

# Les effets du garétosmab chez les personnes atteintes de fibrodysplasie ossifiante progressive : un résumé en langage simple de l'étude LUMINA-1

Maja Di Rocco<sup>1</sup>, Robert J Pignolo<sup>2</sup>, Richard Keen<sup>3</sup>, Dushyanth Srinivasan<sup>4</sup>, Scott J Mellis<sup>4</sup>, Michelle Davis<sup>5</sup>, Philippe Orcel<sup>6,7</sup>, Christian Roux<sup>8</sup>, Malaitgorzata Szczepanek<sup>9</sup>, Javier Bachiller-Corral<sup>10</sup>, Angela M Cheung<sup>11</sup>, Kathryn Mhamzapanek<sup>9</sup>, Javier Echaïf<sup>12</sup> Mammoue Eam Madouine<sup>12</sup> Moamineine Eineine<sup>12</sup> Maineineine E

<sup>1</sup>Service de Pédiatrie, Unité des maladies rares, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Gênes, Italie ; <sup>2</sup>Département de médecine, Clinique Mayo, Rochester, MN États-Unis ; <sup>3</sup>Centre for Metabolic Bone Disease Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Londres, Royaume-Uni ; <sup>4</sup>Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, États-Unis ; <sup>5</sup>International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association, Nord de Kansas City, OF, États-Unis ; <sup>6</sup>Service de Rhumatologie-DMU Locomotion, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris France ; <sup>7</sup>INSERM Université Paris Cité, Paris France ; <sup>8</sup>Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris France ; <sup>9</sup>Institut des sciences médicales, Faculté de médecine de l'Université de Rzeszów, Université de Rzeszów, Rzeszów, Podkarpackie, Pologne ; <sup>10</sup>Département de Rhumatologie, Hôpital Universitario de Cajal, Madrid, Espagne ; <sup>11</sup>Réseau universitaire de santé, Université de Toronto, Toronto ACTIVÉ, Canada ; <sup>12</sup>Centre médical universitaire de Vanderbilt, Programme sur les maladies osseuses métaboliques, Nashville, NT, États-Unis ; <sup>13</sup>Départements d'Orthopédie, la médecine et le Centre de recherche sur la FOP et les troubles apparentés, Faculté de médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie, Philadelphie, AP, États-Unis ; <sup>14</sup>Département de Médecine Interne, Section Endocrinologie et métabolisme, Centres médicaux universitaires d'Amsterdam (UMC), Vrije Universiteit, Amsterdam UMC Expert Center in Rare Bone Disease, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam Pays-Bas ; \*Co-auteurs

Première ébauche soumise : le 5 décembre 2023 ; Accepté pour publication : le 11 mars 2024 ; Publié en ligne : le 11 avril 2024

## Résumé

### Quel est le contenu de ce résumé ?

Il s'agit d'un résumé en termes simples d'une étude clinique appelée LUMINA-1. Cette étude a examiné un médicament appelé garétosmab chez des adultes atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive ou FOP. La FOP est une maladie très rare qui entraîne la formation d'un nouvel os à des endroits où il ne se développe généralement pas (maladie connue aussi sous le nom d'ossification hétérotopique). Dans la FOP, lorsque l'os est formé dans des zones où il n'est pas censé se former, cela se traduit par un os hétérotopique mature. La formation d'un nouvel os rend difficile le mouvement des personnes atteintes de FOP, ce qui signifie qu'elles ont souvent besoin d'un fauteuil roulant ou d'une autre aide à la mobilité. Les personnes atteintes de FOP ayant participé à l'étude présentaient une formation osseuse dans des zones où de nouveaux os ne devaient pas se trouver, des poussées (épisodes de gonflement localisé, douleur et/ou chaleur) et une détérioration des mouvements des articulations.

### Quels ont été les résultats ?

Les personnes atteintes de FOP ont reçu du garétosmab ou un placebo toutes les 4 semaines sous forme d'une perfusion d'une solution dans une veine pendant 28 semaines. Après 28 semaines, les patients qui recevaient le placebo sont passés au garétosmab et ont reçu le traitement pendant 28 semaines. Cette partie était connue sous le nom de partie en ouvert de l'essai, c'est-à-dire lorsque toutes les personnes ont reçu le traitement par garétosmab. Le traitement par garétosmab n'a pas entraîné de modification de l'os hétérotopique mature chez les personnes atteintes de FOP, mais il a empêché la formation de nouvelles lésions osseuses dans des zones où elles ne devaient pas être. Le traitement par garétosmab a également réduit le nombre de poussées. Au cours de l'essai, les **effets indésirables** fréquents étaient les saignements de nez, la perte des sourcils ou des cils, et les infections de la peau et des tissus mous. Cinq personnes sont décédées pendant la partie en ouvert de l'essai, alors que toutes étaient sous garétosmab. Leurs décès sont apparus cohérents avec les causes connues de décès et l'espérance de vie des personnes atteintes de FOP qui étaient d'âge et de gravité similaires. Aucun schéma clair reliant les décès au mode d'action du garétosmab n'a été mis en évidence. Cependant, une relation de causalité entre les décès et le garétosmab n'a pas pu être exclue.

### Que signifient les résultats de l'étude ?

L'étude LUMINA-1 a montré que chez les personnes atteintes de FOP, le garétosmab stoppait le développement d'une nouvelle ossification hétérotopique dans des zones où elle ne devrait pas se développer et réduisait également les poussées. Cela montre que le garétosmab peut être un traitement utile pour les personnes atteintes de FOP. D'autres examens sont nécessaires pour mieux comprendre les bénéfices et les risques du garétosmab.

### Comment prononcer (double-cliquez pour diffuser le son)...

- **Fibrodysplasie ossifiante progressive** : fi-bro-dis-play-see-ah os-sif-eh-cans pro-gres-see-vah
- **Garétosmab** : ga-ré-tos-mab
- **Os hétérotopique** : os hé-té-ro-TOP-ic

**Effet indésirable** : Un effet secondaire est un effet d'un médicament ou d'un traitement qui ne fait pas partie de son effet souhaité ou prévu.



Taylor & Francis

## Qu'est-ce qu'un placebo ?

Un placebo a la même apparence que le traitement à l'étude et est administré de la même manière ; toutefois, contrairement au traitement à l'étude, il ne s'agit pas d'un médicament actif. Un placebo est utilisé dans les études cliniques pour comparer les personnes qui ont été traitées avec le traitement actif (le médicament expérimental à l'étude) aux personnes qui ont été traitées avec le placebo. Les études cliniques qui comprennent un placebo sont souvent appelées « contrôlées par placebo ».

## Qui a commandité cette étude ?

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. est le **promoteur de l'étude**.

**Promoteur** : un promoteur est une société ou un organisme qui supervise et finance une étude clinique. Le promoteur recueille et analyse également les informations qui ont été générées pendant l'étude.

## Où puis-je trouver l'article original sur lequel ce résumé est basé ?

L'article original s'intitule « Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial » (Garétosmab dans la fibrodysplasie ossifiante progressive : une étude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo), et a été publié dans la revue scientifique *Nature Medicine*. Vous trouverez plus de détails sur l'efficacité et la sécurité d'emploi décrites ici dans l'article original, notamment un résumé approfondi des cinq décès. Il peut être consulté gratuitement sur : Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2. *Nat Med.* 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

## À qui cet article est-il destiné ?

Cet article peut être utile pour les personnes atteintes de FOP, leurs familles, leurs amis et leurs soignants, ainsi que pour les professionnels de santé qui traitent des personnes atteintes de FOP ou qui souhaitent en savoir plus sur la maladie et les traitements potentiels.

## Quelle est la maladie étudiée ?

La FOP est une maladie génétique très rare causée par des altérations d'une section de notre ADN qui contient un gène appelé *ACVR1*.

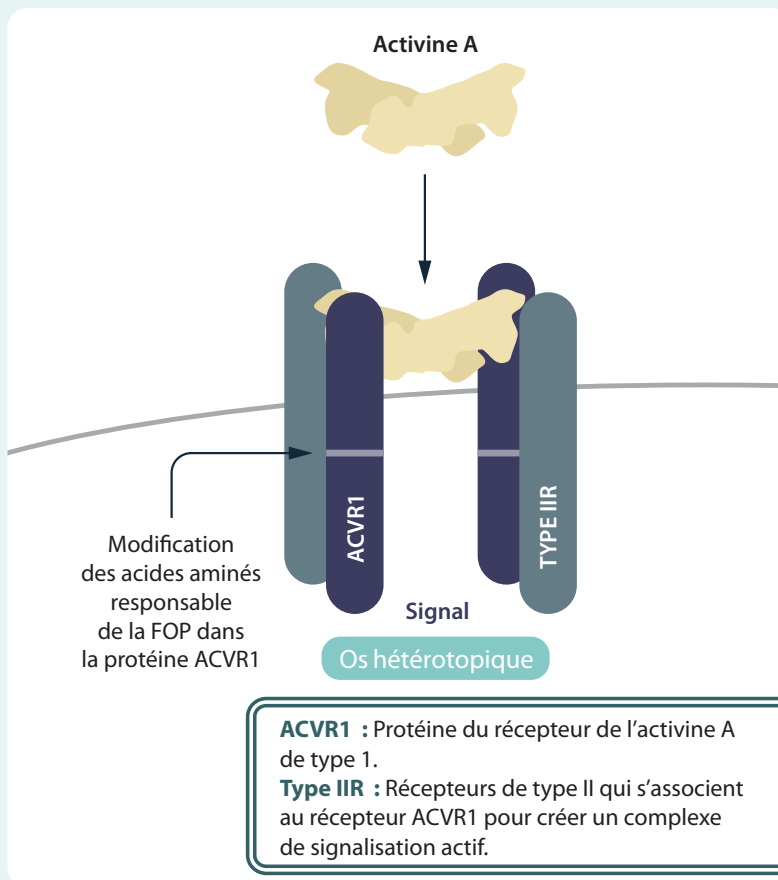


Le gène *ACVR1* code une protéine appelée récepteur de l'activine A de type 1, qui est impliquée dans de nombreux processus, notamment le développement des os. La FOP est causée par une mutation spontanée, ou modification, du gène *ACVR1* qui altère un seul acide aminé, un élément constitutif de la protéine *ACVR1*. La modification la plus fréquente remplace un acide aminé arginine par un acide aminé histidine au niveau du 206e acide aminé (élément constitutif) de la protéine. Cette modification d'un seul acide aminé rend la protéine *ACVR1* sensible à l'activine A. La protéine *ACVR1* constitue un récepteur auquel la protéine A se lie.

Chez les personnes non atteintes de FOP, l'activine A stoppe la signalisation à partir du récepteur *ACVR1* et empêche la formation d'os supplémentaire. Cependant, chez les personnes atteintes de FOP, l'activine A active le récepteur *ACVR1* et conduit à un nouvel os hétérotopique (os qui se forme à des endroits où cela ne devrait pas se produire).

Les personnes atteintes de FOP qui sont porteuses de la mutation qui remplace l'acide aminé arginine par un acide aminé histidine au niveau de la 206e position sont décrites comme ayant une « FOP classique ».

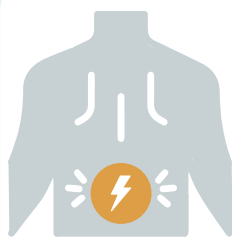
Les modifications du gène *ACVR1* sont généralement d'apparition récente et imprévisibles, mais un petit nombre de personnes atteintes de FOP héritent du gène défectueux d'un parent touché.



Images réimprimées avec permission à partir de [www.ifopa.org/what\\_is\\_fop](http://www.ifopa.org/what_is_fop)

Dans la FOP, les tissus mous (comme les muscles squelettiques) et les tissus conjonctifs (comme les tendons et les ligaments) sont progressivement remplacés par de l'os en dehors du squelette normal.

Ce processus est connu sous le nom d'ossification hétérotopique. En fonction de l'endroit où se forme cet os, les personnes atteintes de FOP peuvent avoir des difficultés pour bouger. À mesure que la maladie s'aggrave, les mouvements deviennent plus limités et les personnes atteintes de FOP peuvent avoir des difficultés à parler, manger et respirer. L'augmentation du handicap au fil du temps peut entraîner un décès prématuré.



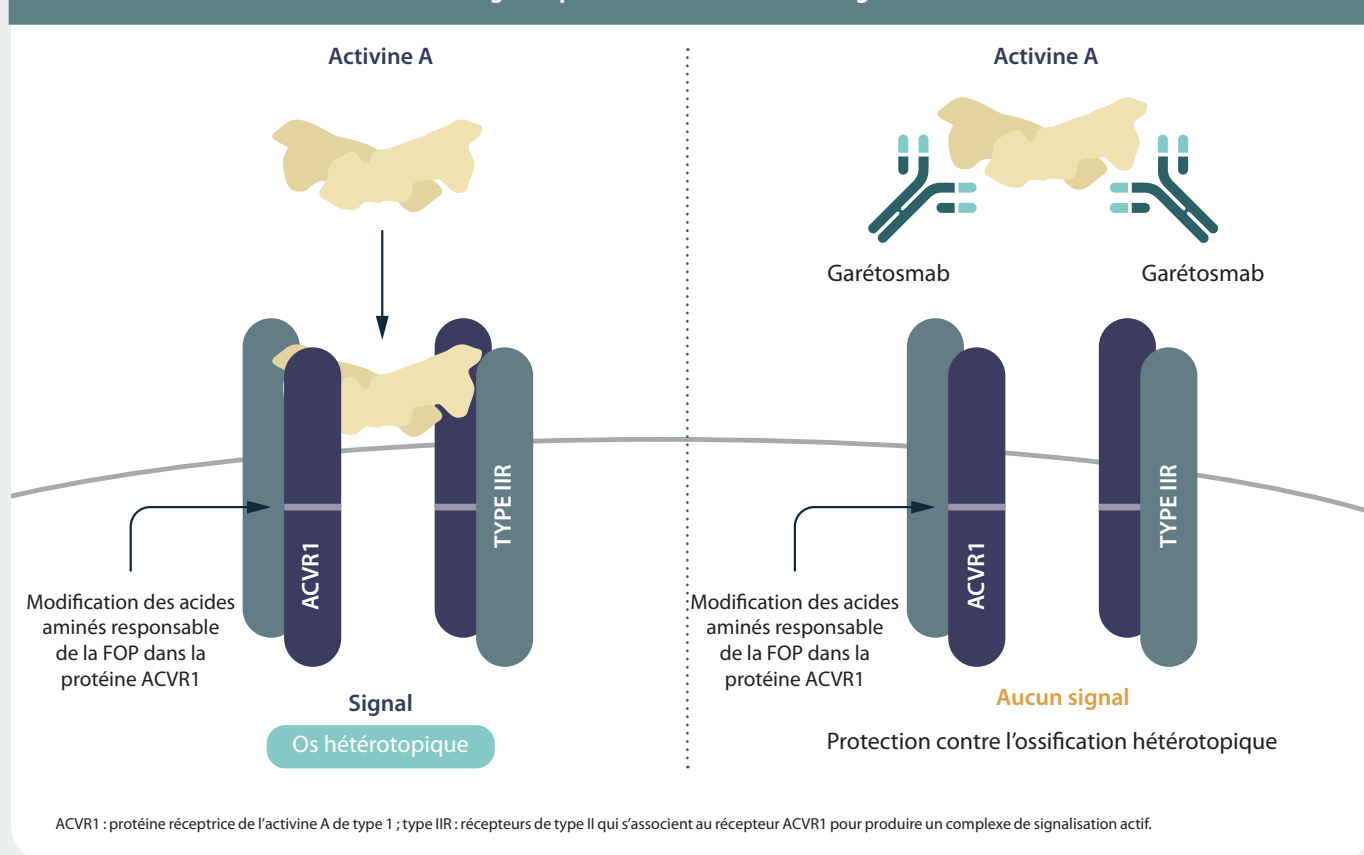
Les personnes atteintes de FOP peuvent également présenter des poussées, qui sont des gonflements douloureux des tissus mous.

Les médecins et les scientifiques ne savent toujours pas si les poussées et l'ossification hétérotopique sont liées dans la FOP et de quelle manière elles le sont. Il n'existe actuellement aucun traitement permettant de guérir la FOP, mais de nouveaux médicaments sont en cours d'étude pour stopper et réduire la formation d'os nouveau dans des endroits où il n'est pas censé se trouver. Récemment, le palovarotène a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (US Food and Drug Administration) dans le traitement de la FOP chez les personnes de sexe féminin âgées de 8 ans et plus et chez les personnes de sexe masculin âgées de 10 ans et plus. Le palovarotène a été récemment approuvé en Australie et au Canada, avec une approbation provisoire aux Émirats arabes unis.

## Qu'est-ce que le garétosmab ?

Le garétosmab est un type de médicament appelé anticorps monoclonal. Il se lie à l'activine A et l'empêche d'activer le récepteur ACVR1 défectueux. Cela empêche le récepteur ACVR1 défectueux d'envoyer un signal et de produire un nouvel os hétérotopique. Le garétosmab est étudié chez des personnes atteintes de FOP parce que d'autres études ont montré qu'il stoppe la formation d'un nouvel os hétérotopique chez des souris atteintes de FOP.

### Image simplifiée du mode d'action du garétosmab



## Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal ?

Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent une protéine spécifique ou une autre molécule. Ils sont semblables aux anticorps produits naturellement dans l'organisme. Ils aident le système immunitaire à reconnaître les corps étrangers qui sont responsables de maladie et à les éliminer de la circulation ou à les marquer afin qu'ils soient détruits. Des anticorps monoclonaux peuvent être développés pour reconnaître des protéines spécifiques dans l'organisme et sont largement utilisés en médecine pour traiter diverses maladies telles que les cancers, les allergies, les maladies auto-immunes, les infections et d'autres pathologies.



## En quoi consiste l'étude LUMINA-1 ?

LUMINA-1 était une étude de phase 2 conçue pour évaluer si le garétosmab a causé des effets secondaires chez les personnes atteintes de FOP, et s'il a aidé les personnes atteintes de FOP en empêchant l'os de se développer dans des zones où il ne se forme généralement pas.



## Qu'est-ce qu'une étude de phase 2 ?

Avant que l'utilisation d'un traitement ne soit approuvée chez des personnes, une série de tests doit être réalisée. Les tests chez l'homme ont lieu dans des études cliniques de phases 1, 2 et 3.



### Étude de phase 1

Avant qu'un traitement ne soit étudié dans une étude de phase 2, il est étudié dans une étude de phase 1. Les études de phase 1 évaluent généralement la sécurité d'emploi d'un traitement chez un petit nombre de personnes en bonne santé.

### Étude de phase 2

Le traitement est ensuite étudié dans une étude de phase 2. C'est à cette étape que le traitement est administré aux personnes atteintes de la maladie spécifique qu'il est censé traiter afin de voir comment il fonctionne, s'il y a des effets indésirables, et parfois quelle dose doit être utilisée.

### Étude de phase 3

Si les chercheurs sont satisfaits des résultats observés dans l'étude de phase 2, le traitement sera étudié dans une étude de phase 3. Dans une étude de phase 3, est inclus un nombre plus important de personnes atteintes d'une maladie spécifique que dans une étude de phase 2 et la sécurité d'emploi et l'efficacité sont évaluées de manière plus approfondie.

## Qui a participé à l'étude LUMINA-1 ?

Dans l'étude LUMINA-1, étaient inclus **44 hommes et femmes** âgés de 18 à 49 ans ayant des antécédents d'activité de FOP.

**57 %** étaient des femmes



**43 %** étaient des hommes



L'âge moyen était de 28 ans



La période moyenne depuis le diagnostic de FOP était de 19 ans

**96 %** étaient atteints d'une FOP classique

**89 %** étaient blancs

**89 %** avaient présenté une poussée au cours de l'année précédente



**100 %** présentaient une ossification hétérotopique active

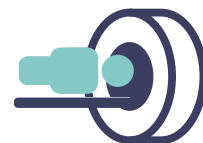
### L'activité de la FOP était définie ainsi :



Douleur, gonflement, raideur et autres signes et symptômes associés aux poussées



Détérioration de la fonction articulaire



Progression de l'ossification hétérotopique (soit augmentation du nombre de sites touchés, soit augmentation de la taille de l'os à un endroit où l'os ne se développe généralement pas), mesurée par des scanners du corps entier

## Quand et où l'étude LUMINA-1 a-t-elle eu lieu ?

L'étude LUMINA-1 a eu lieu entre février 2018 et septembre 2021. Elle a été réalisée dans 11 hôpitaux différents répartis dans huit pays, en Amérique du Nord (États-Unis et Canada) et en Europe (France, Italie, Pays-Bas, Pologne, Espagne et Royaume-Uni).

## Que s'est-il passé dans l'étude LUMINA-1 ?

Les personnes atteintes de FOP qui ont participé à l'étude LUMINA-1 ont été randomisées (assignées de manière aléatoire) pour recevoir soit le garétozmab à une dose de 10 mg/kg, soit le placebo. Le traitement a été administré dans une veine (par voie intraveineuse, parfois désignée par IV) toutes les 4 semaines pendant 28 semaines, au total. C'est ce que l'on a appelé la Période 1.

Pendant la Période 2, les personnes atteintes de FOP ayant reçu le placebo pendant la Période 1 sont passées au traitement par garétozmab pendant 28 semaines. Les personnes qui étaient déjà traitées par garétozmab ont continué à le recevoir pendant 28 semaines supplémentaires. Toutes les personnes atteintes de FOP ont ensuite été suivies pendant au moins 20 semaines supplémentaires alors qu'elles recevaient toujours le garétozmab (il s'agissait de la dernière partie de l'étude, la Période 3).

### Patients

- 44 personnes atteintes de FOP randomisées dans 8 pays
- 25 femmes et 19 hommes
- Âge 18 à 49 ans

### Période 1

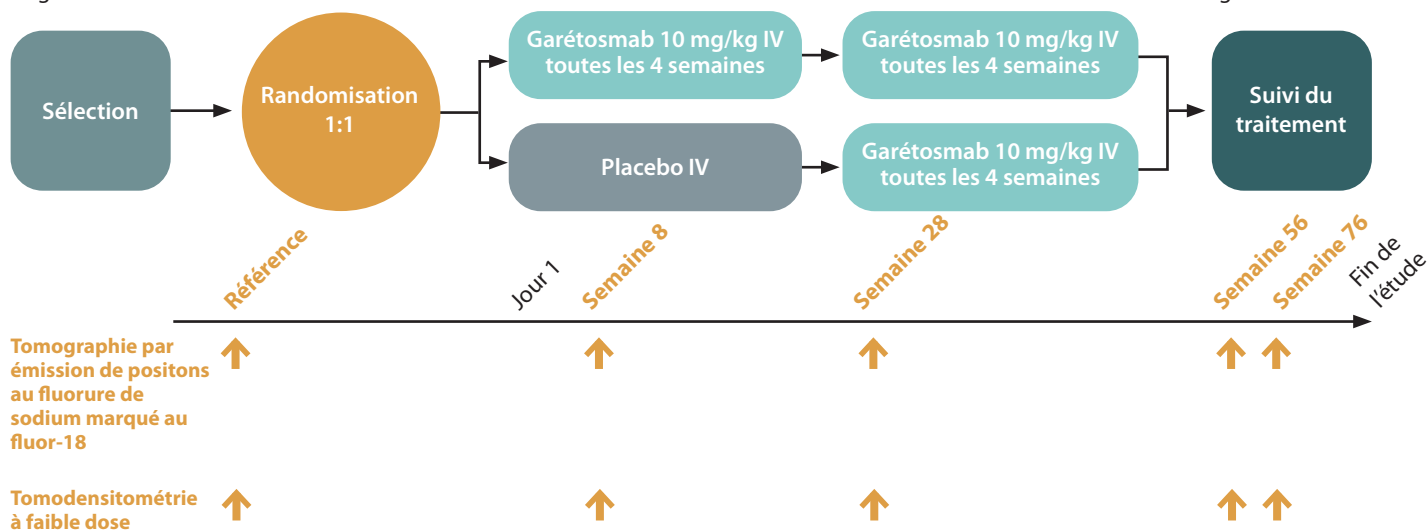
Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo

### Période 2

Traitement par garétozmab en ouvert

### Extension en ouvert

Suivi du traitement par garétozmab



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

### Objectifs principaux de l'étude :

- Évaluer l'activité totale des lésions osseuses hétérotopiques pendant la période 1 par tomographie par émission de positons (TEP)
- Évaluer le nombre de nouvelles lésions osseuses hétérotopiques par tomodynamométrie (TDM) chez les patients passant du placebo au garétozmab au cours de la Période 2

Pendant la Période 1, aucun des médecins ne savait si une personne atteinte de FOP était traitée par placebo ou par garétozmab, et les participants à l'étude non plus. Cela a permis que l'étude reste objective. Les études qui utilisent ce type de méthode sont souvent appelées « en double aveugle ».

Au début de l'étude, chaque personne atteinte de FOP a passé un examen d'imagerie du corps entier pour repérer une ossification hétérotopique préexistante. Des examens d'imagerie (TEP et TDM) ont également été utilisés tout au long de l'étude pour identifier tout nouvel os hétérotopique et mesurer les changements de la taille de l'os préexistant ou nouveau hétérotopique. Les examens d'imagerie ont également évalué l'activité osseuse hétérotopique, qui est liée à la vitesse à laquelle l'os hétérotopique se développe et se solidifie.

## Qu'a évalué l'étude LUMINA-1 ?

L'étude LUMINA-1 a évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité du traitement par garétosmab chez des personnes atteintes de FOP.

Ces évaluations (sécurité d'emploi et efficacité) correspondaient aux critères d'évaluation principaux. Un critère d'évaluation est le résultat d'un essai clinique qui est analysé de manière statistique afin de déterminer la sécurité d'emploi et l'efficacité du nouveau traitement étudié. Dans l'étude LUMINA-1, certaines des évaluations principales étaient les suivantes :

### Période 1



#### Sécurité

Des effets indésirables sont-ils apparus ?



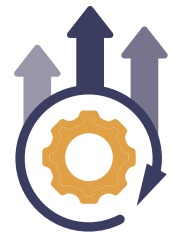
#### Sécurité

Quelle était la gravité des effets indésirables ?



#### Efficacité

Le garétosmab a-t-il ralenti la croissance et l'activité des anciennes et des nouvelles ossifications hétérotopiques par rapport au placebo ?



#### Efficacité

Le garétosmab a-t-il réduit la douleur ressentie par les patients ?

### Période 2



#### Sécurité

Des effets indésirables sont-ils apparus ?



#### Sécurité

Quelle était la gravité des effets indésirables ?



#### Efficacité

Combien de nouvelles lésions osseuses hétérotopiques se sont développées chez les patients traités par garétosmab ?

## Quels ont été les résultats sur l'innocuité globale de l'étude LUMINA-1 ?

### Dans la Période 1

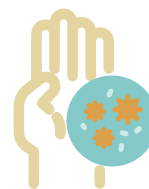
Pendant la Période 1, toutes les personnes atteintes de FOP ont présenté un effet indésirable, mais le nombre d'effets indésirables était plus important chez celles traitées par le garétosmab que chez celles traitées par le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les personnes atteintes de FOP traitées par le garétosmab par rapport à celles traitées par le placebo étaient les suivants :



Saignements de nez  
(10 personnes,  
soit 50 % contre  
4 personnes, soit 17 %)



Perte des sourcils et des  
cils (6 personnes, soit  
30 % contre aucune  
personne, soit 0 %)



Infections de la peau  
ou des tissus mous  
(12 personnes, soit  
60 % contre 3  
personnes, soit 13 %)

Quatre (20 %) personnes traitées par le garétosmab ont présenté des effets indésirables graves, contre deux (8 %) personnes traitées par le placebo. Un effet indésirable grave est un effet qui pourrait nécessiter une hospitalisation, causer une invalidité ou entraîner le décès.

### Dans la Période 2

Pendant la Période 2 et dans la phase d'extension en ouvert continue (Période 3), toutes les personnes atteintes de FOP ont présenté un effet indésirable. Les effets indésirables étaient similaires à ceux observés pendant la Période 1 et étaient généralement d'intensité légère ou modérée :



Saignements de nez  
(35 %)



Perte des sourcils  
et des cils (47 %)

Cinq décès sont survenus pendant la Période 2 et la Période 3 de l'étude, la partie en ouvert de l'essai lorsque toutes les personnes atteintes de FOP recevaient le garétosmab.

- Quatre des cinq décès sont survenus chez des personnes qui étaient atteintes d'un stade avancé de FOP lorsqu'elles ont rejoint l'étude.
- La cause du décès chez la cinquième personne était une chute qui a provoqué un traumatisme crânien et cérébral. Cette personne présentait un handicap moteur sévère lorsqu'elle a rejoint l'étude.
- Les autres causes de décès chez les personnes atteintes d'un stade avancé de la maladie comprenaient :
  - AVC avec hémorragie chez une personne dont la tension artérielle était mal contrôlée
  - occlusion intestinale fatale chez une personne ayant déjà eu un épisode d'occlusion intestinale
  - rupture traumatique de la rate et arrêt cardiaque dû à une chute
  - mort subite cardiaque chez une personne avec des résultats pulmonaires qui montraient une aspiration chronique (inhalation de la salive ou du contenu buccal entraînant une inflammation des poumons)
- Les cinq décès sont survenus après l'administration de 8 à 16 doses de garétosmab. Le nombre de décès est élevé pour une petite étude.
- Les décès ont été signalés par les investigateurs de l'étude comme n'étant pas associés au garétosmab.
- Aucun schéma clair reliant les décès au mode d'action du garétosmab n'a été mis en évidence et les décès semblaient compatibles avec les causes connues de décès et l'espérance de vie des personnes atteintes de FOP d'un âge identique et avec une maladie de même gravité.

Le garétosmab est actuellement évalué dans une autre étude (OPTIMA) afin de déterminer de manière plus approfondie ses risques et ses bénéfices chez les adultes atteints de FOP. Les résumés détaillés de chacun des décès se trouvent dans le « Tableau 1 Données étendues » du document original.



## Quels ont été les résultats globaux d'efficacité de l'étude LUMINA-1 ?

### Période 1

43 sur 44

Les personnes atteintes de FOP ayant commencé la Période 1 ont effectué les 28 semaines de traitement.



Une personne a arrêté l'étude en raison d'une légère fièvre qui a suivi des épisodes répétés d'infection au niveau des poumons et une toux sanguinolente.

20 24

Vingt personnes atteintes de FOP ont été traitées par garétosmab et 24 par placebo.

### À la fin de la Période 1



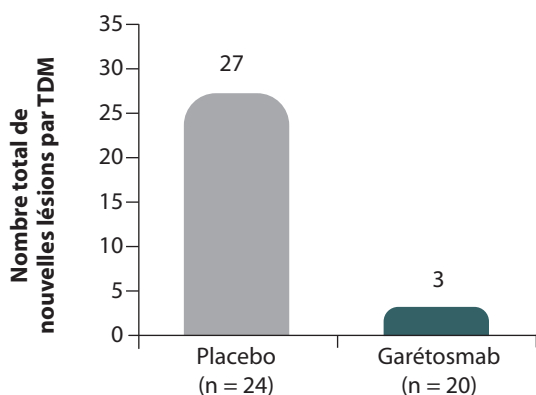
Le garétosmab a réduit l'activité des ossifications hétérotopiques (préexistantes et nouvelles), mais la différence n'était pas statistiquement significative par rapport au placebo.



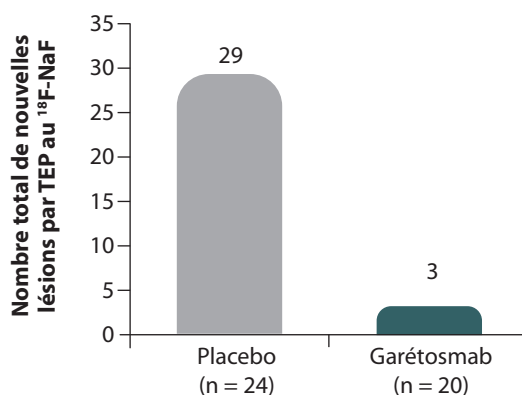
Les personnes atteintes de FOP traitées par le garétosmab présentaient une augmentation plus faible de la croissance de l'ensemble des ossifications hétérotopiques par rapport aux personnes traitées par placebo (7 % pour le garétosmab contre 32 % pour le placebo, soit une différence de 25 %).

Cependant, lorsque les investigateurs ont étudié uniquement les nouvelles ossifications hétérotopiques, ils ont constaté que les personnes atteintes de FOP qui étaient traitées par garétosmab avaient beaucoup moins de nouvelles lésions osseuses hétérotopiques que celles traitées par placebo. Trois nouvelles lésions osseuses hétérotopiques ont été identifiées chez 20 personnes traitées par garétosmab par rapport à 27 ou 29 lésions identifiées chez 24 personnes traitées par placebo, selon le type de méthode d'imagerie du corps entier utilisée.

Nombre de nouvelles lésions identifiées par TDM au cours de la Période 1



Nombre de nouvelles lésions identifiées par TEP au cours de la Période 1

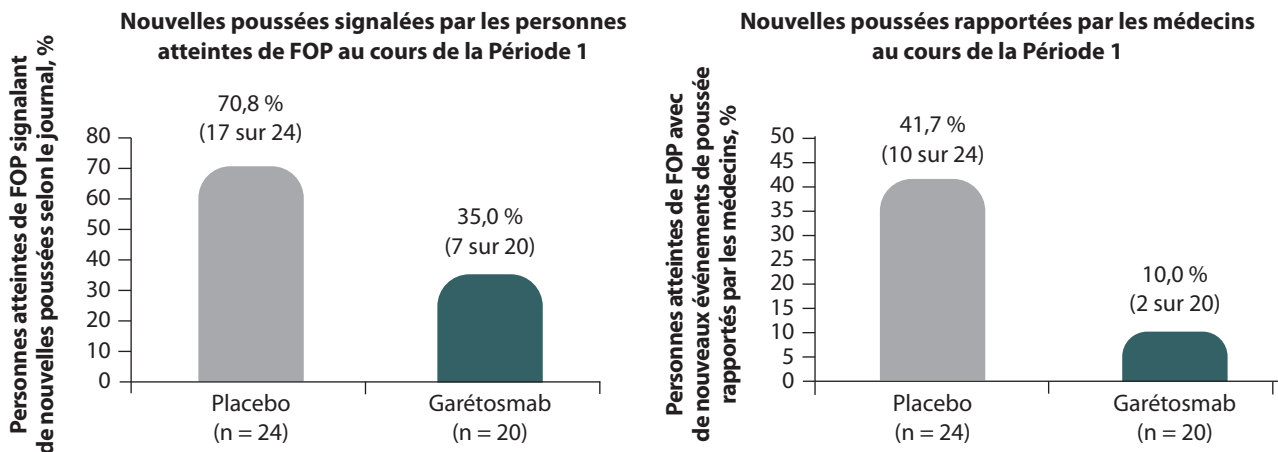


n = nombre de participants

Un nombre moins important de personnes atteintes de FOP traitées par garétosmab que de personnes recevant le placebo a développé de nouvelles lésions osseuses hétérotopiques. Quinze pour cent des personnes atteintes de FOP traitées par garétosmab ont développé de nouvelles lésions par rapport à 46 % de celles traitées par placebo, quelle que soit la méthode d'imagerie utilisée.

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

En outre, le nombre de personnes atteintes de FOP avec des poussées, rapportées par les personnes atteintes de FOP et les médecins, était également beaucoup moins élevé chez celles recevant le traitement par garétošmab que chez celles recevant le traitement par placebo (35 % pour le garétošmab contre 71 % pour le placebo lorsque les événements étaient rapportés par les participants, et 10 % pour le garétošmab contre 42 % pour le placebo lorsqu'ils étaient rapportés par les médecins).



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

### Période 2

42 sur 43

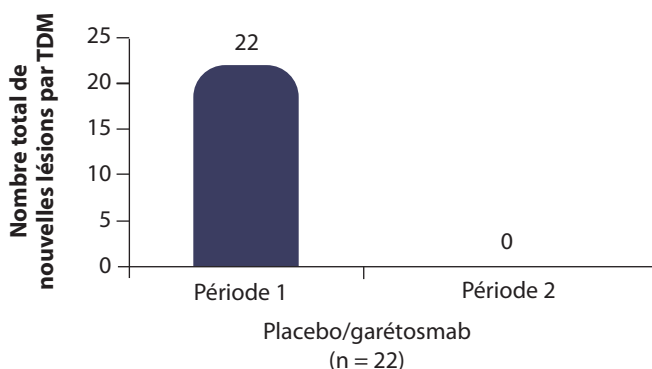
22 

Quarante-deux des 43 personnes atteintes de FOP ayant commencé la Période 2 ont effectué les 28 semaines de traitement suivantes. Une personne est décédée pendant la Période 2.

Toutes les personnes atteintes de FOP recevaient du garétošmab au cours de la Période 2. Les résultats de la Période 2 rapportés ici englobent les 18 personnes ayant reçu le garétošmab pendant la Période 1 et les 22 personnes ayant reçu le placebo pendant la Période 1.

Chez les personnes qui sont passées du placebo au traitement par garétošmab pendant la Période 2, aucune nouvelle lésion osseuse hétérotopique n'a été observée sur les images de TDM du corps entier, une technique similaire à une radiographie. Ces mêmes personnes avaient développé 22 nouvelles lésions osseuses hétérotopiques au cours de la Période 1.

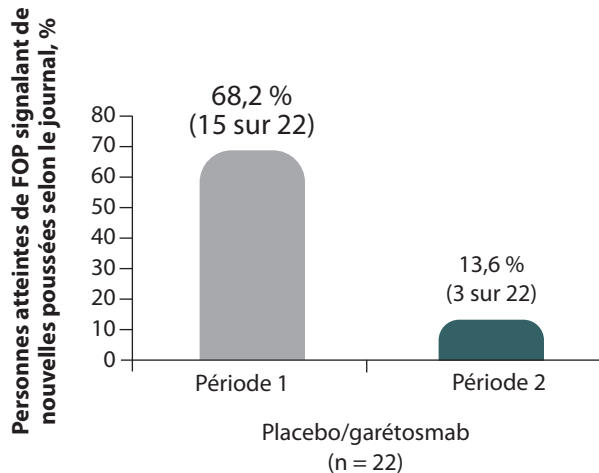
### Nombre de nouvelles lésions observées par TDM pendant la Période 1 et la Période 2 chez les personnes qui sont passées du traitement par placebo au traitement par garétošmab pendant la Période 2



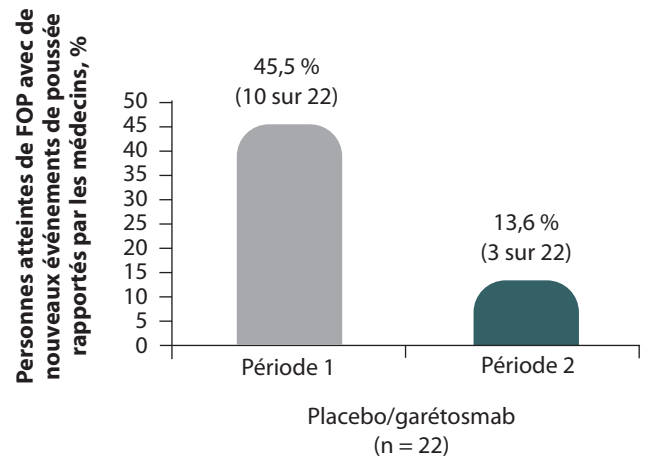
Modifié par Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetošmab in fibrodysplasia ossificans progressiva : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Pour les personnes passant du placebo au garétozmab, le nombre de personnes présentant de nouvelles poussées était plus faible dans la Période 2 que dans la Période 1, lorsque ces événements étaient rapportés par les personnes atteintes de FOP et les médecins.

**Nouvelles poussées signalées par les personnes atteintes de FOP pendant la Période 1 et la Période 2 chez celles qui sont passées du traitement par placebo au traitement par garétozmab pendant la Période 2**



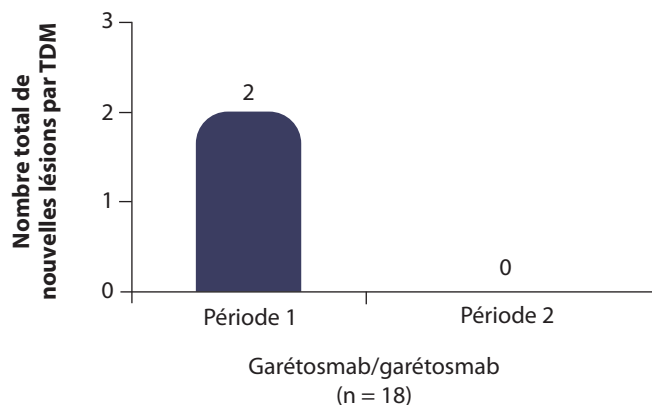
**Nouvelles poussées signalées par les médecins pendant la Période 1 et la Période 2 chez les personnes atteintes de FOP qui sont passées du traitement par placebo au traitement par garétozmab pendant la Période 2**



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

Dix-huit personnes ont été traitées par garétozmab au cours des Périodes 1 et 2. Chez ces personnes, deux nouvelles lésions osseuses hétérotopiques sont apparues au cours de la Période 1, mais aucune pendant la Période 2, lorsqu'elles ont été évaluées par TDM.

**Nombre total de nouvelles lésions par TDM pendant la période 1 et la période 2 pour les personnes atteintes de FOP ayant reçu le traitement par garétozmab pendant la période 1 et la période 2**



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

## Quelle est la signification des résultats de cette étude ?

### Dans la Période 1

Le garéto Mab a réduit la quantité totale de croissance osseuse hétérotopique et l'activité des lésions, mais la différence n'était pas statistiquement significative par rapport au placebo.



Cependant, les personnes atteintes de FOP traitées par garéto Mab présentaient beaucoup moins de nouvelles lésions osseuses hétérotopiques et de poussées.

### Dans la Période 2

Les personnes atteintes de FOP qui sont passées du placebo à l'administration du garéto Mab n'ont présenté aucune nouvelle lésion osseuse hétérotopique, évaluée par TDM. Ce résultat était statistiquement significatif.



Dans l'ensemble, le traitement par garéto Mab a montré des réductions importantes de la quantité de nouvelles formations osseuses hétérotopiques et également des réductions du nombre de poussées chez les personnes atteintes de FOP.



Cinq décès sont survenus au cours de la partie en ouvert (Période 2 et Période 3) de l'essai lorsque toutes les personnes atteintes de FOP recevaient le garéto Mab. Aucun schéma clair reliant les décès au mode d'action du garéto Mab n'a été mis en évidence ; cependant, le nombre de décès était élevé pour une petite étude.



Le garéto Mab pourrait offrir une option de traitement pour cette maladie extrêmement rare, mettant en jeu le pronostic vital.

Ses risques et bénéfices sont étudiés de manière plus approfondie chez des adultes atteints de FOP dans l'étude de phase 3 OPTIMA.

## Quels sont les projets d'études ultérieures ?

Un essai clinique de phase 3 intitulé OPTIMA est en cours pour examiner la sécurité d'emploi et l'efficacité du garétosmab chez des adultes atteints de FOP. Dans l'étude, seront recrutés 66 adultes et on espère que les premiers résultats seront disponibles en 2025.

Pour obtenir plus d'informations sur cet essai, rendez-vous sur le site : [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116)

Les chercheurs prévoient également d'examiner la sécurité d'emploi et l'efficacité du garétosmab chez des enfants atteints de FOP après l'étude de phase 3 OPTIMA menée chez les adultes.

## Où puis-je trouver plus d'informations sur cette étude ?

Ce document est un résumé en langage simple de la publication originale qui s'intitule « Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial » (Garétosmab dans la fibrodysplasie ossifiante progressive : une étude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo), et a été publié dans *Nature Medicine*. Vous trouverez plus de détails sur l'efficacité et la sécurité d'emploi décrites ici dans l'article original, notamment un résumé approfondi des cinq décès. Vous pouvez consulter l'article original gratuitement à l'adresse : Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2. *Nat Med*. 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Vous pouvez également en savoir plus sur l'étude LUMINA-1 sur le site : [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666)

## Remerciements

Les auteurs remercient les patients et leurs familles pour leur participation à cette étude, ainsi que les professionnels de santé et les investigateurs qui ont traité ces patients et ont rendu cette étude possible, ainsi que Richa Attre, PhD, de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. pour l'aide au développement du manuscrit.

## Divulgence financière

Maja Di Rocco : investigateur principal des essais cliniques de Regeneron Pharmaceuticals Inc. et d'Ipsen. Robert J. Pignolo : investigateur du centre pour les essais cliniques de Regeneron Pharmaceuticals Inc., d'Ipsen et d'Incyte ; et président du Comité des essais cliniques du Conseil clinique international sur la FOP (International Clinical Council on FOP, ICC on FOP) et président émérite du CCI sur la FOP. Richard Keen : investigateur principal des essais cliniques dont le promoteur est Clementia/Ipsen et Regeneron Pharmaceuticals Inc. ; et membre non rémunéré du Conseil clinique international sur la FOP et du conseil consultatif du registre de l'IFOPA. Michelle Davis : Membre non rémunéré du Comité de pilotage de l'Alliance des maladies osseuses rares. Philippe Orcel : Chercheur principal des essais cliniques commandités par Regeneron Pharmaceuticals Inc. Christian Roux : subventions de recherche de Regeneron Pharmaceuticals Inc. et Alexion. Magorzata Szczepanek : conférencier pour Roche. Javier Bachiller-Corral : Investigateur de l'essai clinique commandité par Regeneron Pharmaceuticals Inc. Angela M Cheung : Subventions à leur établissement (University Health Network) pour des essais cliniques commandités par Clementia/Ipsen, Incyte et Regeneron Pharmaceuticals Inc. Kathryn M Dahir : investigateur principal de l'essai LUMINA-1 de Regeneron Pharmaceuticals Inc. Ce projet décrit a été soutenu par la bourse CTSA n° UL1 TR002243 du Centre national pour l'avancement des sciences translationnelles (National Center for Advancing Translational Sciences). Son contenu relève de la seule responsabilité des auteurs/promoteurs et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du Centre national pour l'avancement des sciences translationnelles (National Center for Advancing Translational Sciences) ou des Instituts nationaux de la santé (National Institutes of Health). Mona Al Mukaddam : investigateur principal des essais cliniques dont le promoteur est Clementia/Ipsen et Regeneron Pharmaceuticals Inc. et Incyte ; et membre non rémunéré du Conseil clinique international sur la FOP et du conseil consultatif du registre de l'IFOPA. 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 : Employés et actionnaires de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. E Marelise W Eekhoff : subventions/financement de la recherche sur la FOP de la Fondation néerlandaise des patients atteints de FOP, de l'IFOPA, de Regeneron Pharmaceuticals Inc. EU-IMI (AZ), et de Clementia/Ipsen ; membre non rémunéré du conseil d'administration du Conseil clinique international sur la FOP, Comité consultatif du registre de l'IFOPA, de la Dutch Society for Endocrinology (NVE) BoNe ; représentant du Centre sur les maladies osseuses d'Amsterdam (Amsterdam Bone Center) et du Centre d'expertise sur les maladies osseuses rares (Rare Bone Expert Center), chercheurs européens sur la FOP ; membre du Réseau européen de référence pour les maladies osseuses rares (ERN BOND, European Reference Network on rare bone diseases) et du comité de l'Association américaine pour la recherche sur les os et les minéraux (ASBMR, American Society for Bone and Mineral Research) ; et investigateur principal responsable de l'essai clinique LUMINA-1 de Regeneron Pharmaceuticals Inc. Frederick S Kaplan : investigateur principal mondial de Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1 et les essais MOVE de Clementia/Ipsen.

## Divulgence des intérêts concurrents

Frederick S. Kaplan : Membre fondateur et ancien président du Conseil clinique international sur la FOP ; membre du Conseil médical consultatif du Registre mondial de l'IFOPA. Les auteurs n'ont pas d'autres intérêts concurrents ou affiliations pertinentes avec toute organisation ou entité en rapport avec le sujet ou les documents abordés dans le manuscrit, à l'exception de ceux divulgués.

## Divulgence par écrit

Le soutien à la rédaction médicale sous la direction des auteurs a été fourni par Kerren Davenport, BSc, de Prime (Knutsford, Royaume-Uni) conformément aux directives des bonnes pratiques de publication <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460> et financé par Regeneron Pharmaceuticals, Inc. TransPerfect déclare que ceci est une traduction fidèle et précise du document source.