelle Davis Niet-betaald lid van de stuurgroep van de Rare Bone Disease Alliance. Philippe Orcel: Hoofdonderzoeker van klinische onderzoeken gesponsord door Regeneron Pharmaceuticals Inc. Christian Roux: Onderzoekssubsidies van Regeneron Pharmaceuticals Inc. en Alexion. Malgorzata Szczepanek: Spreker voor Roche. Javier Bachiller-Corraal: Onderzoeker van klinisch onderzoek gesponsord door Regeneron Pharmaceuticals Inc. Angela M Cheung: Subsidies aan hun instelling (University Health Network) voor klinische onderzoeken gesponsord door Clementia/Ipsen, Incyte en Regeneron Pharmaceuticals Inc. Kathryn M Dahir: Hoofdonderzoeker van Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1-onderzoek. Dit beschreven project werd ondersteund door CTSa-award nr. UL1 TR002243 van het National Center for Advancing Translational Sciences. De inhoud ervan is uitsluitend de verantwoordelijkheid van de auteurs/sponsor en vertegenwoordigt niet noodzakelijkerwijs de officiële meningen van het National Center for Advancing Translational Sciences of de National Institutes of Health. Mukaddam, Mona Al: Hoofdonderzoeker van klinische onderzoeken gesponsord door Clementia/Ipsen, Regeneron Pharmaceuticals Inc. en Incyte; en een niet-betaald lid van de adviesraad voor het International Clinical Council on FOP- en IFOPA-register. Dushyanth Srinivasan, Scott J Mellis, Anita Boyapati, Kusha Mohammadi, Aris N Economides, Robert J Sanchez, Dinko Gonzalez Trotter, Susan Rhee, Gary A Herman, Richard DelGizzi, George D Yancopoulos: Werknemers en aandeelhouders van Regeneron Pharmaceuticals, Inc. E Marelise W Eekhoff: Subsidies/financiering FOP-onderzoek van de Nederlandse FOP Stichting, IFOPA Regeneron Pharmaceuticals Inc., EU-IMI (AZ), en Clementia/Ipsen; niet-betaalde bestuurslidmaatschappen voor de International Clinical Council on FOP, Adviesraad IFOPA-register, Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE) BoNe; vertegenwoordiger voor Amsterdam Bone Center en Rare Bone Expert Center, Europese FOP-onderzoekers; lid van ERN BOND en van een ASBMR-commissie; en leidend klinisch hoofdonderzoeker van het Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1-onderzoek. Frederick S Kaplan: wereldwijd hoofdonderzoeker van Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1 en de Clementia/Ipsen MOVE-onderzoeken.

Openbaarmaking tegenstrijdige belangen

Frederick S Kaplan: Oprichtend lid en voormalig voorzitter van de International Clinical Council on FOP; lid van de medische adviesraad van de IFOPA Global Registry. De auteurs hebben geen andere concurrerende belangen of relevante banden met enige organisatie of entiteit met het onderwerp of de materialen die in het manuscript worden besproken, afgezien van de belangen die worden genoemd.

Bronvermeldig

Ondersteuning bij het medisch schrijven onder leiding van de auteurs werd verzorgd door Kerren Davenport, BSc, van Prime (Knutsford, UK) volgens de richtlijnen voor [Good Publication Practice](https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460) <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460> en gefinancierd door Regeneron Pharmaceuticals, Inc. TransPerfect verklaart dat dit een getrouwe en nauwkeurige vertaling is van het bronmateriaal.