

Os efeitos do garetosmabe em pessoas com fibrodisplasia ossificante progressiva: um resumo em linguagem simples do estudo LUMINA-1

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}

¹Departamento de Pediatria, Unidade de Doenças Raras, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Génova, Itália; ²Departamento de Medicina, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; ³Centro de Doenças Ósseas Metabólicas, Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Londres, Reino Unido; ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, Nova York, EUA; ⁵Associação Internacional de Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, North Kansas City, Missouri, EUA; ⁶Departamento de Reumatologia-DMU Locomotion, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, França; ⁷INSERM Université Paris Cité, Paris, França; ⁸Departamento de Reumatologia, Cochin Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, França; ⁹Instituto de Ciências Médicas, Faculdade de Medicina da Universidade de Rzeszów, Universidade de Rzeszów, Rzeszów, Podkarpackie, Polónia; ¹⁰Departamento de Reumatologia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Espanha; ¹¹University Health Network, Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá; ¹²Vanderbilt University Medical Center, Programa de Distúrbios Ósseos Metabólicos, Nashville, Tennessee, EUA; ¹³Departamentos de Ortopedia, Medicina e Centro de Pesquisa em FOP e Distúrbios Relacionados, Faculdade Perelman de Medicina da Universidade de Pensilvânia, Filadélfia, Pensilvânia, EUA; ¹⁴Departamento de Medicina Interna, Seção de Endocrinologia e Metabolismo, Amsterdam University Medical Centers (UMC), Vrije Universiteit, Amsterdam UMC - Centro de Especialistas em Doenças Ósseas Raras, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdã, Países Baixos; *Últimos coautores

Primeiro esboço submetido: 5 de dezembro de 2023; aceito para publicação: 11 de março de 2024; publicado online: 11 de abril de 2024

Resumo

Sobre o que é este resumo?

Este é um resumo em linguagem simples de um estudo clínico chamado LUMINA-1. Esse estudo pesquisou um medicamento chamado garetosmabe em adultos com fibrodisplasia ossificante progressiva ou FOP. A FOP é uma doença muito rara que faz com que novos ossos se formem em locais onde geralmente não se desenvolvem (o que também é conhecido como ossificação heterotópica). Na FOP, quando o osso é formado em áreas onde não deveria, isso resulta em osso heterotópico maduro. O desenvolvimento de novos ossos dificulta a movimentação de pessoas com FOP, o que significa que elas muitas vezes precisam de uma cadeira de rodas ou outro auxílio para mobilidade. As pessoas com FOP que participaram do estudo estavam apresentando formação óssea em áreas onde novos ossos não deveriam se formar, exacerbações (episódios de inchaço, dor e/ou calor localizados) e piora do movimento das articulações.

Quais foram os resultados?

Pessoas com FOP receberam garetosmabe ou placebo a cada 4 semanas como infusão líquida pela veia por 28 semanas. Após 28 semanas, as pessoas que estavam recebendo placebo foram trocadas para garetosmabe e tratadas por 28 semanas. Essa parte era conhecida como parte aberta do estudo, que ocorre quando todas as pessoas receberam tratamento com garetosmabe. O tratamento com garetosmabe não alterou o osso heterotópico maduro em pessoas com FOP, mas impediu a formação de novas lesões ósseas em áreas onde elas não deveriam se formar. O tratamento com garetosmabe também reduziu o número de exacerbações. Durante o estudo, os **efeitos colaterais** comuns foram sangramentos nasais, perda de sobrancelhas ou cílios e infecções da pele e dos tecidos moles. Cinco pessoas morreram durante a parte aberta do estudo, quando todos recebiam garetosmabe. Essas mortes pareceram compatíveis com as causas conhecidas de morte e expectativa de vida de pessoas com FOP que tinham idade e gravidade da doença semelhantes. Não houve um padrão claro que ligasse as mortes à forma como o garetosmabe funciona. No entanto, uma relação causal entre as mortes e o garetosmabe não pôde ser descartada.

O que os resultados do estudo significam?

O estudo LUMINA-1 mostrou que, em pessoas com FOP, o garetosmabe impediu o desenvolvimento de novos ossos heterotópicos em áreas em que eles não deveriam se desenvolver e também reduziu as exacerbações. Isso mostra que o garetosmabe pode ser um tratamento útil para pessoas com FOP. Mais testes são necessários para entender melhor os benefícios e riscos do garetosmabe.

Como pronunciar (clique duas vezes para reproduzir o som)...

- **Fibrodisplasia ossificante progressiva:**
fi-bro-dis-pla-si-a ossi-fl-CAN-te pro-gres-si-va
- **Garetosmabe:** ga-re-tos-MA-be
- **Ossos heterotópicos:** os-so he-te-ro-TÓ-pi-co

Efeito adverso: Um efeito adverso é um efeito de um medicamento ou tratamento que não faz parte do efeito desejado ou pretendido dele.



Taylor & Francis

O que é um placebo?

Um placebo tem a mesma aparência que o tratamento do estudo e é administrado da mesma maneira; no entanto, ao contrário do tratamento do estudo, ele não é um medicamento ativo. Um placebo é usado em estudos clínicos para comparar pessoas que foram tratadas com o tratamento ativo (o medicamento experimental que está sendo estudado) com pessoas que foram tratadas com placebo. Os estudos clínicos que incluem placebo são muitas vezes chamados de “controlados por placebo”.

Quem patrocinou este estudo?

A Regeneron Pharmaceuticals, Inc. **patrocinou** o estudo.

Patrocinador: Um patrocinador é uma empresa ou organização que supervisiona e paga por um estudo clínico. O patrocinador também coleta e analisa as informações que foram geradas durante o estudo.

Onde posso encontrar o artigo original no qual este resumo se baseia?

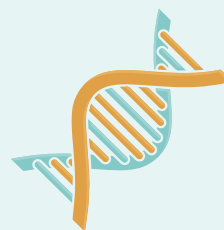
O artigo original é chamado “Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial” [Garetosmab em fibrodysplasia ossificante progressiva: estudo de fase 2, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado] e foi publicado na revista científica *Nature Medicine*. Mais detalhes sobre a efetividade e a segurança descritas aqui podem ser encontrados no artigo original, incluindo um resumo aprofundado das cinco mortes. Ele pode ser lido gratuitamente em: 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>

A quem se destina este artigo?

Este artigo pode ser útil para pessoas que têm FOP, para as famílias, amigos e cuidadores delas e para profissionais de saúde que tratam pessoas com FOP ou que desejam saber mais sobre a doença e possíveis tratamentos.

Qual é a doença que está sendo estudada?

A FOP é uma doença genética muito rara causada por alterações em uma seção do nosso DNA que contém um gene chamado *ACVR1*.

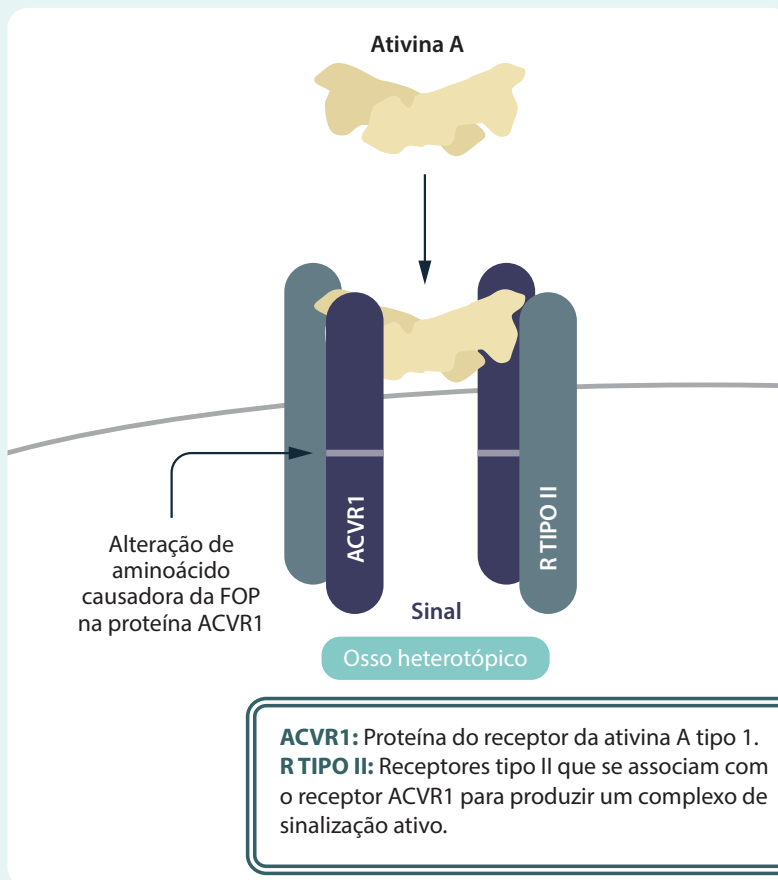


O gene *ACVR1* codifica uma proteína chamada receptor de ativina A tipo 1, que está envolvida em muitos processos, incluindo o desenvolvimento ósseo. A FOP é causada por uma mutação, ou alteração, espontânea no gene *ACVR1* que altera um único aminoácido, um bloco de construção da proteína *ACVR1*. A alteração mais comum altera o aminoácido arginina para o aminoácido histidina no 206.º aminoácido (bloco de construção) da proteína. Essa alteração de um único aminoácido faz com que a proteína *ACVR1* se torne sensível à ativina A. A proteína *ACVR1* forma um receptor ao qual a proteína ativina A se liga.

Em pessoas sem FOP, a ativina A interrompe a sinalização do receptor *ACVR1* e previne a formação óssea extra. No entanto, em pessoas com FOP, a ativina A ativa o receptor *ACVR1* e leva a um novo osso heterotópico (osso que se forma em locais onde não deveria se formar).

Descreve-se que pessoas com FOP que têm a mutação que altera o aminoácido arginina para o aminoácido histidina na 206.^a posição têm “FOP clássica”.

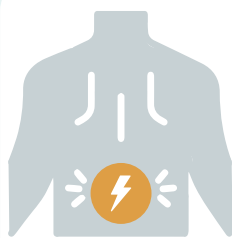
As alterações no gene *ACVR1* são geralmente novas e imprevisíveis, mas um pequeno número de pessoas com FOP herda o gene defeituoso de um genitor (pai ou mãe) afetado.



Imagens reimpressas com permissão de www.ifopa.org/what_is_fop

Na FOP, os tecidos moles (como músculos esqueléticos) e os tecidos conjuntivos (como tendões e ligamentos) são aos poucos substituídos por ossos fora do esqueleto normal.

Esse processo é conhecido como ossificação heterotópica. Dependendo de onde esse osso se forma, ele pode dificultar a movimentação de pessoas com FOP. À medida que a doença piora, o movimento se torna mais limitado, e as pessoas com FOP podem achar difícil falar, comer e respirar. O aumento da incapacidade ao longo do tempo pode levar à morte prematura.



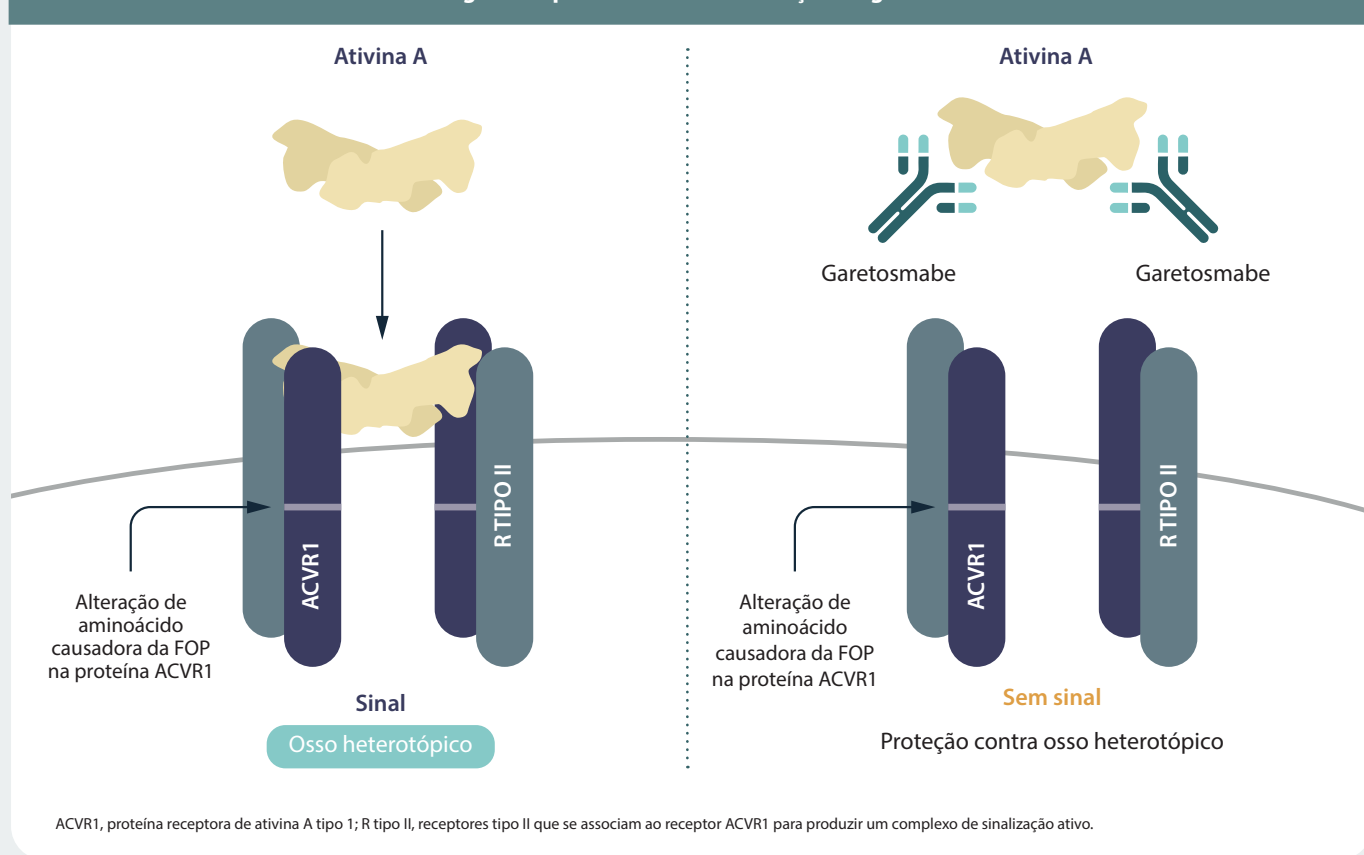
Pessoas com FOP também podem apresentar exacerbações, que são inchaços dolorosos dos tecidos moles.

Os médicos e cientistas ainda não têm certeza sobre se e como as exacerbações e a ossificação heterotópica estão ligadas à FOP. Atualmente, não há cura para a FOP, mas novos medicamentos estão sendo estudados para parar e reduzir a formação de novos ossos em locais onde eles não deveriam se formar. Recentemente, o palovaroteno foi aprovado pela US Food and Drug Administration [Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA] para o tratamento da FOP em pessoas do sexo feminino de 8 anos de idade ou mais e pessoas do sexo masculino de 10 anos de idade ou mais. O palovaroteno foi recentemente aprovado na Austrália e no Canadá, com aprovação provisória nos Emirados Árabes Unidos.

O que é o garetosmabe?

O garetosmabe é um tipo de medicamento chamado anticorpo monoclonal. Ele se liga à ativina A e impede que ela ative o receptor ACVR1 defeituoso. Isso impede que o receptor ACVR1 defeituoso sinalize e produza novos ossos heterotópicos. O garetosmabe está sendo estudado em pessoas com FOP porque outros estudos mostraram que ele impede a formação de novos ossos heterotópicos em camundongos com FOP.

Imagem simplificada do modo de ação do garetosmabe



O que é um anticorpo monoclonal?

Anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem uma proteína específica ou outra molécula. Eles são como os anticorpos produzidos naturalmente no corpo. Eles ajudam o sistema imune a reconhecer materiais estranhos que causam doenças e a eliminar o material estranho da circulação ou marcá-los para destruição. Anticorpos monoclonais podem ser desenvolvidos para reconhecer proteínas específicas no corpo e são amplamente usados na medicina para tratar uma variedade de doenças, como cânceres, alergias, doenças autoimunes, infecções e outras doenças.



O que é o estudo LUMINA-1?

O LUMINA-1 foi um estudo de fase 2 que foi desenhado para avaliar se o garetosmabe causou algum efeito adverso em pessoas com FOP e se ajudou as pessoas com FOP impedindo que ossos se desenvolvessem em áreas em que eles normalmente não se desenvolvem.



O que é um estudo de fase 2?

Antes que um tratamento seja aprovado para uso por pessoas, ele deve passar por uma série de testes. Os testes em seres humanos ocorrem em estudos clínicos de fase 1, 2 e 3.



Estudo de fase 1

Antes de um tratamento ser estudado em um estudo de fase 2, ele é estudado em um estudo de fase 1. Os estudos de fase 1 geralmente testam a segurança de um tratamento em um pequeno número de pessoas saudáveis.

Estudo de fase 2

O tratamento é então estudado em um estudo de fase 2. É quando o tratamento é dado a pessoas com a doença específica que se pretende tratar para ver se ele funciona bem, se há algum efeito adverso e, às vezes, qual dose usar.

Estudo de fase 3

Se os pesquisadores estiverem satisfeitos com os resultados observados no estudo de fase 2, o tratamento será investigado em um estudo de fase 3. Um estudo de fase 3 geralmente inclui mais pessoas com uma doença específica do que um estudo de fase 2 e também testa o quanto o tratamento é seguro e eficaz.

Quem participou do estudo LUMINA-1?

O estudo LUMINA-1 incluiu **44 homens e mulheres** com idades entre 18 e 49 anos com histórico de atividade da doença FOP.

57%
eram mulheres



43%
eram homens



A idade média foi de **28** anos



O tempo médio desde que foram diagnosticados com FOP foi de **19** anos

96%

tinham FOP clássica

89%

eram brancos

89%

tiveram uma exacerbação no último ano



100%

apresentaram ossificação heterotópica ativa

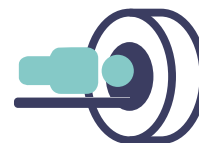
A atividade da doença FOP foi definida como:



Dor, inchaço, rigidez e outros sinais e sintomas associados a exacerbações



Piora da função das articulações



Progressão de osso heterotópico (aumento no número de locais afetados ou aumento no tamanho do osso em um local onde o osso normalmente não cresce), medida por exames de imagem de corpo inteiro.

Quando e onde o estudo LUMINA-1 foi realizado?

O estudo LUMINA-1 foi realizado entre fevereiro de 2018 e setembro de 2021. Ele foi realizado em 11 hospitais diferentes em oito países da América do Norte (EUA e Canadá) e Europa (França, Itália, Países Baixos, Polônia, Espanha e Reino Unido).

O que aconteceu no estudo LUMINA-1?

Pessoas com FOP que participaram do estudo LUMINA-1 foram aleatoriamente escolhidas (randomizadas) para serem tratadas com garetosmabe na dose de 10 mg/kg ou com placebo. O tratamento foi aplicado pela veia (por via intravenosa, às vezes chamada de IV) a cada 4 semanas, totalizando 28 semanas. Isso foi considerado o período 1.

No período 2, pessoas com FOP que receberam placebo no período 1 passaram a receber o tratamento com garetosmabe por 28 semanas. As pessoas que já estavam sendo tratadas com garetosmabe continuaram recebendo garetosmabe por mais 28 semanas. Todas as pessoas com FOP foram depois monitoradas por pelo menos mais 20 semanas enquanto ainda recebiam garetosmabe (essa foi a parte final do estudo, o período 3).

Participantes

- 44 pessoas com FOP randomizadas em 8 países
- 25 mulheres e 19 homens
- Idade de 18 a 49 anos

Período 1

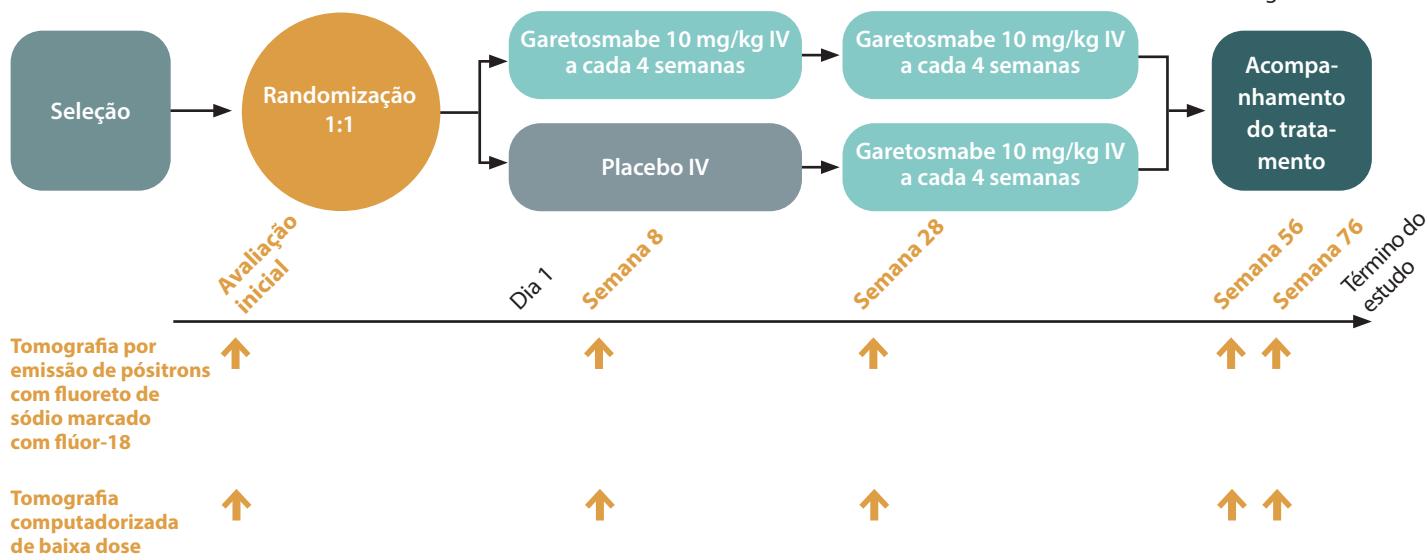
Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

Período 2

Tratamento aberto com garetosmabe

Extensão aberta

Tratamento de acompanhamento com garetosmabe



Modificado de 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>

Objetivos primários do estudo:

- Avaliar a atividade total da lesão óssea heterotópica no período 1 por exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET)
- Avaliar o número de novas lesões ósseas heterotópicas por exame de tomografia computadorizada (TC) em participantes transferidos do placebo para o garetosmabe no período 2

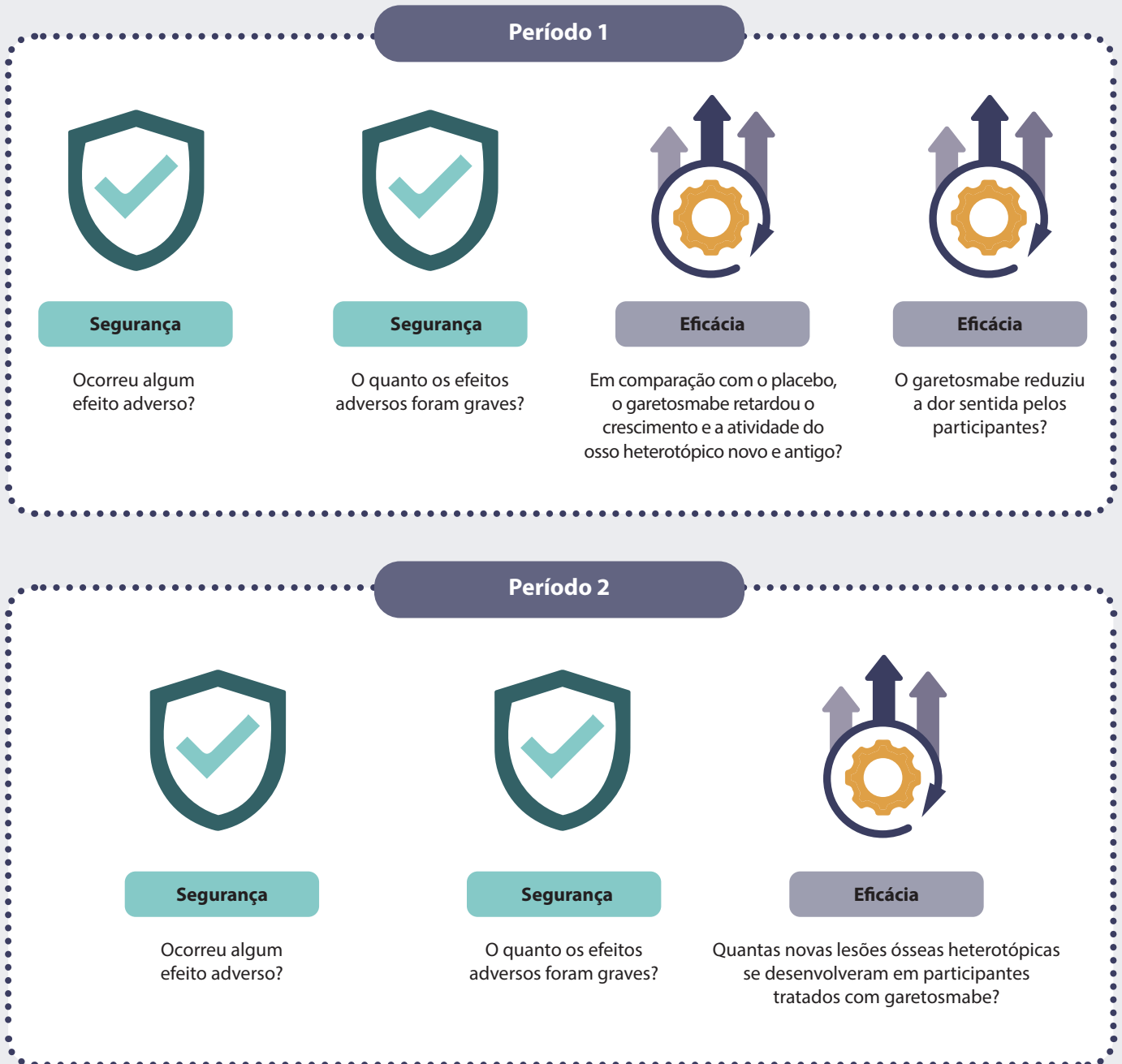
Durante o período 1, nenhum dos médicos e nem as pessoas no estudo sabiam se uma pessoa com FOP estava sendo tratada com placebo ou garetosmabe. Isso ajudou a manter a imparcialidade do estudo. Estudos que usam esse tipo de método são muitas vezes chamados de “duplo-cegos”.

No início do estudo, cada pessoa com FOP fez um exame de imagem de corpo inteiro para encontrar o osso heterotópico preexistente. Exames de imagem (PET e TC) também foram usados durante todo o estudo para identificar qualquer novo osso heterotópico e medir alterações no tamanho do osso heterotópico já existente ou novo. Os exames de imagem também mediram a atividade óssea heterotópica, que está relacionada à rapidez com que o osso heterotópico cresce e se solidifica.

O que o estudo LUMINA-1 avaliou?

O estudo LUMINA-1 analisou o quanto o tratamento é seguro e eficaz com garetosmabe em pessoas com FOP.

Essas avaliações (segurança e eficácia) foram consideradas os desfechos primários. Um desfecho é um resultado de um estudo clínico que é analisado estatisticamente para ajudar a determinar a segurança e a eficácia da nova terapia que está sendo estudada. No LUMINA-1, algumas das principais avaliações foram:



Quais foram os resultados gerais de segurança do estudo LUMINA-1?

No período 1

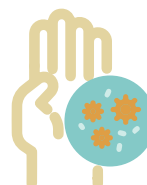
No período 1, todas as pessoas com FOP apresentaram um efeito adverso, mas houve mais efeitos colaterais nas pessoas tratadas com garetosmabe do que nas tratadas com placebo. Os efeitos colaterais mais comuns apresentados por pessoas com FOP tratadas com garetosmabe em comparação com as tratadas com placebo foram:



Sangramentos nasais (10 pessoas, ou 50%, versus 4 pessoas, ou 17%)



Perda de sobrancelhas e cílios (6 pessoas, ou 30%, versus nenhuma pessoa, ou 0%)

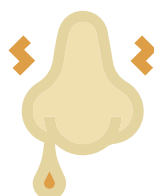


Infecções da pele ou de tecidos moles (12 pessoas, ou 60% versus 3 pessoas, ou 13%)

Quatro (20%) pessoas que foram tratadas com garetosmabe apresentaram efeitos colaterais graves, em comparação com duas (8%) pessoas que foram tratadas com placebo. Um efeito adverso grave é aquele que pode exigir hospitalização, causar incapacidade ou resultar em morte.

No período 2

No período 2 e na extensão contínua em caráter aberto (período 3), todas as pessoas com FOP apresentaram um efeito adverso. Os efeitos adversos foram semelhantes aos observados no período 1 e foram, em sua maioria, de gravidade leve ou moderada:



Sangramentos nasais (35%)



Perda de sobrancelhas e cílios (47%)

Cinco mortes ocorreram durante o período 2 e o período 3 do estudo, a parte aberta do estudo, quando todas as pessoas com FOP receberam garetosmabe.

- Quatro das cinco mortes ocorreram em pessoas que tinham FOP avançada quando entraram no estudo.
- A causa da morte na quinta pessoa foi uma queda que levou a traumatismo na cabeça e no cérebro. Essa pessoa apresentava incapacidade motora grave quando entrou no estudo.
- Outras causas de morte entre as pessoas com doença avançada incluíam:
 - um acidente vascular cerebral com sangramento em uma pessoa com pressão arterial mal controlada;
 - obstrução (bloqueio) intestinal fatal em uma pessoa com um episódio anterior de obstrução intestinal;
 - ruptura traumática do baço e parada cardíaca devido a uma queda; e
 - morte súbita cardíaca em uma pessoa com achados pulmonares que mostravam aspiração crônica (respiração de saliva ou conteúdo oral resultando em inflamação dos pulmões).
- As cinco mortes ocorreram após 8 a 16 doses de garetosmabe. O número de mortes é alto para um estudo pequeno.
- Os pesquisadores do estudo relataram as mortes como não relacionadas ao garetosmabe.
- Não houve um padrão claro que ligasse as mortes à forma como o garetosmabe funciona, e elas pareceram ser compatíveis com as causas de morte conhecidas e com a expectativa de vida de pessoas com FOP que tinham idade e gravidade da doença semelhantes.

O garetosmabe está sendo avaliado em outro estudo (OPTIMA) para avaliar melhor os riscos e benefícios dele em adultos com FOP. Resumos de caso detalhados de cada morte podem ser encontrados na “Tabela 1 de dados estendidos” do manuscrito original.

Quais foram os resultados gerais de eficácia do estudo LUMINA-1?

Período 1

43 de **44**

Pessoas com FOP que iniciaram o período 1 concluíram as 28 semanas de tratamento.



Uma pessoa parou o estudo devido a uma febre leve que seguiu episódios repetidos de infecção no pulmão e tosse com sangue.

20 ↔ **24**

Vinte pessoas com FOP foram tratadas com garetosmabe, e 24 pessoas foram tratadas com placebo.

No término do período 1



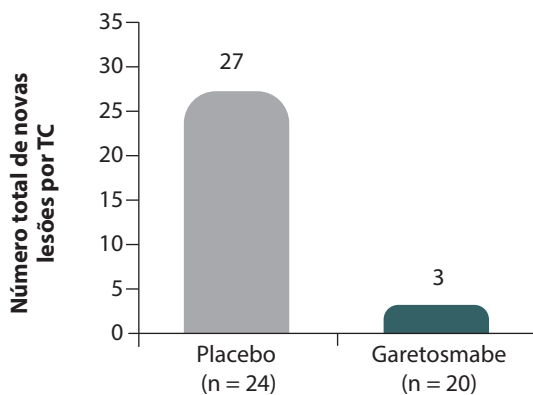
O garetosmabe reduziu a atividade do osso heterotópico (preexistente e novo), mas a diferença não foi estatisticamente significativa em comparação com o placebo.



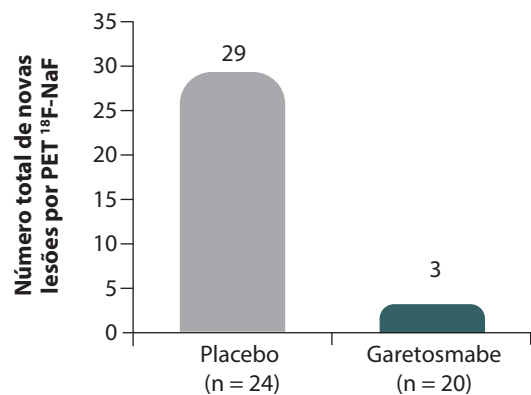
As pessoas com FOP tratadas com garetosmabe tiveram um menor aumento no crescimento de todos os ossos heterotópicos em comparação com as pessoas que foram tratadas com placebo (7% para garetosmabe versus 32% para placebo, uma diferença de 25%).

No entanto, quando os pesquisadores observaram apenas os ossos heterotópicos novos, eles verificaram que as pessoas com FOP que foram tratadas com garetosmabe tiveram um número muito menor de lesões ósseas heterotópicas novas em comparação com as tratadas com placebo. Três novas lesões ósseas heterotópicas foram identificadas em 20 pessoas tratadas com garetosmabe em comparação com 27 ou 29 lesões identificadas em 24 pessoas tratadas com placebo, dependendo do tipo de método de exame de imagem de corpo inteiro usado.

Número de novas lesões por exame de TC no período 1



Número de novas lesões por exame de PET no período 1

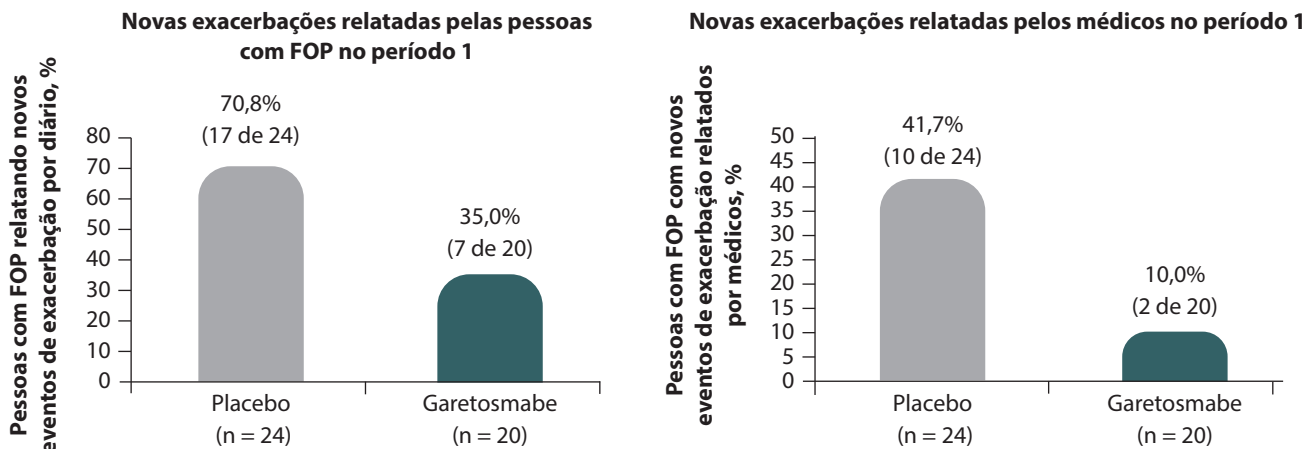


n = número de participantes

Menos pessoas com FOP tratadas com garetosmabe desenvolveram novas lesões ósseas heterotópicas em comparação com as que receberam placebo. Quinze por cento das pessoas com FOP tratadas com garetosmabe desenvolveram novas lesões em comparação com 46% das tratadas com placebo, independentemente do método de exame de imagem que foi usado.

Modificado de 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>

Além disso, o número de pessoas com FOP com eventos de exacerbação, conforme relatado pelas pessoas com FOP e pelos médicos, também foi muito menor entre as que receberam tratamento com garetosmabe em comparação com as que receberam tratamento com placebo (35% para garetosmabe versus 71% para placebo, quando relatado pelos participantes, e 10% para garetosmabe versus 42% para placebo, quando relatado pelos médicos).



Modificado de 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>

Período 2

42 de 43

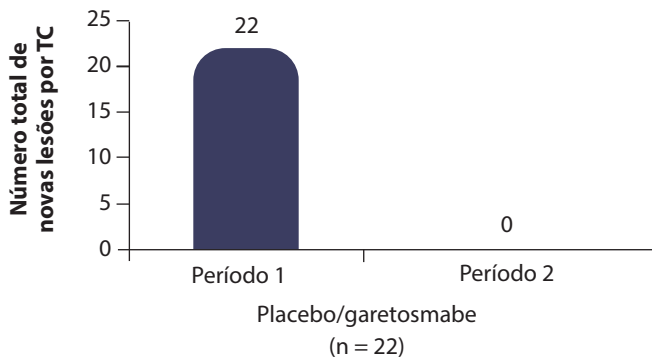
22 

Quarenta e duas das 43 pessoas com FOP que iniciaram o período 2 concluíram as próximas 28 semanas de tratamento. Uma pessoa morreu durante o período 2.

Todas as pessoas com FOP receberam garetosmabe no período 2. Os resultados do período 2 aqui relatados incluem as 18 pessoas que receberam garetosmabe no período 1 e as 22 pessoas que receberam placebo no período 1.

As pessoas que passaram do tratamento com placebo para o tratamento com garetosmabe no período 2 não desenvolveram novas lesões ósseas heterotópicas quando medidas por exame de TC de corpo inteiro, que funciona de forma semelhante a um exame de raios-X. Essas mesmas pessoas desenvolveram 22 novas lesões ósseas heterotópicas no período 1.

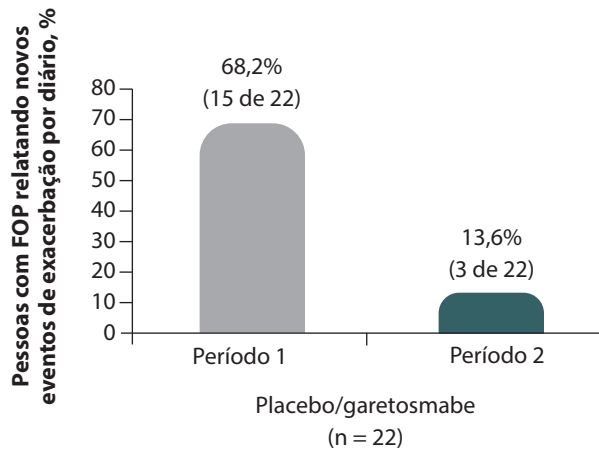
Número de novas lesões por exame de TC durante o período 1 e o período 2 para pessoas que passaram do tratamento com placebo para o tratamento com garetosmabe durante o período 2



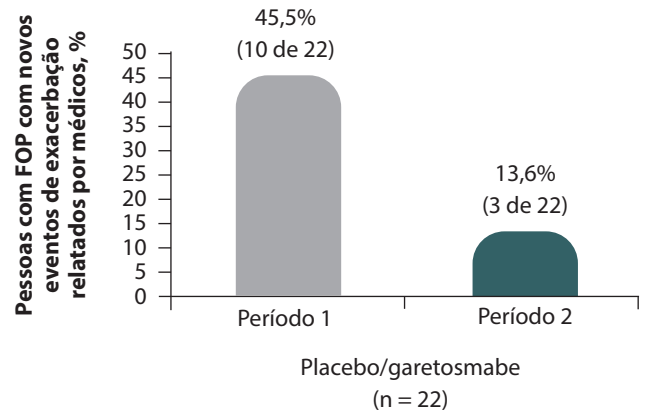
Modificado de Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615-2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Para pessoas que passaram do tratamento com placebo para o tratamento com garetosmabe, o número de pessoas com novos eventos de exacerbação foi menor no período 2 do que no período 1, quando relatado pelas pessoas com FOP e pelos médicos.

Novos eventos de exacerbação relatados por pessoas com FOP durante o período 1 e o período 2 para as que passaram do tratamento com placebo para o tratamento com garetosmabe no período 2



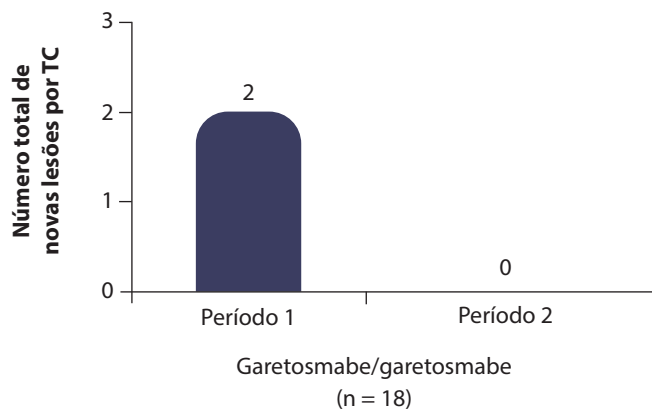
Novos eventos de exacerbação relatados pelos médicos durante o período 1 e o período 2 para pessoas com FOP que passaram do tratamento com placebo para o tratamento com garetosmabe no período 2



Modificado de 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>

Dezoito pessoas foram tratadas com garetosmabe tanto no período 1 como no período 2. Nessas pessoas, houve duas novas lesões ósseas heterotópicas no período 1, mas nenhuma no período 2, quando medidas por exame de TC.

Número total de novas lesões por exame de TC durante o período 1 e o período 2 para pessoas com FOP que receberam tratamento com garetosmabe durante o período 1 e o período 2



Modificado de 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>

O que significam os resultados deste estudo?

No período 1

O garetosmabe reduziu a quantidade total de crescimento ósseo heterotópico e atividade da lesão, mas a diferença não foi estatisticamente significativa em comparação com o placebo.



No entanto, as pessoas com FOP tratadas com garetosmabe tiveram muito menos novas lesões ósseas heterotópicas e exacerbações.

No período 2

As pessoas com FOP que passaram do tratamento com placebo para o tratamento com garetosmabe não apresentaram novas lesões ósseas heterotópicas, conforme medição por exames de TC. Esse resultado foi estatisticamente significativo.



Em geral, o tratamento com garetosmabe mostrou grandes reduções na quantidade de nova formação óssea heterotópica e também reduções no número de exacerbações em pessoas com FOP.



Cinco mortes ocorreram na parte aberta do estudo (período 2 e período 3), quando todas as pessoas com FOP receberam garetosmabe. Não houve um padrão claro que ligasse as mortes à forma como o garetosmabe funciona; no entanto, o número de mortes foi alto para um estudo pequeno.



O garetosmabe pode oferecer uma opção de tratamento para essa doença extremamente rara e de risco à vida.

Os riscos e benefícios dele estão sendo mais bem estudados em adultos com FOP no estudo OPTIMA de fase 3.

Quais são os planos para outros estudos?

Um estudo clínico de fase 3 chamado OPTIMA está em andamento para avaliar a segurança e a eficácia do garetosmabe em adultos com FOP. O estudo recrutará 66 adultos, e espera-se que os primeiros resultados estejam disponíveis em 2025.

Para obter mais informações sobre esse estudo, visite: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116

Os pesquisadores também planejam analisar a segurança e a eficácia do garetosmabe em crianças com FOP após o estudo OPTIMA de fase 3 em adultos.

Onde posso encontrar mais informações sobre este estudo?

Este é um resumo em linguagem simples da publicação original chamada "Garetosmabe in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial", publicado na *Nature Medicine*. Mais detalhes sobre a eficácia e a segurança descritos aqui podem ser encontrados no artigo original, incluindo um resumo aprofundado das cinco mortes. Você pode ler o artigo original gratuitamente em: 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>

Você também pode saber mais sobre o estudo LUMINA-1 em: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666

Agradecimentos

Os autores agradecem aos participantes e suas famílias pela participação neste estudo, bem como aos profissionais de saúde e pesquisadores que trataram esses participantes e tornaram este estudo possível, bem como bem como a Richa Attre, PhD, da Regeneron Pharmaceuticals, Inc., pela assistência no desenvolvimento do manuscrito.

Divulgação financeira

Maja Di Rocco: pesquisadora principal dos estudos clínicos da Regeneron Pharmaceuticals Inc. e Ipsen. Robert J. Pignolo: pesquisador do centro para os estudos clínicos da Regeneron Pharmaceuticals Inc., Ipsen e Incyte e presidente do Comitê de Estudos Clínicos do Conselho Clínico Internacional sobre FOP (ICC sobre FOP) e presidente emérito do ICC sobre FOP. Richard Keen: pesquisador principal de estudos clínicos patrocinados pela Clementia/Ipsen e pela Regeneron Pharmaceuticals Inc. e membro não remunerado do Conselho Clínico Internacional sobre FOP e do conselho consultivo do registro da Associação Internacional de Fibrodysplasia Ossificante Progressiva (IFOPA). Michelle Davis: membro não remunerado do Comitê Diretor da Aliança para Doenças Ósseas Raras. Philippe Orcel: pesquisador principal de estudos clínicos patrocinados pela Regeneron Pharmaceuticals Inc. Christian Roux: subsídios de pesquisa da Regeneron Pharmaceuticals Inc. e da Alexion. Małgorzata Szczepanek: representante da Roche. Javier Bachiller-Corral: pesquisador do estudo clínico patrocinado pela Regeneron Pharmaceuticals Inc. Angela M Cheung: subsídios para a sua instituição (University Health Network) para estudos clínicos patrocinados pela Clementia/Ipsen, Incyte e Regeneron Pharmaceuticals Inc. Kathryn M Dahir: pesquisadora principal do estudo clínico LUMINA-1 da Regeneron Pharmaceuticals Inc. Este projeto descrito foi apoiado pelo Prêmio de Ciência Clínica e Translacional (CTSA) n.º UL1 TR002243 do National Center for Advancing Translational Sciences [Centro Nacional para o Avanço das Ciências Translacionais dos EUA]. O conteúdo dele é de responsabilidade exclusiva dos autores/patrocinador e não necessariamente representa opiniões oficiais do National Center for Advancing Translational Sciences ou dos National Institutes of Health [Institutos Nacionais de Saúde dos EUA]. Mona Al Mukaddam: pesquisadora principal de estudos clínicos patrocinados pela Clementia/Ipsen, Regeneron Pharmaceuticals Inc. e Incyte e membro não remunerado do Conselho Clínico Internacional sobre FOP e do conselho consultivo do registro da 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: funcionários e acionistas da Regeneron Pharmaceuticals, Inc. E Marelise W Eekhoff: subsídios/financiamento de pesquisa de FOP da Fundação Holandesa de Pacientes com FOP, IFOPA, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., UE-IMI (AZ) e Clementia/Ipsen; participações não remuneradas no Conselho Clínico Internacional sobre FOP, conselho consultivo do registro da IFOPA, Sociedade Holandesa de Endocrinologia (NVE) BoNe; representante do Amsterdam Bone Center e Rare Bone Expert Center, pesquisadores europeus de FOP; membro da ERN BOND e de um comitê da Sociedade Americana de Pesquisa Óssea e Mineral (ASBMR); e pesquisadora principal clínica líder do estudo clínico LUMINA-1 da Regeneron Pharmaceuticals Inc. Frederick S Kaplan: pesquisador principal global dos estudos clínicos LUMINA-1 da Regeneron Pharmaceuticals Inc. e MOVE da Clementia/Ipsen.

Divulgação de interesses concorrentes

Frederick S. Kaplan: Membro fundador e ex-presidente do Conselho Clínico Internacional sobre FOP; membro do Conselho Consultivo Médico do Registro Global da IFOPA. Os autores não têm outros interesses concorrentes ou afiliações relevantes com qualquer organização ou entidade com o assunto ou materiais discutidos no manuscrito, além daqueles divulgados.

Divulgação por escrito

O apoio na redação médica sob orientação dos autores foi oferecido por Kerren Davenport, BSc, da Prime (Knutsford, Reino Unido) conforme as diretrizes de Boas práticas de publicação <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460> e financiado pela Regeneron Pharmaceuticals, Inc. TransPerfect declara que essa é uma tradução verdadeira e precisa do material original.