

Efectos de garetosmab en personas con fibrodisplasia osificante progresiva: resumen en lenguaje sencillo del estudio 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}

¹Department of Pediatrics, Unit of Rare Diseases, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Génova (Italia); ²Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN (Estados Unidos); ³Centre for Metabolic Bone Disease Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Londres (Reino Unido); ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY (Estados Unidos); ⁵International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association, North Kansas City, MO (Estados Unidos); ⁶Department of Rheumatology-DMU Locomotion, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, París (Francia); ⁷INSERM Université Paris Cité, París (Francia); ⁸Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, París (Francia); ⁹Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszów University, Rzeszów University, Rzeszów, Podkarpackie (Polonia); ¹⁰Department of Rheumatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (España) ¹¹University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON (Canadá); ¹²Vanderbilt University Medical Center, Program for Metabolic Bone Disorders, Nashville, TN (Estados Unidos); ¹³Departments of Orthopaedics, Medicine and the Center for Research in FOP & Related Disorders, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA (Estados Unidos); 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 (Países Bajos); *coúltimos autores

Primer borrador enviado: 5 de diciembre de 2023; Aceptado para publicación: 11 de marzo de 2024; Publicado online: 11 de abril de 2024

Resumen

¿De qué trata este resumen?

Este es un resumen en lenguaje sencillo de un estudio de investigación clínica llamado LUMINA-1. En este estudio se investigó un medicamento llamado garetosmab en adultos con fibrodisplasia osificante progresiva o FOP. La FOP es una enfermedad muy rara que provoca la formación de hueso nuevo en lugares en los que normalmente no se desarrolla (también se conoce como “osificación heterotópica”). En la FOP, cuando el hueso se forma en zonas en las que no debe, da lugar a hueso heterotópico maduro. La acumulación de hueso nuevo dificulta que las personas con FOP se muevan, lo que significa que a menudo requieren el uso de silla de ruedas u otra ayuda a la movilidad. Las personas con FOP que participaron en el estudio estaban experimentando formación de hueso en zonas en las que no debía formarse hueso nuevo, brotes (episodios de hinchazón localizada, dolor y/o calor) y empeoramiento del movimiento articular.

¿Cuáles fueron los resultados?

A las personas con FOP se les administró garetosmab o placebo cada 4 semanas en forma de infusión de líquido a través de una vena durante 28 semanas. Después de 28 semanas, las personas que recibieron el placebo cambiaron a garetosmab y recibieron tratamiento durante 28 semanas. Esta parte se conocía como la parte abierta del ensayo, en la que todas las personas recibieron tratamiento con garetosmab. El tratamiento con garetosmab no cambió el hueso heterotópico maduro en personas con FOP, pero impidió que se formaran nuevas lesiones óseas en zonas en las que no deberían hacerlo. El tratamiento con garetosmab también redujo el número de brotes. Durante el ensayo, los **efectos secundarios** frecuentes fueron hemorragias nasales, pérdida de las cejas o las pestañas e infecciones de la piel y de tejidos blandos. Cinco personas murieron durante la parte abierta del ensayo, en la que todas ellas estaban en tratamiento con garetosmab. Sus muertes parecían ser coherentes con las causas conocidas de muerte y la esperanza de vida de las personas con FOP que tenían una edad y gravedad de la enfermedad similares. No se observó un patrón claro que relacionara las muertes con el funcionamiento de garetosmab. No obstante, no se pudo descartar una relación causal entre las muertes y garetosmab.

¿Qué significan los resultados del estudio?

El estudio LUMINA-1 reveló que, en las personas con FOP, el garetosmab impidió que se desarrollara hueso heterotópico nuevo en zonas en las que no debía desarrollarse y también redujo los brotes. Esto demuestra que el garetosmab puede ser un tratamiento útil para las personas con FOP. Se necesitan más pruebas para comprender mejor los beneficios y riesgos de garetosmab.

Cómo pronunciar (haga doble clic para reproducir el sonido)...

- **Fibrodisplasia osificante progresiva:**
fi-bro-dis-pla-si-a o-si-fi-can-te pro-gre-si-va
- **Garetosmab:** ga-re-tos-mab
- **Hueso heterotópico:** hue-so he-te-ro-TÓ-pi-co

Efecto secundario: Un efecto secundario es un efecto de un medicamento o tratamiento que no forma parte de su efecto deseado o previsto.



Taylor & Francis

¿Qué es un placebo?

Un placebo tiene el mismo aspecto que el tratamiento del estudio y se administra del mismo modo; sin embargo, a diferencia del tratamiento del estudio, no es un fármaco activo. En los estudios clínicos se utiliza un placebo para comparar entre las personas tratadas con el tratamiento activo (el fármaco en investigación que se está estudiando) y las personas tratadas con placebo. Los estudios clínicos que incluyen placebo se denominan a menudo “controlados con placebo”.

¿Quién es el promotor de este estudio?

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. **es el promotor** del estudio.

Promotor: Un promotor es una empresa u organización que supervisa y paga un estudio de investigación clínica. El promotor también recopila y analiza la información generada durante el estudio.

¿Dónde puedo encontrar el artículo original en el que se basa este resumen?

El título del artículo original es “Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial” (Garetosmab en la fibrodysplasia osificante progresiva: ensayo de fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) y se ha publicado en la revista científica *Nature Medicine*. En el artículo original se puede encontrar más información sobre la eficacia y la seguridad que se describen aquí, incluido un resumen detallado de las cinco muertes. Puede leerse de forma gratuita en: 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 quién ve dirigido este artículo?

Este artículo puede ser útil para personas que tienen FOP, sus familiares, amigos y cuidadores, así como para profesionales sanitarios que tratan a personas con FOP o que quieren saber más sobre la enfermedad y los posibles tratamientos.

¿Cuál es la enfermedad que se está estudiando?

La FOP es una enfermedad genética muy rara causada por cambios en una parte del ADN que contiene un gen llamado *ACVR1*.

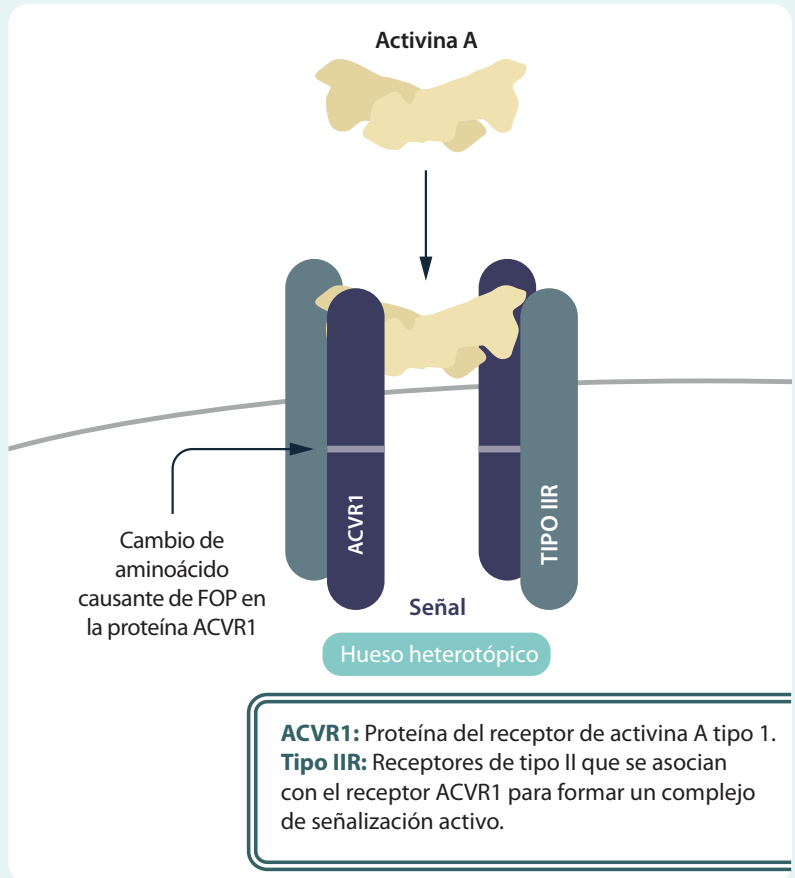


El gen *ACVR1* codifica una proteína llamada receptor de activina A tipo 1, que participa en muchos procesos, incluido el desarrollo de hueso. La causa de la FOP es una mutación (o cambio) espontánea en el gen *ACVR1* que altera un único aminoácido, una unidad básica de la proteína *ACVR1*. La alteración más frecuente cambia el aminoácido arginina por el aminoácido histidina en el aminoácido (unidad básica) en posición 206 de la proteína. Este único cambio de aminoácido provoca que la proteína *ACVR1* se vuelva sensible a la activina A. La proteína *ACVR1* es un receptor al que se une la proteína activina A.

En las personas que no tienen FOP, la activina A deja de enviar señales desde el receptor *ACVR1* y evita la formación de hueso adicional. Sin embargo, en las personas con FOP, la activina A activa el receptor *ACVR1*, lo que da lugar a hueso heterotópico nuevo (hueso que se forma en lugares donde no debería hacerlo).

Las personas con FOP que tienen la mutación que cambia el aminoácido arginina por el aminoácido histidina en la posición 206 se describen como personas con "FOP clásica".

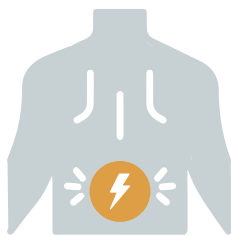
Los cambios en el gen *ACVR1* suelen ser nuevos e impredecibles, pero un pequeño número de personas con FOP heredan el gen defectuoso de un progenitor afectado.



Imágenes reimpresas con permiso de www.ifopa.org/what_is_fop

En la FOP, los tejidos blandos (como el músculo esquelético) y el tejido conjuntivo (como tendones y ligamentos) son reemplazados gradualmente por hueso fuera del esqueleto normal.

Este proceso se conoce como osificación heterotópica. Dependiendo de dónde se forme este hueso, las personas con FOP pueden tener dificultades para moverse. A medida que la enfermedad empeora, el movimiento se vuelve más limitado y a las personas con FOP les puede resultar difícil hablar, comer y respirar. El aumento de la discapacidad a lo largo del tiempo puede provocar la muerte prematura.



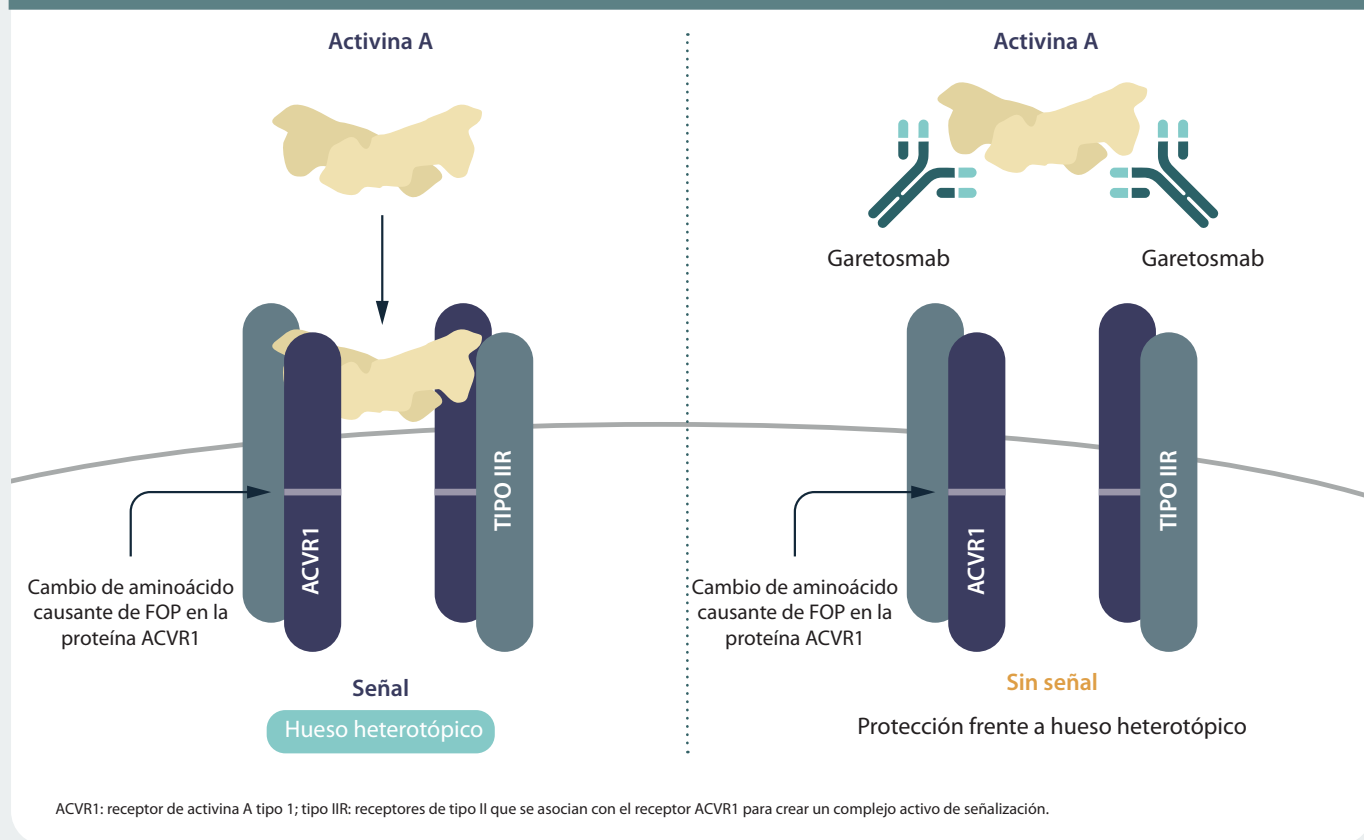
Las personas con FOP también pueden sufrir brotes, que son inflamaciones dolorosas de los tejidos blandos.

Los médicos y los científicos aún no tienen claro si los brotes y la osificación heterotópica están relacionados en la FOP y cómo lo están. Actualmente, no existe cura para la FOP, pero se están estudiando nuevos medicamentos para ayudar a detener y reducir la formación de hueso nuevo en lugares en los que no debería. Recientemente, palovaroteno ha sido autorizado por la US Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para el tratamiento de la FOP en mujeres a partir de 8 años de edad y en hombres a partir de 10 años de edad. Palovaroteno fue autorizado recientemente en Australia y Canadá, con autorización provisional en Emiratos Árabes Unidos.

¿Qué es el garetosmab?

Garetosmab es un tipo de medicamento llamado anticuerpo monoclonal. Se une a la activina A e impide que active el receptor ACVR1 defectuoso. Esto interrumpe la señalización del receptor ACVR1 defectuoso y la producción de hueso heterotópico nuevo. Garetosmab se está estudiando en personas con FOP porque otros estudios han demostrado que detiene la formación de hueso heterotópico nuevo en ratones con FOP.

Imagen simplificada del modo de acción de garetosmab.



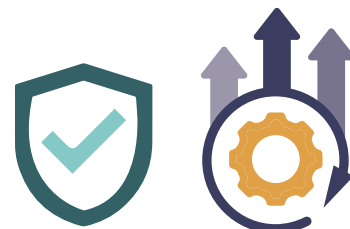
¿Qué es un anticuerpo monoclonal?

Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen una proteína u otra molécula específica. Son como los anticuerpos que produce el organismo de forma natural. Ayudan al sistema inmunitario a reconocer sustancias extrañas que causan enfermedades y a eliminar de la circulación estas sustancias extrañas o marcarlas para su destrucción. Los anticuerpos monoclonales pueden desarrollarse para reconocer proteínas específicas del organismo y se utilizan mucho en medicamentos para tratar una serie de enfermedades como cánceres, alergias, afecciones autoinmunitarias, infecciones y otras enfermedades.



¿En qué consiste el estudio LUMINA-1?

LUMINA-1 fue un estudio de fase II diseñado para evaluar si el garetosmab causaba efectos secundarios en personas con FOP y si ayudaba a las personas con FOP a prevenir el desarrollo de hueso en zonas en las que normalmente no se forma.



¿Qué es un estudio de fase II?

Antes de que un tratamiento sea aprobado para su uso en personas, debe someterse a una serie de pruebas. Las pruebas en humanos se realizan en ensayos clínicos de fase I, II y III.



Estudio de fase I

Antes de estudiar un tratamiento en un estudio de fase II, se estudia en un estudio de fase I. Los estudios de fase I suelen evaluar la seguridad de un tratamiento en un pequeño número de personas sanas.



Estudio de fase II

A continuación, el tratamiento se estudia en un estudio de fase II. Aquí es donde se administra el tratamiento a personas con la enfermedad específica que se pretende tratar para ver cómo funciona, si hay efectos secundarios y, a veces, qué dosis utilizar.




Estudio de fase III

Si los investigadores están satisfechos con los resultados observados en el estudio de fase II, el tratamiento se investigará en un estudio de fase III. Un estudio de fase III suele incluir a más personas con una enfermedad específica que un estudio de fase II y también se realizan pruebas adicionales de su seguridad y eficacia.

¿Quién participó en el estudio LUMINA-1?

En el estudio LUMINA-1 se incluyó a **44 hombres y mujeres de 18 a 49 años** con antecedentes de actividad de la FOP.

57 % eran mujeres  **43 %** eran hombres

 La media de edad era de 28 años

19 El tiempo medio transcurrido desde que se les diagnosticó FOP era de 19 años

96 % tenían FOP clásica

89 % eran de raza blanca

89 % tuvieron un brote en el último año

 **100 %** tenían osificación heterotrópica activa

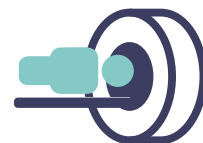
La actividad de la FOP se definió como:



Dolor, hinchazón, rigidez y otros signos y síntomas asociados con los brotes



Empeoramiento de la función articular



Progresión del hueso heterotópico (ya sea un aumento del número de sitios afectados o un aumento del tamaño del hueso en un lugar en el que el hueso no crece normalmente), medido mediante exploraciones de cuerpo entero.

¿Cuándo y dónde se realizó el estudio LUMINA-1?

El estudio LUMINA-1 se realizó entre febrero de 2018 y septiembre de 2021. Se llevó a cabo en 11 hospitales diferentes de ocho países de Norteamérica (EE. UU. y Canadá) y Europa (Francia, Italia, Países Bajos, Polonia, España y Reino Unido).

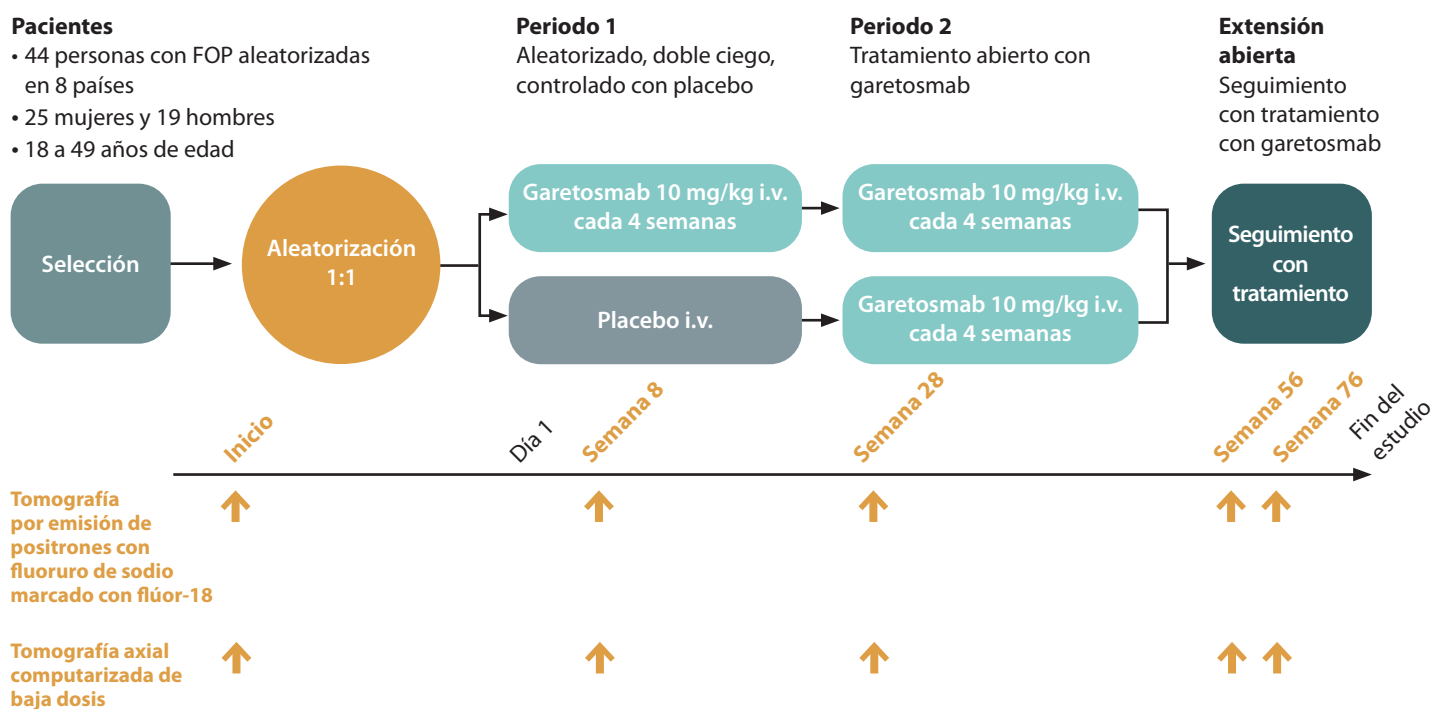
¿Qué ocurrió en el estudio LUMINA-1?

Las personas con FOP que participaron en el estudio LUMINA-1 fueron asignadas aleatoriamente para recibir tratamiento con garetosmab a una dosis de 10 mg/kg o placebo. El tratamiento se administró en una vena (por vía intravenosa, también llamado i.v.) cada 4 semanas durante un total de 28 semanas. Esto se conoce como "periodo 1".

En el periodo 2, las personas con FOP que recibieron placebo en el periodo 1 cambiaron de grupo para recibir tratamiento con garetosmab durante 28 semanas. Las personas que ya estaban recibiendo tratamiento con garetosmab siguieron tomando garetosmab durante otras 28 semanas. A todas las personas con FOP se les realizó un seguimiento durante al menos otras 20 semanas mientras seguían recibiendo garetosmab (esta fue la última parte del estudio, el periodo 3).

Pacientes

- 44 personas con FOP aleatorizadas en 8 países
- 25 mujeres y 19 hombres
- 18 a 49 años de edad



Modificado a partir 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 principales del estudio:

- Evaluar la actividad total de las lesiones óseas heterotópicas en el periodo 1 mediante tomografía por emisión de positrones (PET)
- Evaluar el número de lesiones óseas heterotópicas nuevas mediante tomografía axial computarizada (TAC) en pacientes que pasan de placebo a garetosmab en el periodo 2

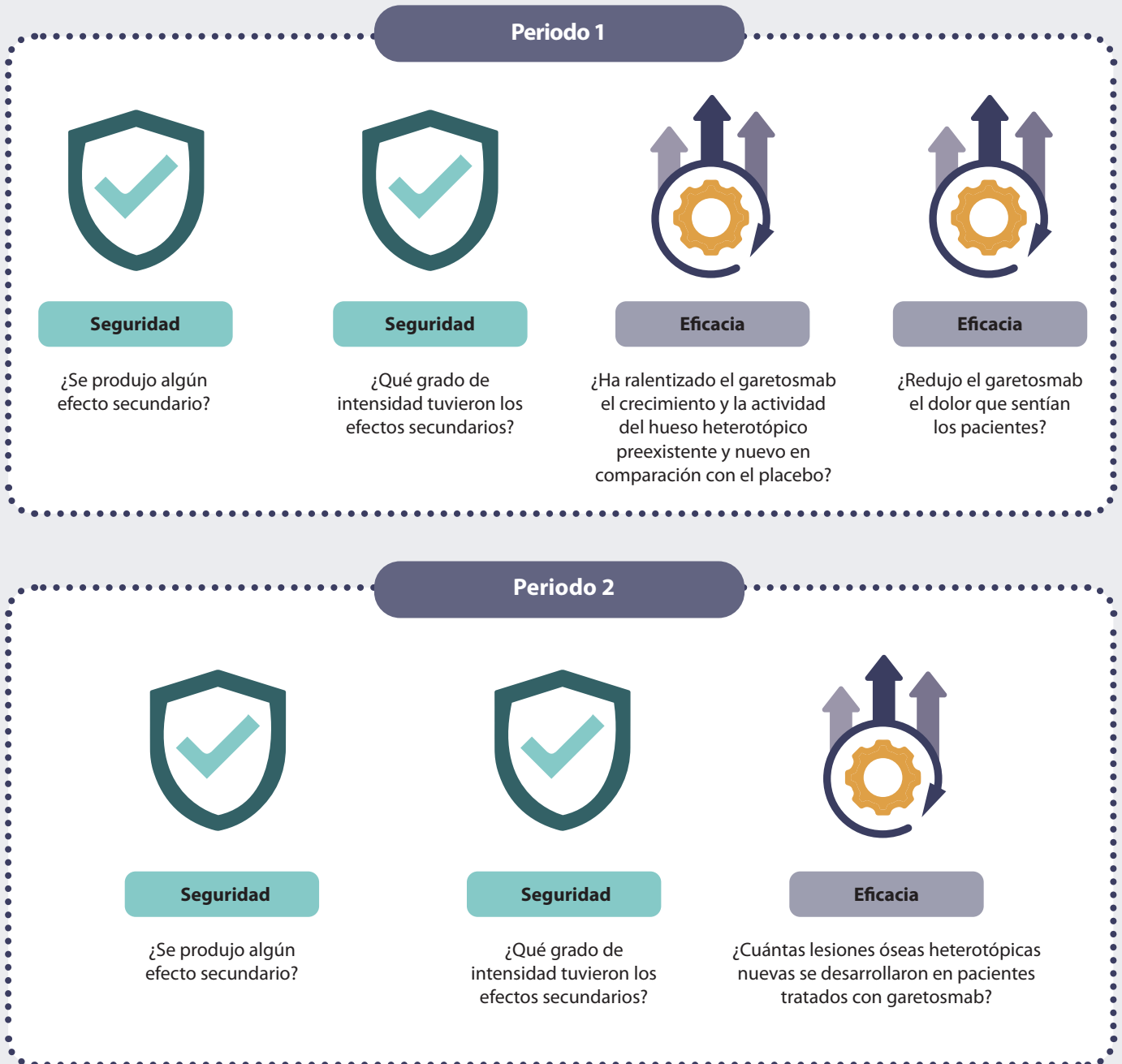
Durante el periodo 1, ninguno de los médicos sabía si una persona con FOP estaba recibiendo tratamiento con placebo o con garetosmab, y tampoco lo sabían las personas que participaban en el estudio. Esto ayudó a que el estudio fuera imparcial. Los estudios que utilizan este tipo de método se denominan a menudo "doble ciego".

Al inicio del estudio, cada persona con FOP se sometió a una exploración de cuerpo entero para buscar hueso heterotópico preexistente. También se utilizaron exploraciones TEP y TAC durante todo el estudio para identificar cualquier hueso heterotópico nuevo y medir los cambios en el tamaño del hueso heterotópico nuevo o preexistente. En las exploraciones también se midió la actividad ósea heterotópica, que está relacionada con la rapidez con la que crece y se solidifica el hueso heterotópico.

¿Qué se evaluó en el estudio LUMINA-1?

En el estudio LUMINA-1 se examinó la seguridad y la eficacia del tratamiento con garetosmab en personas con FOP.

Estas evaluaciones (seguridad y eficacia) se denominaron “criterios de valoración principales”. Un criterio de valoración es un resultado de un ensayo clínico que se analiza estadísticamente para ayudar a determinar la seguridad y eficacia del nuevo tratamiento que se está estudiando. Algunas de las evaluaciones principales en el estudio LUMINA-1 fueron:



¿Cuáles fueron los resultados generales de seguridad del estudio LUMINA-1?

En el periodo 1

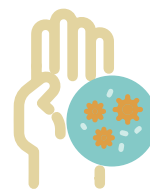
En el periodo 1, todas las personas con FOP experimentaron un efecto secundario, pero hubo más efectos secundarios en las tratadas con garetosmab que en las tratadas con placebo. Los efectos secundarios más frecuentes experimentados por las personas con FOP tratadas con garetosmab en comparación con las tratadas con placebo fueron:



Hemorragias nasales
(10 personas, o el 50 %, frente a 4 personas, o el 17 %)



Pérdida de las cejas y las pestañas
(6 personas, o el 30 %, frente a ninguna persona, o el 0 %)

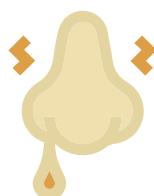


Infecciones de la piel o tejidos blandos
(12 personas, o el 60 % frente a 3 personas, o el 13 %)

Cuatro personas (20 %) tratadas con garetosmab tuvieron efectos secundarios graves, en comparación con dos personas (8 %) tratadas con placebo. Un efecto secundario grave es aquel que podría requerir hospitalización, causar discapacidad o tener como consecuencia la muerte.

En el periodo 2

En el periodo 2 y en la extensión abierta continuada (periodo 3), todas las personas con FOP experimentaron un efecto secundario. Los efectos secundarios fueron similares a los observados en el periodo 1, y fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada:



Hemorragias nasales
(35 %)



Pérdida de cejas y pestañas (47 %)

Se produjeron cinco muertes durante el periodo 2 y el periodo 3 del estudio, la parte abierta del ensayo en la que todas las personas con FOP recibieron garetosmab.

- Cuatro de las cinco muertes se produjeron en personas que tenían FOP avanzada cuando se incorporaron al estudio.
- La causa de la muerte en la quinta persona fue una caída que provocó traumatismo craneoencefálico. Esta persona tenía discapacidad motora grave cuando se incorporó al estudio.
- Otras causas de muerte entre las personas con enfermedad avanzada fueron:
 - ictus con hemorragia en una persona con presión arterial mal controlada;
 - obstrucción (bloqueo) intestinal mortal en una persona con un episodio previo de obstrucción intestinal;
 - rotura traumática del bazo y parada cardíaca debido a una caída;
 - muerte cardíaca súbita en una persona con hallazgos en pulmón que mostraron aspiración crónica (respiración de saliva o contenido bucal causante de inflamación de los pulmones).
- Las cinco muertes se produjeron después de 8-16 dosis de garetosmab. El número de muertes es alto para un estudio pequeño.
- Los investigadores del estudio notificaron las muertes como no relacionadas con garetosmab.
- No se observó un patrón claro que vinculara las muertes con el funcionamiento de garetosmab y parecían ser coherentes con las causas conocidas de muerte y esperanza de vida de las personas con FOP de edad y gravedad de la enfermedad similares.

Garetosmab se está evaluando en otro estudio (OPTIMA) para seguir evaluando sus riesgos y beneficios en adultos con FOP. Los resúmenes de casos detallados de cada muerte se pueden encontrar en la "Tabla 1 Datos ampliados" del manuscrito original.

¿Cuáles fueron los resultados generales de efectividad del estudio LUMINA-1?

Periodo 1

43 de 44

Las personas con FOP que comenzaron el periodo 1 completaron las 28 semanas de tratamiento.



Una persona se retiró del estudio debido a fiebre leve después de episodios repetidos de infección pulmonar y tos con sangre.

20 ↔ 24

Veinte personas con FOP recibieron tratamiento con garetosmab y 24 recibieron tratamiento con placebo.

Al final del periodo 1



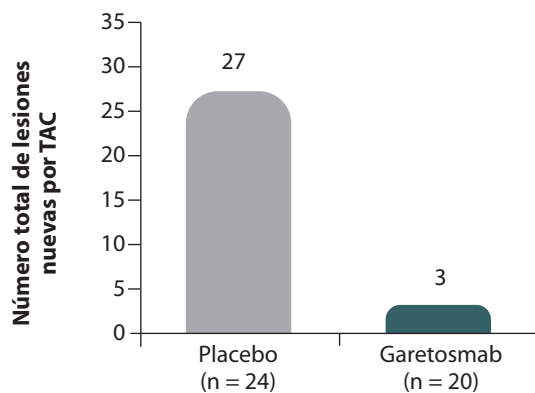
Garetosmab redujo la actividad del hueso heterotópico (preexistente y nuevo), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo.



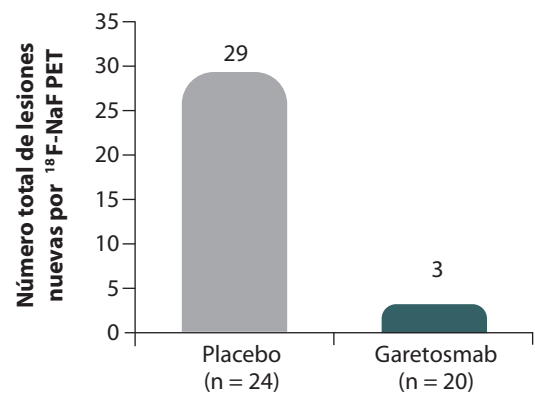
Las personas con FOP tratadas con garetosmab presentaron un menor aumento en el crecimiento de todo el hueso heterotópico en comparación con las personas tratadas con placebo (7 % con garetosmab frente al 32 % con placebo, una diferencia del 25 %).

Sin embargo, cuando los investigadores examinaron solo el hueso heterotópico nuevo, observaron que las personas con FOP que recibieron tratamiento con garetosmab tenían menos lesiones óseas heterotópicas nuevas en comparación con las tratadas con placebo. Se identificaron tres lesiones óseas heterotópicas nuevas en 20 personas tratadas con garetosmab en comparación con 27 o 29 lesiones identificadas en 24 personas tratadas con placebo, dependiendo del método de exploración por imagen de cuerpo entero utilizado.

Número de lesiones nuevas por TAC en el periodo 1



Número de lesiones nuevas por PET en el periodo 1

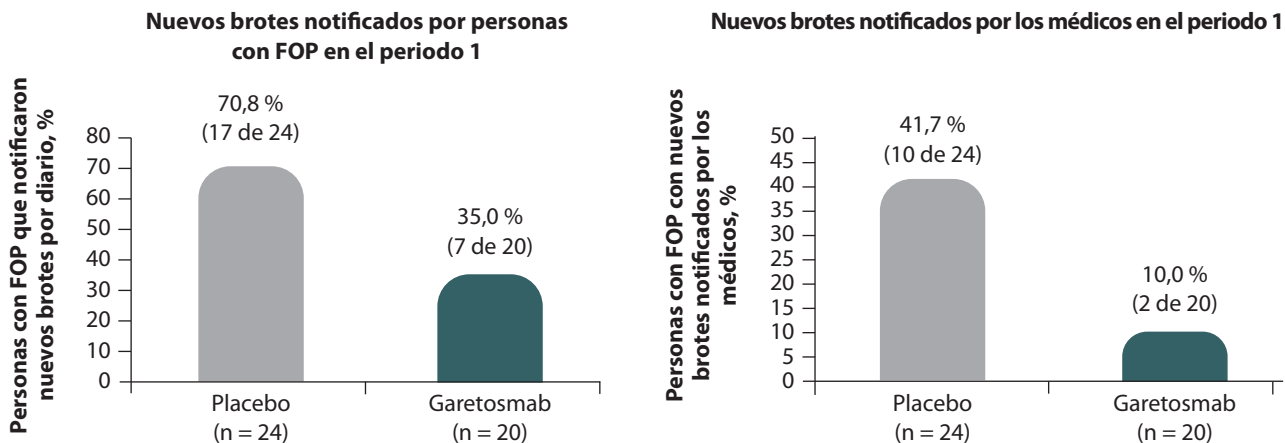


n= número de participantes

Menos personas con FOP tratadas con garetosmab desarrollaron nuevas lesiones óseas heterotópicas en comparación con las que recibieron placebo. El 15 % de las personas con FOP tratadas con garetosmab desarrollaron lesiones nuevas, en comparación con el 46 % de las tratadas con placebo, independientemente del método de obtención de imágenes que se utilizó.

Modificado a partir 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>

Además, el número de personas con FOP con brotes, según lo notificado por las personas con FOP y los médicos, también fue mucho menor en las personas que recibieron tratamiento con garetosmab que en las que recibieron tratamiento con placebo (el 35 % para garetosmab frente al 71 % para placebo según lo notificado por los participantes y el 10 % para garetosmab frente al 42 % para placebo según lo notificado por los médicos).



Modificado a partir 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>

Periodo 2

42 de las 43

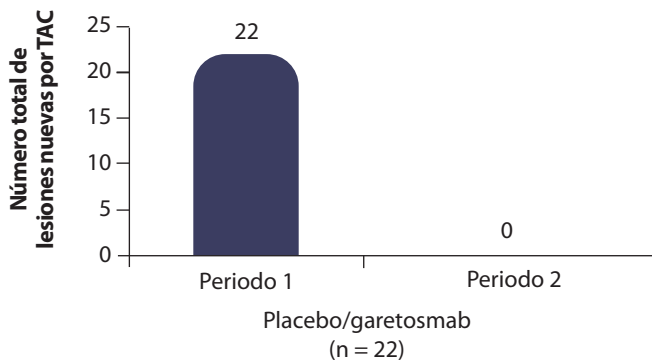
Cuarenta y dos de las 43 personas con FOP que comenzaron el periodo 2 completaron las siguientes 28 semanas de tratamiento. Una persona murió durante el periodo 2.

22 

Todas las personas con FOP recibieron garetosmab en el periodo 2. Los resultados del periodo 2 descritos aquí incluyen a las 18 personas que recibieron garetosmab en el periodo 1 y a las 22 personas que recibieron placebo en el periodo 1.

Las personas que cambiaron de placebo al tratamiento con garetosmab en el periodo 2 no desarrollaron lesiones óseas heterotópicas nuevas cuando se midieron mediante una TAC de cuerpo entero, que funciona de forma similar a una radiografía. Estas mismas personas habían desarrollado 22 lesiones óseas heterotópicas nuevas en el periodo 1.

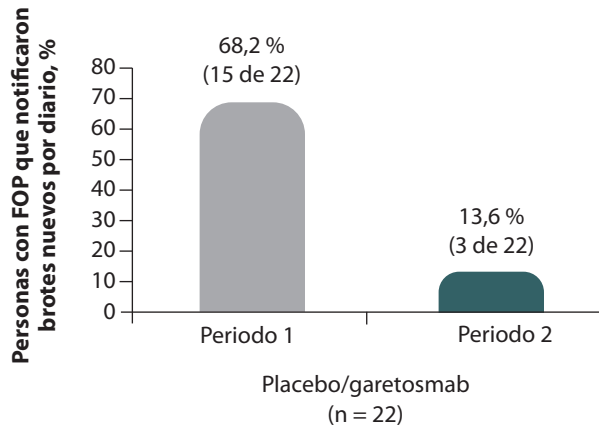
Número de lesiones nuevas por TAC durante el periodo 1 y el periodo 2 para las personas que cambiaron de placebo al tratamiento con garetosmab durante el periodo 2



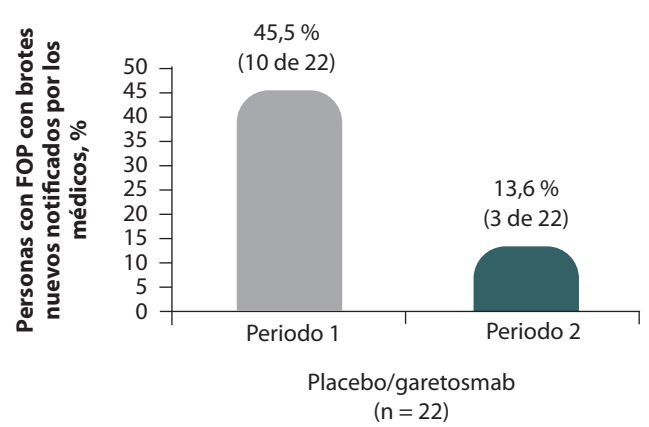
Modificado a partir de Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

En el caso de las personas que cambiaron de placebo a garetosmab, el número de personas con brotes nuevos fue menor en el periodo 2 que en el periodo 1, cuando lo notificaron tanto personas con FOP como médicos.

Brotos nuevos notificados por personas con FOP durante el periodo 1 y el periodo 2 en participantes que cambiaron de placebo al tratamiento con garetosmab en el periodo 2



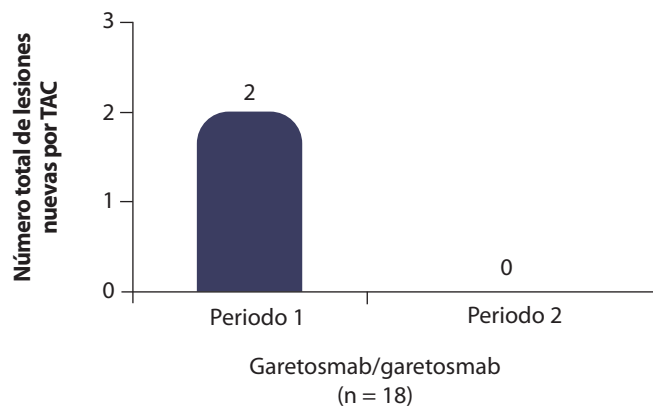
Brotos nuevos notificados por los médicos durante el periodo 1 y el periodo 2 en personas con FOP que cambiaron de placebo al tratamiento con garetosmab en el periodo 2



Modificado a partir 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>

Dieciocho personas recibieron tratamiento con garetosmab en los periodos 1 y 2. En estas personas, se observaron dos lesiones óseas heterotópicas nuevas en el periodo 1 pero ninguna en el periodo 2, cuando se midieron mediante TAC.

Número total de lesiones nuevas por TAC durante el periodo 1 y el periodo 2 para personas con FOP que recibieron tratamiento con garetosmab durante el periodo 1 y el periodo 2



Modificado a partir 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>

¿Qué significan los resultados de este estudio?

En el periodo 1

Garetosmab redujo la cantidad total de crecimiento de hueso heterotópico y actividad de las lesiones, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo.



Sin embargo, las personas con FOP tratadas con garetosmab presentaron muchas menos lesiones óseas heterotópicas nuevas y brotes.

En el periodo 2

Las personas con FOP que cambiaron de placebo a garetosmab no presentaron nuevas lesiones óseas heterotópicas según se determinó mediante TAC. Este resultado fue estadísticamente significativo.



En general, el tratamiento con garetosmab mostró grandes reducciones en la cantidad de formación de hueso heterotópico nuevo y también reducciones en el número de brotes en personas con FOP.



Se produjeron cinco muertes en la parte abierta del ensayo (periodo 2 y periodo 3), en la que todas las personas con FOP recibieron garetosmab. No se observó un patrón claro que vinculara las muertes con el funcionamiento de garetosmab; sin embargo, el número de muertes fue alto para un estudio pequeño.



Garetosmab puede proporcionar una opción de tratamiento para esta enfermedad extremadamente rara y potencialmente mortal.

Sus riesgos y beneficios se están estudiando con mayor profundidad en adultos con FOP en el estudio de fase III OPTIMA.

¿Cuáles son los planes para futuros estudios?

Se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III llamado OPTIMA para analizar la seguridad y la eficacia de garetosmab en adultos con FOP. El estudio reclutará a 66 adultos y se espera que los primeros resultados estén disponibles en 2025.

Para obtener más información sobre este ensayo, visite: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116

Los investigadores también planean analizar la seguridad y la eficacia de garetosmab en niños con FOP después del estudio de fase III OPTIMA en adultos.

¿Dónde puedo encontrar más información sobre este estudio?

Este es un resumen en lenguaje sencillo del artículo original de título "Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial" (Garetosmab en la fibrodysplasia osificante progresiva: ensayo de fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo), publicado en *Nature Medicine*. En el artículo original se puede encontrar más información sobre la eficacia y la seguridad que se describen aquí, incluido un resumen detallado de las cinco muertes. Puede leer el artículo original de forma gratuita en: 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>

También puede encontrar más información sobre el estudio LUMINA-1 en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666

Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes y a sus familias su participación en este estudio, así como a los profesionales sanitarios e investigadores que trataron a estos pacientes e hicieron posible este estudio, así como a Richa Attre, PhD, de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. por su ayuda con el desarrollo del manuscrito.

Declaración financiera

Maja Di Rocco: Investigadora principal de los ensayos clínicos de Regeneron Pharmaceuticals Inc. e Ipsen. Robert J Pignolo: Investigador del centro para los ensayos clínicos de Regeneron Pharmaceuticals Inc., Ipsen e Incyte; presidente del Consejo Clínico Internacional sobre FOP (ICC sobre FOP) y presidente emérito del ICC sobre FOP. Richard Keen: Investigador principal de ensayos clínicos patrocinados por Clementia/Ipsen y Regeneron Pharmaceuticals Inc; miembro no remunerado del Consejo Clínico Internacional sobre FOP y del comité asesor del registro de la IFOPA. Michelle Davis: Miembro no remunerado del Comité Directivo de la Rare Bone Disease Alliance (Alianza de Enfermedades Raras Óseas). Philippe Orcel: Investigador principal de los ensayos clínicos patrocinados por Regeneron Pharmaceuticals Inc. Christian Roux: Subvenciones para investigación de Regeneron Pharmaceuticals Inc. y Alexion. Małgorzata Szczepanek: Conferenciante para Roche. Javier Bachiller-Corral: Investigador principal del ensayo clínico patrocinado por Regeneron Pharmaceuticals Inc. Angela M Cheung: Subvenciones a su institución (University Health Network) para ensayos clínicos patrocinados por Clementia/Ipsen, Incyte y Regeneron Pharmaceuticals Inc. Kathryn M Dahir: Investigadora principal del ensayo LUMINA-1 de Regeneron Pharmaceuticals Inc. El proyecto descrito fue respaldado por el premio CTSa n.º UL1 TR002243 del National Center for Advancing Translational Sciences (Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales). Su contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y el promotor y no representa necesariamente opiniones oficiales del National Center for Advancing Translational Sciences o de los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud). Mona Al Mukaddam: Investigadora principal de ensayos clínicos patrocinados por Clementia/Ipsen, Regeneron Pharmaceuticals Inc. e Incyte; miembro no remunerado del Consejo Clínico Internacional sobre FOP y del comité asesor del registro de la 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: Empleados y accionistas de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. E Marelise W Eekhoff: Subvenciones y financiación para la investigación de la FOP de la Fundación Holandesa de Pacientes con FOP, IFOPA Regeneron Pharmaceuticals Inc. EU-IMI (AZ) y Clementia/Ipsen; membresías no remuneradas en juntas directivas del Consejo Clínico Internacional sobre FOP, consejo asesor de registro de la IFOPA, Sociedad Holandesa de Endocrinología (NVE) BoNe; representante del Amsterdam Bone Center y del Rare Bone Expert Center, Investigadores Europeos de la FOP; miembro de ERN BOND y de un comité de ASBMR; e investigadora clínica principal líder del ensayo LUMINA-1 de Regeneron Pharmaceuticals Inc. Frederick S Kaplan: Investigador principal global del ensayo LUMINA-1 de Regeneron Pharmaceuticals Inc. y del ensayo MOVE de Clementia/Ipsen.

Declaración de conflicto de intereses

Frederick S Kaplan: miembro fundador y ex presidente del Consejo Clínico Internacional sobre la FOP; miembro del Consejo Asesor Médico del Registro Global de la IFOPA. Los autores no tienen otros conflictos de intereses ni afiliaciones relevantes con ninguna organización o entidad con el tema o los materiales tratados en el manuscrito aparte de los declarados.

Declaración sobre la redacción

Kerren Davenport, BSc, de Prime (Knutsford, Reino Unido) proporcionó apoyo en la redacción médica bajo la dirección de los autores de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas de Publicación <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460> y financiado por Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Transperfect declara que esta es una traducción veraz y precisa del material original.