

Skutki działania garetosmabu u osób z postępującym kostniejącym zapaleniem mięśni (ang. fibrodysplasia ossificans progressiva): podsumowanie badania LUMINA-1 przygotowane w prostym języku

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} oraz Frederick S Kaplan^{*,13}

¹Department of Pediatrics, Unit of Rare Diseases, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy; ²Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ³Centre for Metabolic Bone Disease Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, London, UK; ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA; ⁵International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association, North Kansas City, MO, USA; ⁶Department of Rheumatology-DMU Locomotion, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁷INSERM Université Paris Cité, Paris, France; ⁸Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁹Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszów University, Rzeszów, Poland; ¹⁰Department of Rheumatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ¹¹University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹²Vanderbilt University Medical Center, Program for Metabolic Bone Disorders, Nashville, TN, USA; ¹³Departments of Orthopaedics, Medicine and the Center for Research in FOP & Related Disorders, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA; ¹⁴Department of Internal Medicine, Section Endocrinology and Metabolism, Amsterdam University Medical Centers (UMC), Vrije Universiteit, Amsterdam UMC Expert Center in Rare Bone Disease, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam, The Netherlands; **Współautorzy.

Przesłano pierwszą wersję roboczą: 5 grudnia 2023 r.; Zaakceptowano do publikacji: 11 marca 2024 r.; Opublikowano online: 11 kwietnia 2024 r.

Podsumowanie

Czego dotyczy to podsumowanie?

Jest to podsumowanie naukowego badania klinicznego o nazwie LUMINA-1 przygotowane w prostym języku. W badaniu tym oceniano lek o nazwie garetosmab u osób dorosłych z postępującym zapaleniem mięśni lub FOP. FOP jest bardzo rzadką chorobą, która powoduje powstawanie nowej kości w miejscach, w których zwykle się one nie tworzą (znane również jako kostnienie heterotopowe). W FOP, gdy kość tworzy się w obszarach, w których nie powinna, powstaje dojrzała kość heterotopowa. Budowanie się nowej kości utrudnia poruszanie się osobom z FOP, co oznacza, że często wymagają one korzystania z wózka inwalidzkiego lub innego urządzenia ułatwiającego poruszanie się. U osób chorych na FOP, które wzięły udział w badaniu, występowało tworzenie się kości w obszarach, w których nowa kość nie powinna się tworzyć, zaostrzenia (epizody miejscowego obrzęku, bólu lub uczucia ciepła) oraz pogorszenie ruchomości stawów.

Jakie były wyniki?

Osoby z FOP otrzymywały garetosmab lub placebo co 4 tygodnie w postaci wlewu dożylnego przez 28 tygodni. Po 28 tygodniach osoby otrzymujące placebo przeszły na garetosmab i były leczone przez 28 tygodni. Ta część była określana jako część badania prowadzona metodą otwartej próby, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie garetosmabem. Leczenie garetosmabem nie zmieniło dojrzałej heterotopowej kości u osób z FOP, ale zapobiegło tworzeniu się nowych zmian kostnych w obszarach, w których nie powinny się one tworzyć. Leczenie garetosmabem zmniejszyło również liczbę zaostrzeń choroby. W trakcie badania częste **działania niepożądane** obejmowały krwawienie z nosa, utratę brwi lub rzęs, infekcje skóry i tkanek miękkich. Pięć osób zmarło w części badania prowadzonej metodą otwartej próby, kiedy wszyscy przyjmowali garetosmab. Ich zgony zdawały się być zgodne zeznaniami przyczynami zgonu i oczekiwaną długością życia osób z FOP, które były w podobnym wieku i miały podobny stopień nasilenia choroby. Nie było jasnego schematu, który powiązałby zgony ze sposobem działania garetosmabu. Nie można jedna wykluczyć powiązania przyczynowego pomiędzy zgonami a garetosmabem.

Co oznaczają wyniki badania?

Badanie LUMINA-1 wykazało, że u osób z FOP garetosmab zahamował tworzenie się nowych heterotopowych kości w obszarach, w których nie powinny się one tworzyć, a także zmniejszył występowanie zaostrzeń choroby. Pokazuje to, że garetosmab może być pomocną metodą leczenia dla osób z FOP. Aby lepiej zrozumieć korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem garetosmabu, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań.

Jak powiedzieć (kliknij dwukrotnie, aby odtworzyć dźwięk)...

- **Postępujące kostniejące zapalenie mięśni:** (ang. fibrodysplasia ossificans progressiva)
- **Garetosmab:** ga-re-tos-mab
- **Kość heterotopowa:** kość he-te-ro-to-po-wa

Skutek uboczny: Skutek uboczny to skutek leku lub leczenia, który nie jest częścią pożądanego lub zamierzonego efektu.



Taylor & Francis

Czym jest placebo?

Placebo wygląda tak samo, jak badany lek i jest podawane w taki sam sposób, jednak w odróżnieniu od badanego leku, nie jest to lek aktywny. Placebo stosuje się w badaniach klinicznych w celu porównania osób leczonych z zastosowaniem aktywnego leczenia (tj. leku eksperymentalnego stosowanego w badaniu) z osobami leczonymi placebo. Badania kliniczne obejmujące placebo są często nazywane badaniami „z grupą kontrolną otrzymującą placebo”.

Kto sponsorował to badanie?

Badanie było sponsorowane przez firmę Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Sponsor: Sponsor to firma lub organizacja, która nadzoruje i płaci za prowadzenie naukowego badania klinicznego. Sponsor gromadzi i analizuje również informacje wygenerowane w trakcie badania.

Gdzie mogę znaleźć oryginalny artykuł, na którym opiera się to podsumowanie?

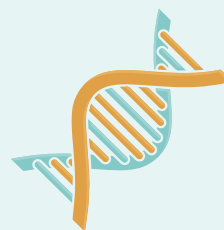
Oryginalny artykuł nosi tytuł „Garetozmaab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial” i został opublikowany w czasopiśmie naukowym *Nature Medicine*. Więcej szczegółów na temat opisanej tutaj skuteczności i bezpieczeństwa można znaleźć w oryginalnym artykule, w tym w szczegółowym podsumowaniu dotyczącym pięciu zgonów. Można go przeczytać bezpłatnie pod adresem: Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetozmaab 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>

Do kogo skierowany jest ten artykuł?

Ten artykuł może być pomocny dla osób chorych na FOP, ich rodzin, przyjaciół i opiekunów, a także dla pracowników służby zdrowia leczących osoby chore na FOP lub chcących dowiedzieć się więcej o chorobie i potencjalnych metodach leczenia.

Jaka choroba jest badana?

FOP to bardzo rzadka choroba genetyczna, która jest spowodowana zmianami w części naszego DNA, która zawiera gen o nazwie *ACVR1*.

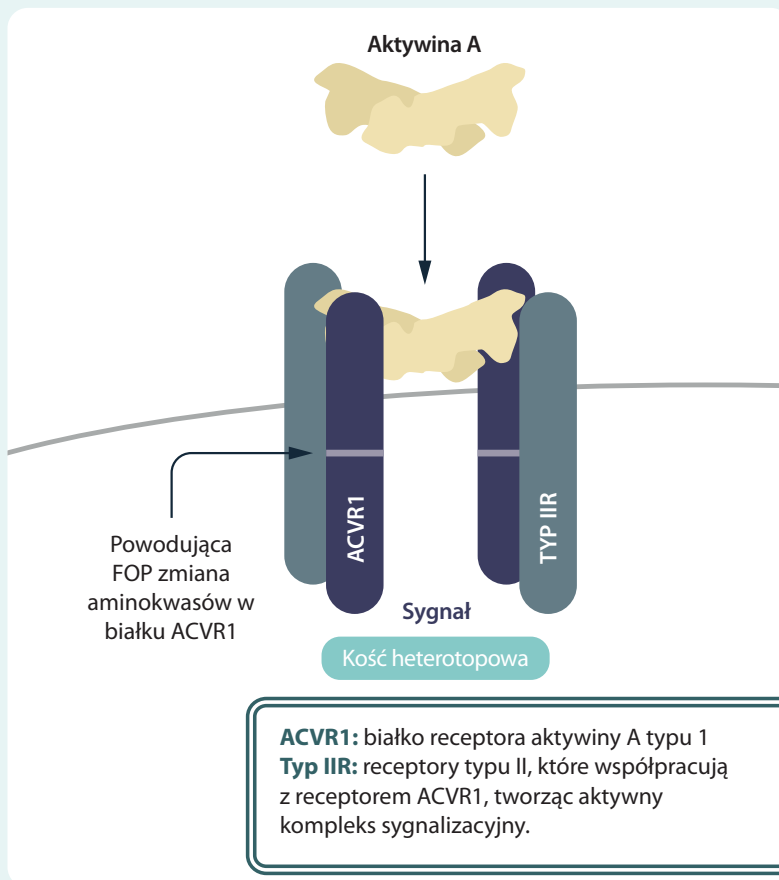


Gen *ACVR1* koduje białko o nazwie receptor aktywiny A typu 1, które bierze udział w wielu procesach, w tym w tworzeniu kości. FOP jest spowodowana spontaniczną mutacją lub zmianą w genie *ACVR1*, która zmienia pojedynczy aminokwas, element budulcowy białka ACVR1. Najczęstsza zmiana polega na zmianie aminokwasu argininy na aminokwas histydynę na 206. aminokwasie (element budulcowy) białka. Ta pojedyncza zmiana aminokwasu powoduje, że białko ACVR1 staje się wrażliwe na aktywinę A. Białko ACVR1 tworzy receptor, z którym wiąże się białko aktywiny A.

U osób bez FOP aktywina A zatrzymuje sygnał z receptora ACVR1 i zapobiega tworzeniu się dodatkowej tkanki kostnej. Jednakże u osób chorych na FOP aktywina A aktywuje receptor ACVR1 i prowadzi do powstania nowej kości heterotopowej (kości, która powstaje w miejscach, w których nie powinna występować).

Osoby chore na FOP, u których występuje mutacja zmieniająca aminokwas argininę na aminokwas histydynę na 206. pozycji, określa się jako osoby cierpiące na „klasyczny FOP”.

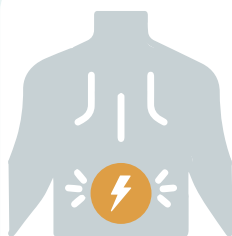
Zmiany w genie *ACVR1* są zwykle nowe i nieprzewidywalne, ale niewielka liczba osób chorych na FOP dziedziczy wadliwy gen od chorego rodzica.



Obrazy przedrukowane za zgodą: www.ifopa.org/what_is_fop

W przypadku FOP tkanki miękkie (tj. mięśnie szkieletowe) i tkanki łącznej (tj. ścięgna i więzadła) są stopniowo zastępowane kością, która nie jest częścią prawidłowego szkieletu.

Proces ten nosi nazwę kostnienia heterotopowego. W zależności od tego, gdzie ta kość się tworzy, może utrudniać poruszanie się osobom chorym na FOP. W miarę postępu choroby ruch staje się coraz bardziej ograniczony, a osobom chorym na FOP może być trudno mówić, jeść i oddychać. Wzrost niepełnosprawności z biegiem czasu może prowadzić do przedwczesnej śmierci.



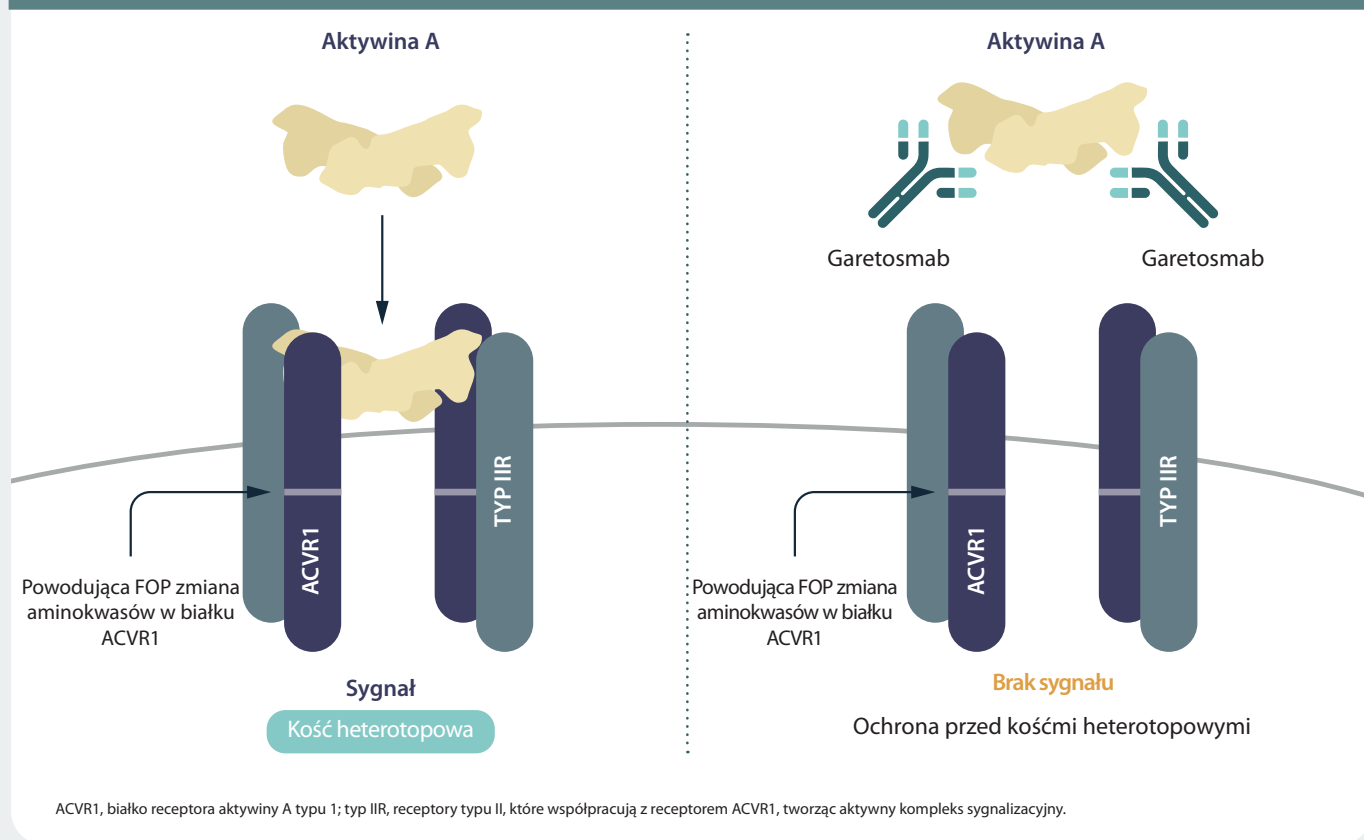
U osób chorych na FOP mogą również wystąpić zaostrzenia choroby, czyli bolesne obrzęki tkanek miękkich.

Lekarze i naukowcy nadal nie są pewni, czy i w jaki sposób zaostrzenia choroby i kostnienie heterotopowe są powiązane z FOP. Obecnie nie ma leków na FOP, ale badane są nowe leki, które pomogą zatrzymać i ograniczyć tworzenie się nowej kości w miejscach, w których nie powinna się ona tworzyć. W ostatnim czasie amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła palowaroten do leczenia FOP u kobiet w wieku 8 lat i starszych oraz mężczyzn w wieku 10 lat i starszych. Palowaroten został niedawno zatwierdzony w Australii i Kanadzie, a tymczasowe zezwolenie wydano w Zjednoczonych Emiratach Arabskich.

Czym jest garetosmab?

Garetosmab jest rodzajem leku nazywanego przeciwciałem monoklonalnym. Wiąże się z aktywiną A i blokuje aktywację wadliwego receptora ACVR1. Zatrzymuje to sygnalizację wadliwego receptora ACVR1 i tworzenie nowej kości heterotopowej. Garetosmab jest badany u osób chorych na FOP, ponieważ inne badania wykazały, że zapobiega on tworzeniu się nowej heterotopowej kości u myszy z FOP.

Uproszczony schemat działania garetosmabu



Czym jest przeciwciałem monoklonalne?

Przeciwciała monoklonalne to białka rozpoznające określone białko lub inną cząsteczkę. Są jak przeciwciała wytwarzane naturalnie w organizmie. Pomagają one układowi odpornościowemu rozpoznawać obce substancje powodujące choroby i albo usuwać obce substancje z krążenia, albo oznaczać je jako element do zniszczenia. Przeciwciała monoklonalne mogą zostać opracowane w celu rozpoznawania określonych białek w organizmie i są szeroko stosowane w medycynie w leczeniu różnych chorób, jak nowotwory, alergie, choroby autoimmunologiczne, infekcje i inne schorzenia.



Czym jest badanie LUMINA-1?

Badanie LUMINA-1 było badaniem fazy II mającym na celu ocenę, czy garetosmab wywoływał jakiegokolwiek skutki uboczne u osób z FOP oraz czy pomógł osobom z FOP poprzez zapobieganie rozwojowi kości w obszarach, w których zazwyczaj się one nie tworzą.



Czym jest badanie fazy II?

Zanim leczenie zostanie zatwierdzone do stosowania przez ludzi, musi ono przejść szereg badań. Testy u ludzi odbywają się w badaniach klinicznych fazy I, II i III.



Badanie fazy I

Przed rozpoczęciem leczenia w badaniu fazy II, jest ono badane w badaniu fazy I. Badania fazy I zazwyczaj oceniają bezpieczeństwo leczenia u niewielkiej liczby zdrowych osób.



Badanie fazy II

Leczenie jest następnie badane w badaniu fazy II. To tutaj lek jest podawany osobom z określoną chorobą, która ma być leczona, w celu sprawdzenia, jak dobrze działa, czy występują jakiegokolwiek działania niepożądane, a czasami jaką dawkę należy zastosować.



Badanie fazy III

Jeżeli badacze będą zadowoleni z wyników zaobserwowanych w badaniu fazy II, leczenie będzie badane w badaniu fazy III. Badanie fazy III obejmuje zwykle większą liczbę osób cierpiących na konkretną chorobę niż badanie fazy II i obejmuje także dalsze testy dotyczące jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Kto brał udział w badaniu LUMINA-1?

W badaniu LUMINA-1 wzięło udział **44 mężczyzn i kobiet** w wieku 18–49 lat z historią aktywności choroby FOP.

57%
to kobiety



43%
to mężczyźni



Średni wiek
wynosił
28 lat



Średni czas, jaki upłynął
od zdiagnozowania FOP,
wynosił 19 lat

96%

miało klasyczny FOP

89%

było przedstawicielami
rasy białej

89%

miało zaostrzenie choroby
w ciągu ostatniego roku



100%

doświadczyło aktywnego
kostnienia heterotropowego

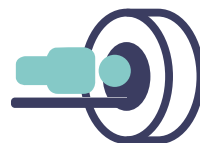
Aktywność FOP zdefiniowano jako:



Ból, obrzęk, sztywność i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zaostrzeniami choroby



Pogorszenie
funkcji stawów



Progresja kości heterotropowej (albo zwiększenie liczby dotkniętych miejsc, albo zwiększenie rozmiaru kości w miejscu, gdzie kość zwykle nie rośnie), mierzona za pomocą skanów całego ciała.

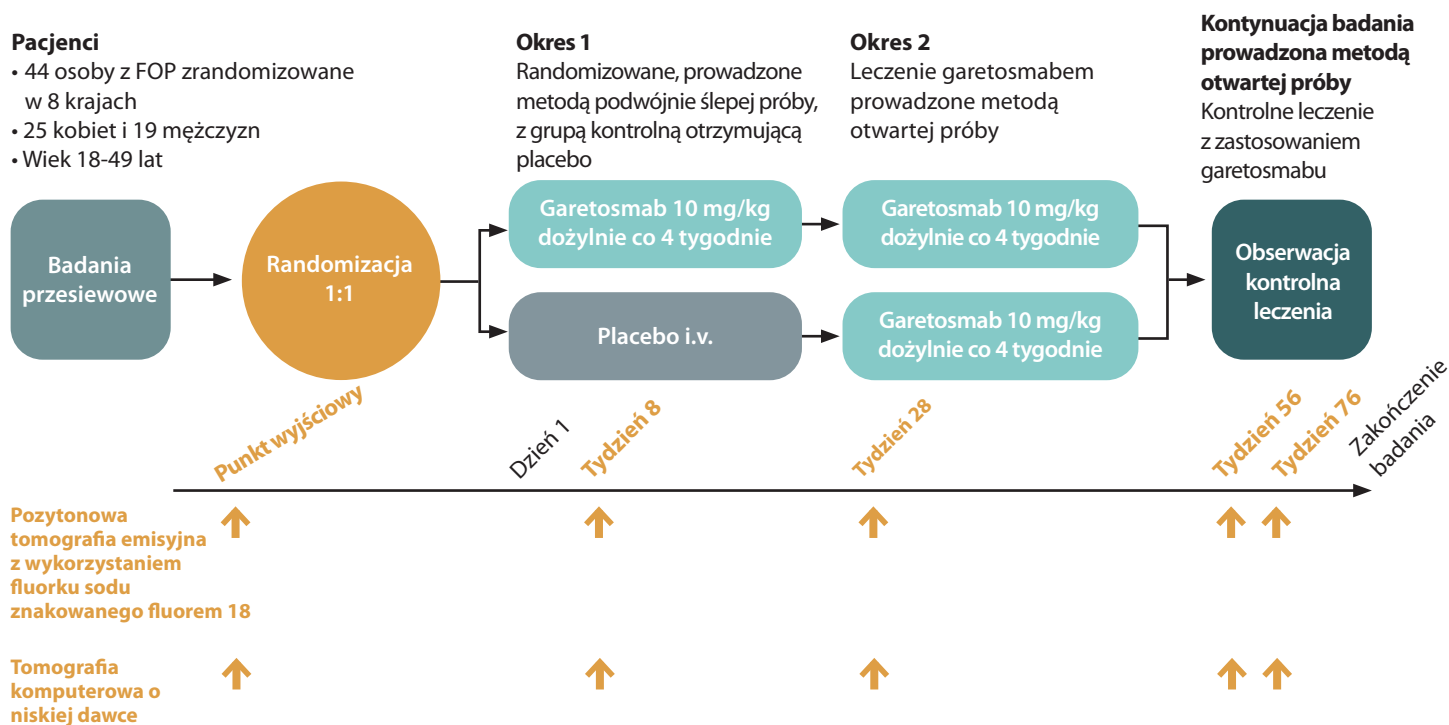
Kiedy i gdzie odbyło się badanie LUMINA-1?

Badanie LUMINA-1 było prowadzone od lutego 2018 r. do września 2021 r. Badanie przeprowadzono w 11 różnych szpitalach w ośmiu krajach Ameryki Północnej (USA i Kanada) i Europy (Francja, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania i Wielka Brytania).

Co się działo w badaniu LUMINA-1?

Osoby chore na FOP, które wzięły udział w badaniu LUMINA-1, zostały losowo przydzielone do grupy leczonej garetosmabem w dawce 10 mg/kg lub placebo. Leczenie podawano do żyły (dożylnie, określane czasami jako i.v.) co 4 tygodnie przez łącznie 28 tygodni. Nazywano to Okresem 1.

W Okresie 2 osoby chore na FOP, które w Okresie 1 otrzymywały placebo, przeszły na leczenie garetosmabem trwające 28 tygodni. Osoby, które były już leczone garetosmabem, kontynuowały przyjmowanie garetosmabu przez kolejne 28 tygodni. Wszystkie osoby chore na FOP były następnie monitorowane przez co najmniej kolejne 20 tygodni, nadal otrzymując garetosmab (była to ostatnia część badania, Okres 3).



Zmodyfikowano na podstawie 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>

Pierwszorzędowe cele badania:

- Ocena całkowitej aktywności heterotopowych zmian kostnych w Okresie 1 za pomocą badań PET.
- Ocena liczby nowych heterotopowych zmian kostnych za pomocą tomografii komputerowej u pacjentów przechodzących z placebo na garetosmab w Okresie 2.

W Okresie 1 żaden z lekarzy nie wiedział, czy osoba chora na FOP jest leczona placebo, czy garetosmabem, podobnie jak osoby biorące udział w badaniu. Pomogło to w rzetelnym prowadzeniu badania. Badania wykorzystujące tego typu metodę nazywane są często badaniami „prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby”.

Na początku badania każdą osobę z FOP poddano skanowi całego ciała w celu znalezienia wcześniej istniejącej kości heterotopowej. Przez cały czas trwania badania stosowano również badania obrazowe PET i TK w celu zidentyfikowania wszelkich nowych kości heterotopowych i dokonywania pomiaru zmian w wielkości istniejącej wcześniej lub nowej kości heterotopowej. W badaniach obrazowych zmierzono również aktywność heterotopową kości, co jest związane z tym, jak szybko kości heterotopowe rosną i twardnieją.

Co oceniono w badaniu LUMINA-1?

W badaniu LUMINA-1 oceniano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia prowadzonego z zastosowaniem garetosmabu u osób z FOP.

Oceny te (bezpieczeństwo i skuteczność) były znane jako główne punkty końcowe. Punkt końcowy to wynik badania klinicznego, który jest analizowany statystycznie w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności nowej badanej terapii. W badaniu LUMINA-1 niektóre z głównych ocen obejmowały:



Jakie były ogólne wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu LUMINA-1?

W Okresie 1

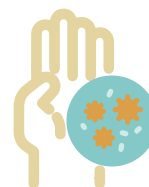
W Okresie 1 u wszystkich osób z FOP wystąpiło działanie niepożądane, ale u osób leczonych garetosmabem wystąpiło więcej działań niepożądanych niż u osób leczonych placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u osób z FOP leczonych garetosmabem w porównaniu z osobami leczonymi placebo były:



Krwawienia z nosa
(10 osób, lub 50%,
w porównaniu z 4
osobami, lub 17%)



Utrata brwi i rzęs
(6 osób, lub 30%, w
porównaniu z 0 osób,
lub 0%)

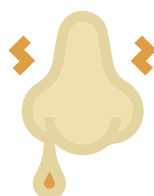


Zakażenia skóry lub
tkanek miękkich
(12 osób, lub 60%,
w porównaniu z 3
osobami, lub 13%)

U czterech osób (20%) leczonych garetosmabem wystąpiły poważne skutki uboczne w porównaniu z dwoma osobami (8%) leczonymi placebo. Poważny skutek uboczny to taki, który może wymagać hospitalizacji, może spowodować niepełnosprawność lub zgon.

W Okresie 2

W Okresie 2 i w kontynuacji badania prowadzonej metodą otwartej próby (Okres 3) u wszystkich osób z FOP wystąpiły działania uboczne. Działania uboczne były podobne do obserwowanych w Okresie 1 i miały głównie łagodne lub umiarkowane nasilenie:



Krwawienia z nosa
(35%)



Utrata brwi i rzęs
(47%)

W Okresie 2 i Okresie 3 badania, w części badania prowadzonej metodą otwartej próby, nastąpiło pięć zgonów, kiedy wszystkie osoby chorujące na FOP otrzymywały garetosmab.

- Cztery z pięciu zgonów wystąpiły u osób, które w momencie włączenia do badania miały zaawansowaną postać FOP.
- Przyczyną zgonu u piątej osoby był upadek, który doprowadził do urazu głowy i mózgu. Ta osoba miała ciężką niepełnosprawność ruchową, gdy dołączyła do badania.
- Inne przyczyny zgonów wśród osób z zaawansowaną chorobą obejmowały:
 - udar mózgu z krwawieniem u osoby z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem krwi
 - śmiertelna niedrożność jelit (zablokowanie) u osoby, która przeżyła epizod niedrożności jelit
 - urazowe pęknięcie śledziony i zatrzymanie akcji serca w wyniku upadku
 - nagła śmierć sercowa u osoby, u której w płucach stwierdzono przewlekłą aspirację (wdychanie śliny lub treści jamy ustnej powodujące zapalenie płuc)
- Pięć zgonów wystąpiło po 8-16 dawkach garetosmabu. Jak na małe badanie, liczba zgonów jest wysoka.
- Naukowcy zaangażowani w badanie zgłosili zgony niezwiązane ze stosowaniem garetosmabu.
- Nie było jasnego schematu łączącego liczbę zgonów z działaniem garetosmabu i wydawało się, że są one zgodne ze znanymi przyczynami zgonów i oczekiwaną długością życia osób chorych na FOP w podobnym wieku i z podobnym nasileniem choroby.

Garetosmab jest oceniany w innym badaniu (OPTIMA) w celu dalszej analizy ryzyka i korzyści związanych z jego stosowaniem u dorosłych chorych na FOP. Szczegółowe podsumowania przypadków każdego zgonu można znaleźć w „Tabeli 1 prezentującej rozszerzone dane” oryginalnego rękopisu.

Jakie były ogólne wyniki dotyczące skuteczności w badaniu LUMINA-1?

Okres 1

43 z 44

Osoby z FOP, które rozpoczęły Okres 1, ukończyły 28-tygodniowy okres leczenia.



Jedna osoba przedwcześnie zakończyła udział w badaniu z powodu łagodnej gorączki, która występowała po powtarzających się epizodach infekcji płuc i kaszlu połączonego z odkrztuszaniem krwi.

20 ↔ 24

Dwadzieścia osób z FOP było leczonych garetosmabem, a 24 było leczonych placebo.

Pod koniec Okresu 1



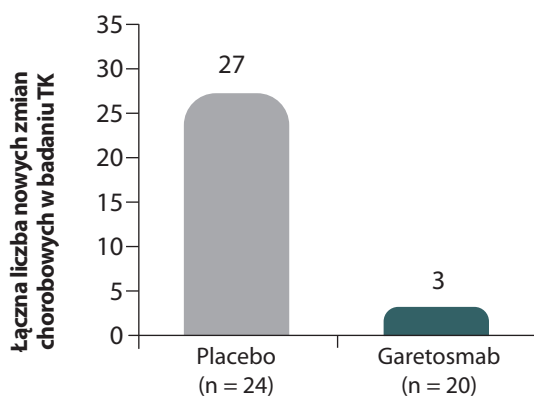
Garetosmab zmniejszał aktywność kości heterotopowych (istniejących i nowych), jednak różnica nie była istotna statystycznie w porównaniu z placebo.



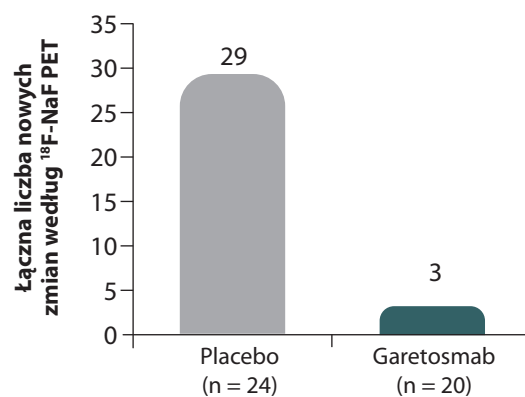
U osób z FOP leczonych garetosmabem wystąpił mniejszy wzrost wszystkich kości heterotopowych w porównaniu z osobami leczonymi placebo (7% w przypadku garetosmabu w porównaniu z 32% w przypadku placebo, różnica 25%).

Jednakże, gdy badacze przyjrzeni się tylko nowej kości heterotopowej, zauważyli, że u osób z FOP leczonych garetosmabem występowało znacznie mniej nowych heterotopowych zmian kostnych w porównaniu z osobami leczonymi placebo. U 20 osób leczonych garetosmabem zidentyfikowano trzy nowe zmiany heterotopowe kości w porównaniu z 27 lub 29 zmianami stwierdzonymi u 24 osób leczonych placebo, w zależności od rodzaju zastosowanej metody obrazowania całego ciała.

Liczba nowych zmian chorobowych w badaniu TK w Okresie 1



Liczba nowych zmian chorobowych w badaniu PET w Okresie 1

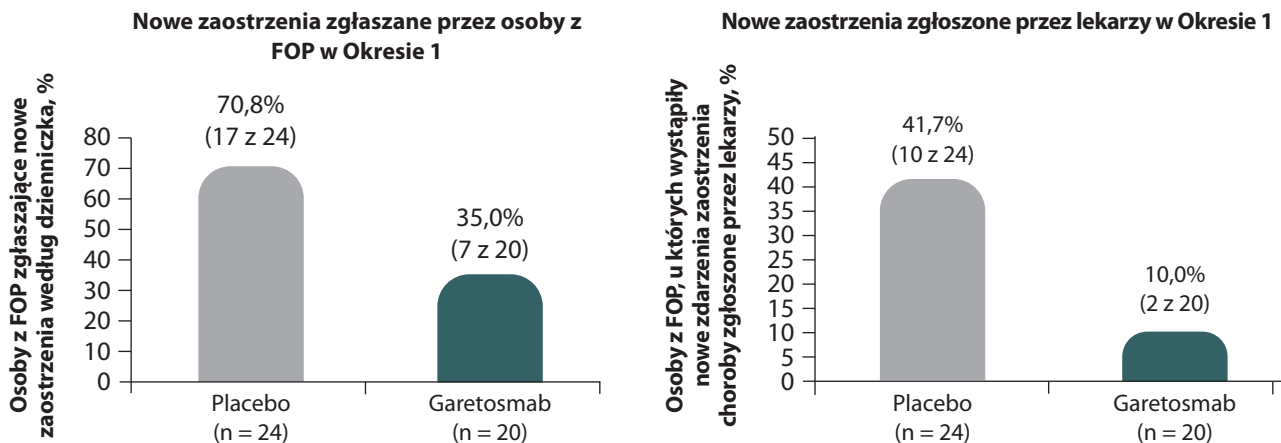


n = liczba uczestników

U mniejszej liczby osób chorych na FOP leczonych garetosmabem wystąpiły nowe heterotopowe zmiany kostne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. U 15% osób chorych na FOP leczonych garetosmabem rozwinęły się nowe zmiany chorobowe w porównaniu z 46% osób leczonych placebo, niezależnie od zastosowanej metody obrazowania.

Zmodyfikowano na podstawie 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>

Ponadto liczba osób z FOP, u których wystąpiły zaostrzenia, jak podają zarówno osoby chore na FOP, jak i lekarze, była również znacznie mniejsza wśród osób otrzymujących leczenie prowadzone z zastosowaniem garetosmabu w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (35% w przypadku garetosmabu w porównaniu z 71% w przypadku placebo według zgłoszeń uczestników i 10% w przypadku garetosmabu w porównaniu z 42% w przypadku placebo według zgłoszeń lekarzy).



Zmodyfikowano na podstawie 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>

Okres 2

42 z 43

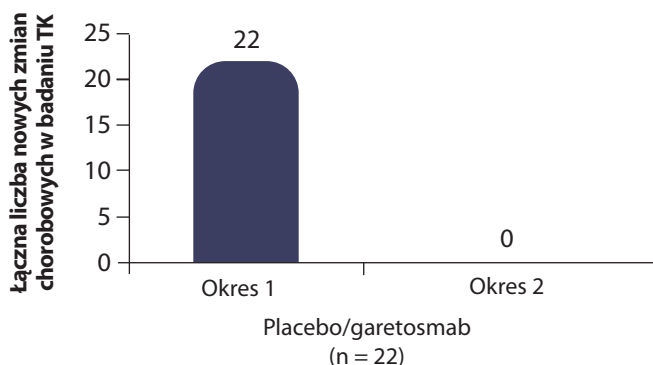
Czterdzieści dwie z 43 osób chorych na FOP, które rozpoczęły Okres 2, ukończyły kolejne 28 tygodni leczenia. Jedna osoba zmarła w Okresie 2.

22 

Wszystkie osoby chore na FOP otrzymywały garetosmab w Okresie 2. Przedstawione tutaj wyniki z Okresu 2 obejmują 18 osób, które otrzymały garetosmab w Okresie 1, i 22 osoby, które otrzymały placebo w Okresie 1.

U osób, które w Okresie 2 przeszły z placebo na leczenie prowadzone z zastosowaniem garetosmabu, nie wystąpiły żadne nowe heterotopowe zmiany kostne, co stwierdzono za pomocą tomografii komputerowej całego ciała, która działa w sposób podobny do prześwietlenia rentgenowskiego. U tych samych osób w Okresie 1 rozwinęły się 22 nowe heterotopowe zmiany kostne.

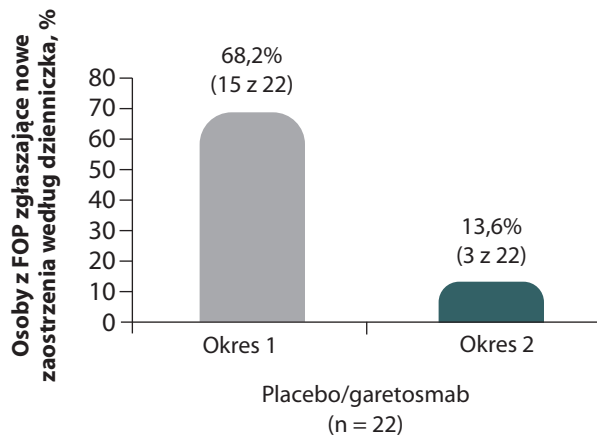
Liczba nowych zmian stwierdzonych w tomografii komputerowej w Okresie 1 i Okresie 2 u osób, które w Okresie 2 przeszły z leczenia placebo na leczenie garetosmabem



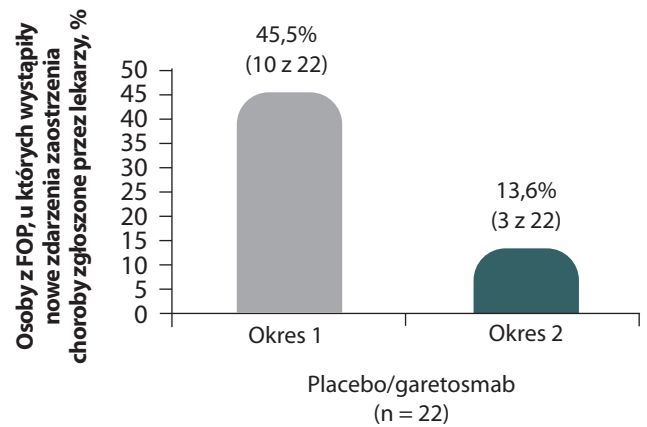
Zmodyfikowano na podstawie Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

W przypadku osób, które przeszły na garetosmab z placebo, liczba osób, u których wystąpiły nowe zaostrzenia choroby, była mniejsza w Okresie 2 niż w Okresie 1, zgodnie ze zgłoszeniami pochodzącymi zarówno od osób z FOP, jak i od lekarzy.

Nowe zdarzenia zaostrzenia choroby zgłaszane przez osoby z FOP w Okresie 1 i Okresie 2 u osób, które przeszły z placebo na leczenie garetosmabem w Okresie 2.



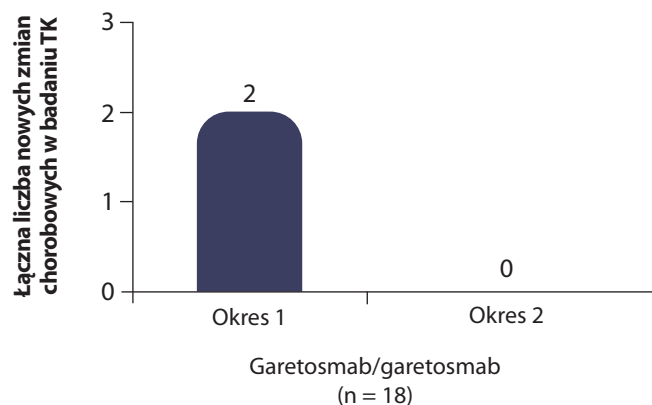
Nowe zdarzenia zaostrzenia choroby zgłaszane przez lekarzy w Okresie 1 i Okresie 2 u osób z FOP, które przeszły z placebo na leczenie garetosmabem w Okresie 2.



Zmodyfikowano na podstawie 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>

Osiemnaście osób leczono garetosmabem zarówno w Okresie 1, jak i 2. U tych osób wystąpiły dwie nowe heterotopowe zmiany kostne w Okresie 1, ale żadne w Okresie 2, co potwierdzono za pomocą badania TK.

Łączna liczba nowych zmian na podstawie badań TK w Okresie 1 i w Okresie 2 u osób z FOP, które otrzymywały leczenie garetosmabem w Okresie 1 i Okresie 2.



Zmodyfikowano na podstawie 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>

Co oznaczają wyniki tego badania?

W Okresie 1

Garetosmab zmniejszył całkowitą ilość kości heterotopowych i aktywność zmian chorobowych, ale różnica nie była statystycznie istotna w porównaniu z placebo.



Jednak u osób z FOP leczonych garetosmabem występowało znacznie mniej nowych heterotopowych zmian kostnych i zaostrzeń choroby.

W Okresie 2

U pacjentów z FOP, którzy przeszli z placebo na garetosmab, nie stwierdzono żadnych nowych heterotopowych zmian kostnych, co potwierdzono za pomocą badania TK. Wynik ten był statystycznie istotny.



Ogólnie rzecz biorąc, leczenie garetosmabem wykazało duże ograniczenie tworzenia się nowych heterotopowych kości, a także zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby u osób z FOP.



W części badania prowadzonej metodą otwartej próby (Okres 2 i Okres 3), podczas której wszystkie osoby chore na FOP otrzymywały garetosmab, doszło do pięciu zgonów. Nie było jasnego schematu, który powiązałby zgony z działaniem garetosmabu; jednakże, jak na małe badanie, liczba zgonów była wysoka.



Garetosmab może stanowić opcję leczenia tej niezwykle rzadkiej, zagrażającej życiu choroby.

Ryzyko i korzyści z jego stosowania są dalej badane u dorosłych chorych na FOP w badaniu III fazy OPTIMA.

Jakie są plany związane z dalszymi badaniami?

Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne fazy III o nazwie OPTIMA, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności garetosmabu u dorosłych chorych na FOP. W badaniu weźmie udział 66 osób dorosłych i mamy nadzieję, że pierwsze wyniki będą dostępne w 2025 r.

Więcej informacji na temat wizyty w ramach tego badania dostępnych jest na stronie: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116

Badacze planują także przyjrzeć się bezpieczeństwu i skuteczności garetosmabu u dzieci chorych na FOP po badaniu fazy III OPTIMA u dorosłych.

Gdzie mogę znaleźć więcej informacji na temat tego badania?

Jest to przygotowane w prostym języku streszczenie oryginalnej publikacji pod tytułem „Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial”, opublikowanej w *Nature Medicine*. Dalsze informacje na temat opisanej tutaj skuteczności i bezpieczeństwa można znaleźć w oryginalnym artykule, w tym w szczegółowym podsumowaniu dotyczącym pięciu zgonów. Oryginalny artykuł można przeczytać bezpłatnie pod adresem: 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>

Więcej informacji na temat badania LUMINA-1 można znaleźć na stronie: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666

Podziękowania

Autorzy dziękują pacjentom i ich rodzinom za udział w tym badaniu, a także pracownikom służby zdrowia i badaczom, którzy leczyli tych pacjentów i umożliwili przeprowadzenie tego badania, jak również dr Richie Attre z firmy Regeneron Pharmaceuticals, Inc. za pomoc w opracowaniu manuskryptu.

Informacje finansowe

Maja Di Rocco: Główny badaczka badań klinicznych Regeneron Pharmaceuticals Inc. i Ipsen. Robert J. Pignolo: Badacz z ramienia ośrodka biorący udział w badaniach klinicznych Regeneron Pharmaceuticals Inc., Ipsen i Incyte; oraz przewodniczący Komisji ds. badań klinicznych International Clinical Council on FOP (ICC on FOP) oraz emerytowany przewodniczący Komisji ds. Badań Klinicznych nad FOP. Richard Keen: Główny badacz badań klinicznych sponsorowanych przez Clementia/Ipsen i Regeneron Pharmaceuticals Inc. oraz nieopłacony członek International Clinical Council on FOP i Rady doradczej IFOPA. Michelle Davis: Nieopłacony członek Rare Bone Disease Alliance Steering Committee. Philippe Orcel: Główny badacz badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Regeneron Pharmaceuticals Inc. Christian Roux: Granty badawcze od firm Regeneron Pharmaceuticals Inc. i Alexion. Małgorzata Szczepanek: Mówczyni firmy Roche. Javier Bachiller-Corral: Badacz badania klinicznego sponsorowanego przez firmę Regeneron Pharmaceuticals Inc. Angela M Cheung: Dotacje dla instytucji (University Health Network) na badania kliniczne sponsorowane przez Clementia/Ipsen, Incyte i Regeneron Pharmaceuticals Inc. Kathryn M Dahir: Główny badacz w badaniu Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1. Opisany projekt został wsparty nagrodą CTSA nr UL1 TR002243 przyznaną przez National Center for Advancing Translational Sciences. Za jej treść odpowiadają wyłącznie autorzy/sponsor i niekoniecznie odzwierciedlają oficjalne poglądy National Center for Advancing Translational Sciences lub National Institutes of Health. Mona Al Mukaddam: Główna badaczka badań klinicznych sponsorowanych przez Clementia/Ipsen, Regeneron Pharmaceuticals Inc., i Incyte; oraz nieopłacony członek International Clinical Council on FOP i Rady doradczej 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: Pracownicy i udziałowcy firmy Regeneron Pharmaceuticals, Inc. E Marelise W Eekhoff: Subsydia/finansowanie badań nad FOP od holenderskiej Fundacji Pacjentów FOP, IFOPA, Regeneron Pharmaceuticals Inc., EU-IMI (AZ) i Clementia/Ipsen; nieodpłatne członkostwo w zarządach International Clinical Council on FOP, rady doradczej IFOPA, Holenderskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (NVE) BoNe; przedstawiciel Amsterdam Bone Center and Rare Bone Expert Center, European FOPinvestigators; członek ERN BOND i komisji ASBMR; i główny badacz kliniczny w badaniu Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1. Frederick S Kaplan: główny badacz globalny w badaniach Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1 i Clementia/Ipsen MOVE.

Ujawnienie konfliktu interesów

Frederick S Kaplan: Członek założyciel i były przewodniczący Międzynarodowej Rady Klinicznej ds. FOP; członek Medycznej Rady Doradczej Globalnego Rejestru IFOPA. Autorzy nie mają innych konkurencyjnych interesów ani odpowiednich powiązań z jakąkolwiek organizacją lub podmiotem, którego tematyka lub materiały omówione w manuskrypcie są inne niż te ujawnione.

Ujawnienie piśmiennictwa

Wsparcie w zakresie pisania tekstów medycznych pod kierunkiem autorów zapewnił Kerren Davenport, licencjat z Prime (Knutsford, Wielka Brytania) zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Publikacyjnej <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460> i ufundowane przez Regeneron Pharmaceuticals, Inc. TransPerfect poświadczą zgodność i rzetelność tłumaczenia z materiałem źródłowym.