

Gli effetti di garetosmab nelle persone con fibrodisplasia ossificante progressiva: un riepilogo in un linguaggio semplice dello studio 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} e Frederick S Kaplan^{*13}

¹Dipartimento di Pediatria, Unità di Malattie Rare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini Genova, Italia; ²Dipartimento di Medicina, Clinica Mayo, Rochester, MN, Stati Uniti; ³Centro for Metabolic Bone Disease Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Londra, Regno Unito; ⁴Regeneron Pharmaceuticals Tarrytown NY Stati Uniti; ⁵International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association, North Kansas City OM, Stati Uniti; ⁶Dipartimento di Reumatologia-DMU Locomotion, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Parigi, Francia; ⁷INSERM Université Paris Cité, Parigi, Francia; ⁸Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Cochin, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Parigi, Francia; ⁹Istituto di Scienze Mediche, Medical College of Rzeszów University, Università Rzeszów, Rzeszów Póðarfja, Polonia; ¹⁰Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Universitario Ramón y Cajal, Madrid Spagna; ¹¹University Health Network, Università di Toronto, Toronto ON, Canada; ¹²Vanderbilt University Medical Center, Programma per le malattie ossee metaboliche, Nashville TN, Stati Uniti; ¹³Dipartimenti di Ortopedia, Medicina e Centro per la ricerca sulla FOP e disturbi correlati, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Filadelfia, PA, Stati Uniti; ¹⁴Dipartimento di Medicina Interna, Sezione Endocrinologia e Metabolismo, Amsterdam University Medical Centers (UMC), Università di Vrije; Amsterdam UMC Expert Center in Rare Bone Disease, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam Paesi Bassi; *Ultimi co-autori
Prima bozza inviata: 5 dicembre 2023; Accettato per la pubblicazione: 11 marzo 2024; Pubblicato online: 11 aprile 2024

Riepilogo

Di cosa tratta questo riepilogo?

Si tratta di una sintesi in un linguaggio semplice di uno studio di ricerca clinica chiamato LUMINA-1. Questo studio ha esaminato un farmaco chiamato garetosmab in adulti con fibrodisplasia ossificante progressiva o FOP. La FOP è una malattia molto rara che causa la formazione di nuovo osso in luoghi in cui solitamente non si sviluppa (nota anche come ossificazione eterotopica). Nella FOP, quando l'osso si forma in aree in cui non è previsto, si trasforma in osso eterotopico maturo. L'accumulo di nuovo osso rende difficile il movimento delle persone affette da FOP, il che significa che spesso richiedono l'uso di una sedia a rotelle o di altri ausili per la mobilità. Le persone affette da FOP che hanno preso parte allo studio stavano manifestando formazione ossea in aree in cui non dovrebbe formarsi osso nuovo, riacutizzazioni (episodi di gonfiore localizzato, dolore e/o calore) e peggioramento del movimento articolare.

Quali sono stati i risultati?

Alle persone affette da FOP è stato somministrato garetosmab o placebo ogni 4 settimane mediante infusione liquida in vena per 28 settimane. Dopo 28 settimane, coloro che ricevevano il placebo sono passati a garetosmab e trattati per 28 settimane. Questa parte dello studio è nota come "in aperto". Si definisce così quando tutte le persone ricevono il trattamento con garetosmab. Il trattamento con garetosmab non ha modificato l'osso eterotopico maturo nelle persone affette da FOP, ma ha impedito la formazione di nuove lesioni ossee nelle aree in cui non dovrebbe succedere. Anche il trattamento con garetosmab ha ridotto il numero di riacutizzazioni. Durante la sperimentazione, gli **effetti collaterali** comuni sono stati epistassi, perdita di sopracciglia o ciglia e infezioni della pelle e dei tessuti molli. Cinque persone sono decedute durante la parte in aperto della sperimentazione quando tutti sono stati trattati con garetosmab. I loro decessi apparivano coerenti con le cause note di decesso e l'aspettativa di vita delle persone affette da FOP che avevano un'età e una gravità della malattia simili. Non vi era un pattern chiaro che collegasse i decessi al funzionamento di garetosmab. Tuttavia, non è stato possibile escludere una relazione causale tra decessi e garetosmab.

Cosa significano i risultati dello studio?

Lo studio LUMINA-1 ha dimostrato che, nelle persone affette da FOP, garetosmab ha impedito lo sviluppo di nuovo osso eterotopico in aree che non dovrebbe formarsi e ha ridotto anche le riacutizzazioni. Ciò dimostra che garetosmab può essere un trattamento utile per le persone affette da FOP. Sono necessari ulteriori esami per comprendere meglio i benefici e i rischi di garetosmab.

Come dire (fare doppio clic per riprodurre il suono)...

- **Fibrodisplasia ossificante progressiva:** fi-bro-dis-play-see-ah os-sif-eh-cans pro-gres-see-vah
- **Garetosmab:** ga-re-tos-mab
- **Ossso eterotopico:** os-so e-te-ro-TO-Pi-co

Effetto collaterale: Un effetto collaterale è un effetto di un farmaco o di un trattamento che non fa parte del suo desiderio o della sua destinazione.



Taylor & Francis

Che cos'è un placebo?

Un placebo ha lo stesso aspetto del trattamento dello studio e viene somministrato nello stesso modo; tuttavia, a differenza del trattamento dello studio, non è un farmaco attivo. Un placebo viene utilizzato negli studi clinici per confrontare le persone che sono state trattate con il trattamento attivo (il farmaco sperimentale oggetto di studio) con le persone che sono state trattate con placebo. Gli studi clinici che includono il placebo sono spesso chiamati 'controllati con placebo'.

Chi ha sponsorizzato il presente studio?

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. ha **sponsorizzato** lo studio.

Sponsor: Uno sponsor è una società o un'organizzazione che supervisiona e finanzia uno studio di ricerca clinica. Lo sponsor raccoglie e analizza anche le informazioni generate durante lo studio.

Dove posso trovare l'articolo originale su cui si basa questo riepilogo?

L'articolo originale si chiama "Garetosmab in fibrodiplosia ossificante progressiva: una sperimentazione di fase 2 randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo", ed è stato pubblicato sulla rivista scientifica *Nature Medicine*. Ulteriori dettagli sull'efficacia e sulla sicurezza descritte qui sono disponibili nell'articolo originale, che include un riepilogo approfondito dei cinque decessi. Può essere letto gratuitamente all'indirizzo: Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo, RJ, et al. Garetosmab in fibrodiplosia ossificante 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 chi è destinato questo articolo?

Questo articolo può essere utile per le persone affette da FOP, le loro famiglie, gli amici e gli assistenti, e per gli operatori sanitari che trattano le persone affette da FOP o che desiderano saperne di più sulla malattia e sui potenziali trattamenti.

Qual è la malattia oggetto di studio?

La FOP è una malattia genetica molto rara causata da alterazioni del nostro DNA che contiene un gene chiamato *ACVR1*.

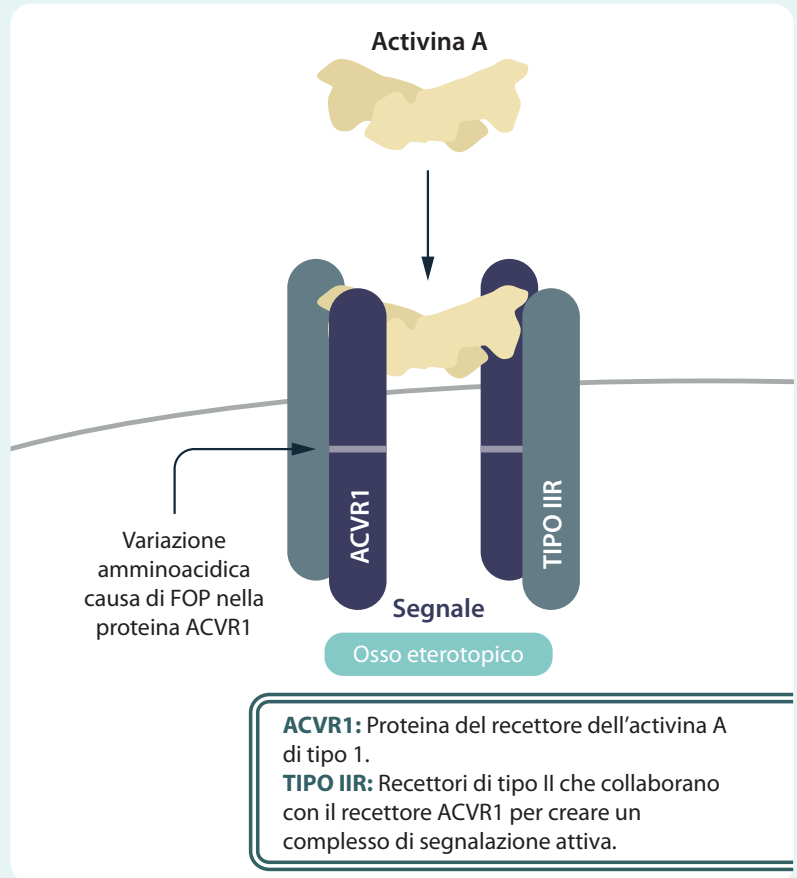


Il gene *ACVR1* codifica una proteina chiamata recettore dell'attivina A di tipo 1, che è coinvolta in molti processi, compreso lo sviluppo osseo. La FOP è causata da una mutazione spontanea, o variazione, nel gene *ACVR1* che altera un amminoacido, un elemento costitutivo della proteina *ACVR1*. Il cambiamento più comune altera l'amminoacido arginina all'amminoacido istidina in corrispondenza del 206° amminoacido (elemento costitutivo) della proteina. Questa modifica del singolo amminoacido fa sì che la proteina *ACVR1* diventi sensibile all'attivina A. La proteina *ACVR1* forma un recettore per il legame della proteina A dell'attivina.

Nelle persone senza FOP, l'attivina A interrompe la segnalazione dal recettore *ACVR1* e previene la formazione di ulteriore osso. Tuttavia, nelle persone affette da FOP, l'attivina A attiva il recettore *ACVR1* e porta a un nuovo osso eterotopico (osso che si forma in luoghi in cui non dovrebbe verificarsi).

Le persone affette da FOP che presentano la mutazione che altera l'aminoacido arginina all'aminoacido istidina alla 206a posizione sono descritte come aventi "FOP classica".

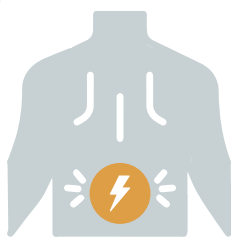
I cambiamenti al gene *ACVR1* sono solitamente nuovi e imprevedibili, ma un piccolo numero di persone con FOP eredita il gene difettoso da un genitore affetto.



Immagini ristampate con permesso da www.ifopa.org/what_is_fop

Nella FOP, i tessuti molli (come i muscoli scheletrici) e i tessuti connettivi (come i tendini e i legamenti) vengono gradualmente sostituiti dall'osso al di fuori dello scheletro normale.

Questo processo è noto come ossificazione eterotopica. A seconda del punto in cui si forma questo osso, può rendere difficile il movimento delle persone affette da FOP. Man mano che la malattia peggiora, il movimento diventa più limitato e le persone affette da FOP possono avere difficoltà a parlare, mangiare e respirare. L'aumento della disabilità nel tempo può portare al decesso precoce.



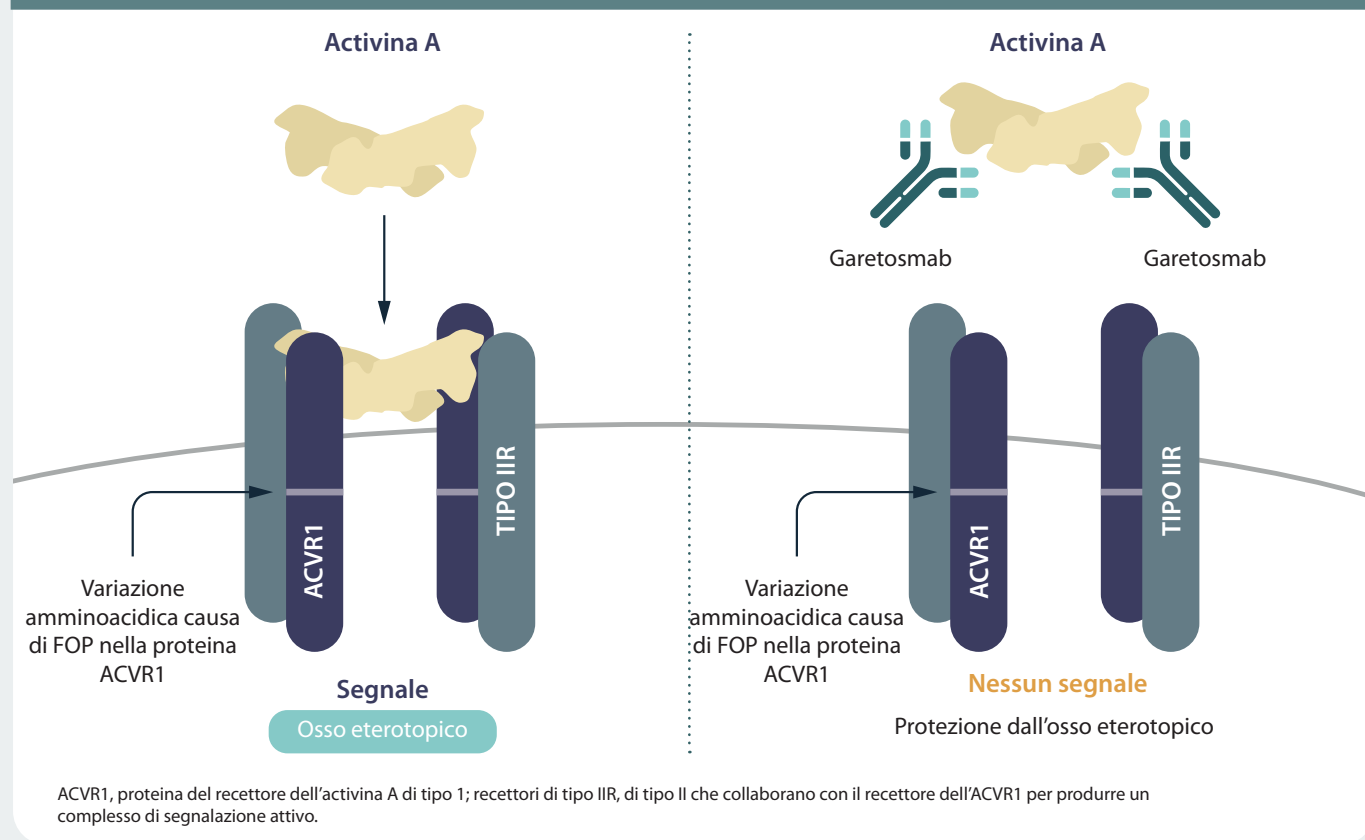
Le persone affette da FOP possono anche manifestare riacutizzazioni, che sono gonfiori dolorosi dei tessuti molli.

Non è ancora chiaro a medici e scienziati se e come le riacutizzazioni e l'ossificazione eterotopica siano collegate nella FOP. Attualmente non esiste una cura per la FOP, ma vengono studiati nuovi farmaci per aiutare a fermare e ridurre la formazione di nuovo osso in luoghi in cui non è prevista. Recentemente, palovarotene è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense per il trattamento della FOP per le donne di età pari o superiore a 8 anni e per gli uomini di età pari o superiore a 10 anni. Palovarotene è stato recentemente approvato in Australia e Canada, con l'approvazione provvisoria negli Emirati Arabi Uniti.

Che cos'è garetosmab?

Garetosmab è un tipo di farmaco chiamato anticorpo monoclonale. Si lega all'attivina A e gli impedisce di attivare il recettore ACVR1 difettoso. Ciò impedisce al recettore ACVR1 difettoso di segnalare e produrre nuovo osso eterotopico. Garetosmab è in fase di studio in persone affette da FOP perché altri studi hanno dimostrato che impedisce la formazione di nuovo osso eterotopico nei topi affetti da FOP.

Immagine semplificata della modalità d'azione di garetosmab



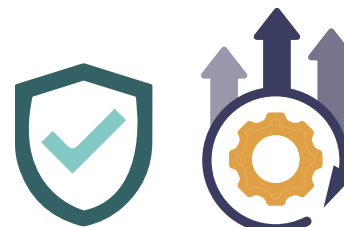
Che cos'è un anticorpo monoclonale?

Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono una specifica proteina o altra molecola. Sono simili agli anticorpi prodotti naturalmente nell'organismo. Aiutano il sistema immunitario a riconoscere i materiali estranei che causano la malattia e a liberare il materiale estraneo dalla circolazione o a contrassegnarlo per la distruzione. Gli anticorpi monoclonali possono essere sviluppati per riconoscere proteine specifiche nell'organismo e sono ampiamente utilizzati in medicina per trattare diverse malattie come tumori, allergie, patologie autoimmuni, infezioni e altre condizioni.



Che cos'è lo studio LUMINA-1?

LUMINA-1 era uno studio di fase 2, progettato per valutare se garetosmab abbia causato effetti collaterali nelle persone affette da FOP e se abbia aiutato le persone affette da FOP impedendo lo sviluppo osseo nelle aree in cui solitamente non si forma.



Che cos'è uno studio di fase 2?

Prima che un trattamento sia approvato per l'uso da parte del soggetto, deve sottoporsi a una serie di esami. I test sugli esseri umani hanno luogo in studi clinici di fase 1, 2 e 3.



Studio di fase 1

Prima che un trattamento venga studiato in uno studio di fase 2, viene studiato in uno studio di fase 1. Gli studi di fase 1 solitamente valutano la sicurezza di un trattamento in un piccolo numero di persone sane.

Studio di fase 2

Il trattamento viene quindi studiato in uno studio di fase 2. È qui che il trattamento viene somministrato alle persone con la specifica malattia che intende trattare per verificare l'efficacia, l'eventuale presenza di effetti collaterali e talvolta la dose da utilizzare.

Studio di fase 3

Se i ricercatori sono soddisfatti dei risultati osservati nello studio di fase 2, il trattamento sarà studiato in uno studio di fase 3. Uno studio di fase 3 di solito include più persone con una malattia specifica rispetto a uno studio di fase 2 e valuta anche la sua sicurezza ed efficacia.

Chi ha partecipato allo studio LUMINA-1?

Lo studio LUMINA-1 ha incluso **44 uomini e donne** di età compresa tra 18 e 49 anni con un'anamnesi di attività della malattia FOP.

57%
erano donne



43%
erano uomini



L'età media era di 28 anni



La durata media del periodo di tempo da quando è stata diagnosticata la FOP era di 19 anni

96%
era affetto da FOP classica

89%
erano bianchi

89%
ha avuto una riacutizzazione nell'ultimo anno



100%
presentava ossificazione eterotropa attiva

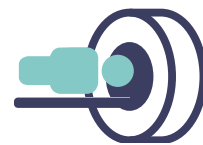
L'attività della malattia della FOP è stata definita come:



Dolore, gonfiore, rigidità e altri segni e sintomi associati alle riacutizzazioni



Peggioramento della funzione articolare



Progressione dell'osso eterotopico (un aumento del numero di siti interessati o un aumento delle dimensioni dell'osso in un sito in cui l'osso solitamente non cresce), misurata mediante scansioni dell'intero corpo

Quando e dove si è svolto lo studio LUMINA-1?

Lo studio LUMINA-1 è stato condotto tra febbraio 2018 e settembre 2021. È stato condotto in 11 diversi ospedali in otto Paesi in Nord America (USA e Canada) e in Europa (Francia, Italia, Paesi Bassi, Polonia, Spagna e Regno Unito).

Cosa è successo nello studio LUMINA-1?

Le persone affette da FOP che hanno partecipato allo studio LUMINA-1 sono state assegnate casualmente a essere trattate con garetosmab a una dose di 10 mg/kg o placebo. Il trattamento è stato somministrato in vena (per via endovenosa, talvolta indicata come EV) ogni 4 settimane per un totale di 28 settimane. Questo periodo era noto come Periodo 1.

Nel Periodo 2, le persone affette da FOP che hanno ricevuto il placebo nel Periodo 1 sono passate al trattamento con garetosmab per 28 settimane. Le persone che erano già state trattate con garetosmab hanno continuato ad assumere garetosmab per altre 28 settimane. Tutte le persone affette da FOP sono state quindi monitorate per almeno altre 20 settimane mentre ricevevano ancora garetosmab (questa era la parte finale dello studio, Periodo 3).

Pazienti

- 44 soggetti con FOP randomizzati in 8 Paesi
- 25 donne e 19 uomini
- Età 18-49 anni

Periodo 1

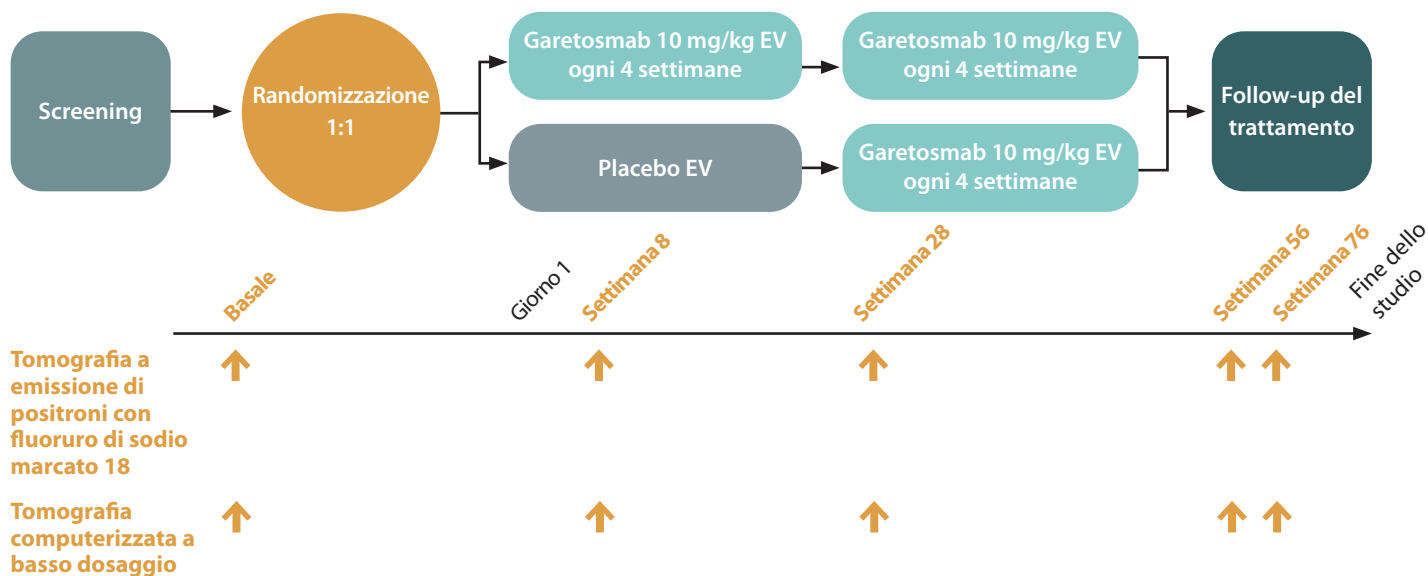
Randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

Periodo 2

Trattamento con garetosmab in aperto

Periodo di estensione in aperto

Trattamento di follow-up con garetosmab



Modificato da 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>

Obiettivi primari dello studio:

- Valutare l'attività totale delle lesioni ossee eterotopiche nel Periodo 1 mediante scansioni di tomografia a emissione di positroni
- Valutare il numero di nuove lesioni ossee eterotopiche mediante tomografia computerizzata (TAC) in pazienti che passano dal placebo a garetosmab nel Periodo 2

Durante il Periodo 1, nessuno dei medici sapeva se una persona affetta da FOP fosse in trattamento con placebo o con garetosmab, e nessuno dei due ha partecipato allo studio. Ciò ha contribuito a mantenere lo studio corretto. Gli studi che utilizzano questo tipo di metodo sono spesso chiamati "in doppio cieco".

All'inizio dello studio, ogni persona affetta da FOP è stata sottoposta a una scansione dell'intero corpo per individuare un osso eterotopico preesistente. Sono state utilizzate anche scansioni PET e TAC per tutta la durata dello studio, al fine di identificare eventuali nuove ossa eterotopiche e misurare le variazioni nelle dimensioni delle ossa preesistenti o eterotopiche nuove. Le scansioni hanno inoltre misurato l'attività ossea eterotopica, che è correlata alla velocità di crescita e solidificazione dell'osso eterotopico.

Che cosa ha valutato lo studio LUMINA-1?

Lo studio LUMINA-1 ha esaminato la sicurezza e l'efficacia del trattamento con garetosmab nelle persone affette da FOP.

Queste valutazioni (sicurezza ed efficacia) erano note come endpoint primari. Un endpoint è un esito di una sperimentazione clinica che viene analizzata statisticamente per aiutare a determinare la sicurezza e l'efficacia della nuova terapia oggetto di studio. In LUMINA-1, alcune delle principali valutazioni sono state:



Quali sono stati i risultati di sicurezza complessivi dello studio LUMINA-1?

Nel Periodo 1

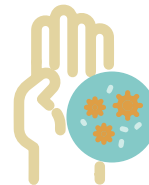
Nel Periodo 1, tutte le persone affette da FOP hanno manifestato un effetto collaterale, ma vi sono stati più effetti collaterali nei soggetti trattati con garetosmab rispetto a quelli trattati con placebo. Gli effetti collaterali più comuni manifestati dalle persone affette da FOP trattate con garetosmab rispetto a quelle trattate con placebo sono stati:



Sanguinamenti dal naso (10 persone, o 50% rispetto a 4 persone, o 17%)



Perdita di sopracciglia e ciglia (6 persone, o 30% rispetto a nessuna persona, o 0%)



Infezioni della cute o tessuti molli (12 persone, 60% vs 3 persone, o 13%)

Quattro (20%) persone trattate con garetosmab hanno manifestato effetti collaterali gravi, rispetto a due (8%) persone trattate con placebo. Un effetto collaterale grave è un effetto che potrebbe richiedere il ricovero in ospedale, causare invalidità o portare al decesso.

Nel Periodo 2

Nel Periodo 2 e nella prosecuzione dell'estensione in aperto (Periodo 3), tutte le persone con FOP hanno manifestato un effetto collaterale. Gli effetti collaterali sono stati simili a quelli osservati nel Periodo 1 e sono stati per lo più di gravità lieve o moderata:



Sanguinamenti dal naso (35%)



Perdita di sopracciglia e ciglia (47%)

Cinque decessi si sono verificati durante il Periodo 2 e il Periodo 3 dello studio, la parte in aperto della sperimentazione in cui tutte le persone con FOP hanno ricevuto garetosmab.

- Quattro dei cinque decessi si sono verificati in persone affette da FOP in stadio avanzato quando hanno partecipato allo studio.
- La causa del decesso nella quinta persona è stata una caduta che ha causato un trauma cranico e cerebrale. Questa persona presentava una grave disabilità motoria quando è entrata nello studio.
- Altre cause di decesso tra i soggetti con malattia avanzata includevano:
 - › ictus con sanguinamento in un soggetto con pressione arteriosa scarsamente controllata
 - › ostruzione intestinale fatale (blocco) in una persona con un precedente episodio di ostruzione intestinale
 - › rottura traumatica della milza e arresto cardiaco a causa di una caduta
 - › morte cardiaca improvvisa in una persona con reperti polmonari che hanno mostrato aspirazione cronica (respirazione di saliva o contenuto orale con conseguente infiammazione dei polmoni)
- I cinque decessi si sono verificati dopo 8-16 dosi di garetosmab. Il numero di decessi è elevato per un piccolo studio.
- I decessi sono stati segnalati dai ricercatori dello studio come non correlati a garetosmab.
- Non vi era un pattern chiaro che collegasse i decessi al funzionamento di garetosmab e sembrava essere coerente con le cause note di decesso e l'aspettativa di vita delle persone affette da FOP che avevano un'età e una gravità della malattia simili.

Garetosmab viene valutato in un altro studio (OPTIMA) per valutarne ulteriormente i rischi e i benefici negli adulti affetti da FOP. I riepiloghi dettagliati dei casi di decesso sono disponibili nella "Tabella dei dati estesi 1" del manoscritto originale.

Quali sono stati i risultati di efficacia complessivi dello studio LUMINA-1?

Periodo 1

43 su 44

Le persone affette da FOP che hanno iniziato il Periodo 1 hanno completato le 28 settimane di trattamento.



Una persona ha interrotto lo studio a causa di una febbre lieve in seguito a episodi ripetuti di infezione polmonare e tosse con sangue.

20 ↔ 24

Venti soggetti affetti da FOP sono stati trattati con garetosmab e 24 con placebo.

Al termine del Periodo 1



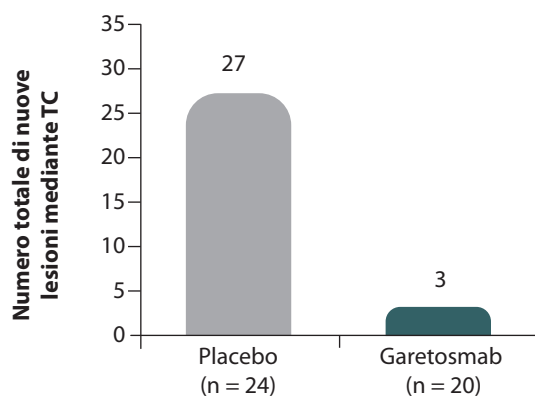
Garetosmab ha ridotto l'attività dell'osso eterotopico (preesistente e nuovo), ma la differenza non era statisticamente significativa rispetto al placebo.



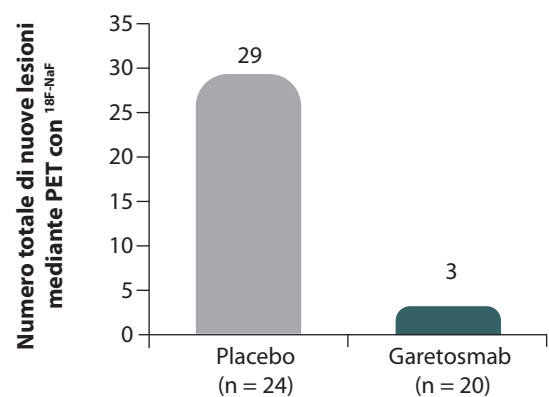
Le persone con FOP trattate con garetosmab hanno manifestato un minore aumento della crescita di tutto l'osso eterotopico rispetto alle persone trattate con placebo (7% per garetosmab rispetto al 32% per il placebo, una differenza del 25%).

Tuttavia, quando i ricercatori hanno esaminato solo nuovo osso eterotopico, hanno osservato che le persone affette da FOP trattate con garetosmab presentavano un numero di nuove lesioni ossee eterotopiche molto inferiore rispetto a quelle trattate con placebo. Sono state identificate tre nuove lesioni ossee eterotopiche in 20 persone trattate con garetosmab rispetto a 27 o 29 lesioni identificate in 24 persone trattate con placebo, a seconda del tipo di metodo di imaging di tutto il corpo utilizzato.

Numero di nuove lesioni mediante TAC nel Periodo 1



Numero di nuove lesioni mediante PET nel Periodo 1

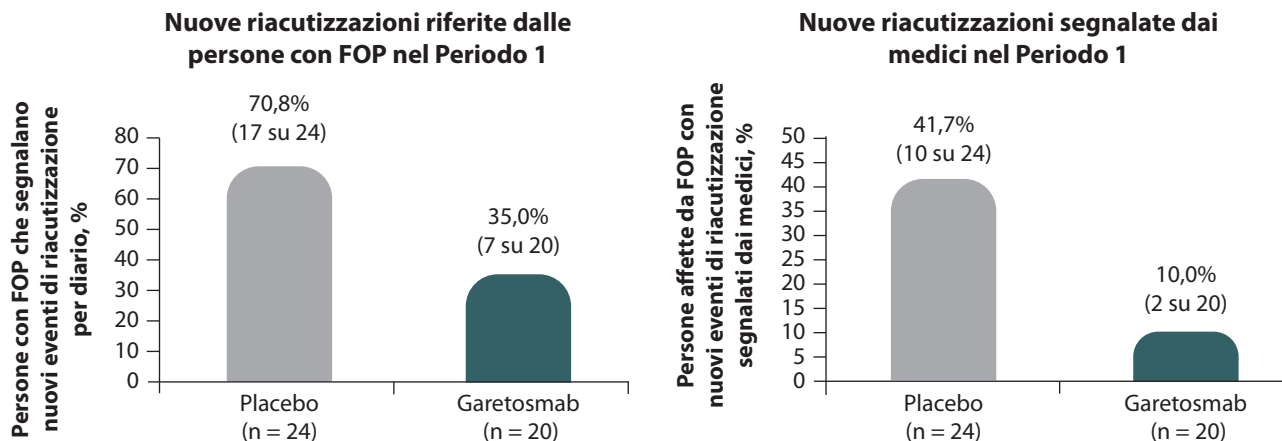


n = numero di partecipanti

Un numero inferiore di persone affette da FOP trattate con garetosmab ha sviluppato nuove lesioni ossee eterotopiche rispetto a quelle trattate con placebo. Il quindici per cento delle persone affette da FOP trattate con garetosmab ha sviluppato nuove lesioni rispetto al 46% di quelle trattate con placebo, indipendentemente dal metodo di diagnostica per immagini utilizzato.

Modificato da 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>

Inoltre, anche il numero di persone affette da FOP con eventi di riacutizzazione, come riferito da entrambe le persone affette da FOP e dai medici, è risultato di gran lunga inferiore nei soggetti che ricevevano il trattamento con garetosmab rispetto a quelli che ricevevano il trattamento con placebo (35% per garetosmab rispetto al 71% per il placebo quando segnalato dai partecipanti, e 10% per garetosmab rispetto al 42% per il placebo quando segnalato dai medici).



Modificato da 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 del 43

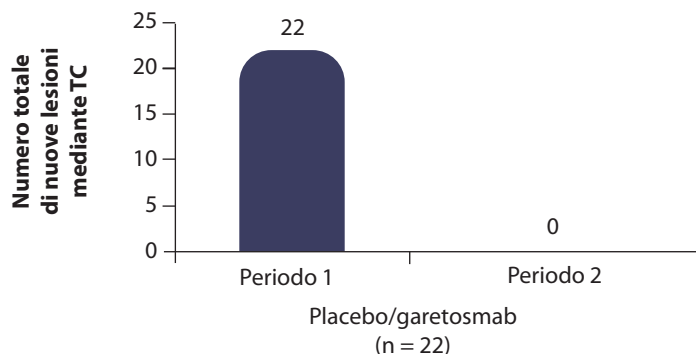
22 

Quarantadue delle 43 persone con FOP che hanno iniziato il Periodo 2 hanno completato le successive 28 settimane di trattamento. Una persona è deceduta durante il Periodo 2.

Tutte le persone con FOP hanno ricevuto garetosmab nel Periodo 2. I risultati del Periodo 2 qui riportati includono le 18 persone che hanno ricevuto garetosmab nel Periodo 1 e le 22 persone che hanno ricevuto placebo nel Periodo 1.

Le persone che sono passate dal placebo al trattamento con garetosmab nel Periodo 2 non hanno sviluppato nuove lesioni ossee eterotopiche quando misurate mediante una TAC dell'intero corpo, che funziona in modo simile a una radiografia. Queste stesse persone hanno sviluppato 22 nuove lesioni ossee eterotopiche nel Periodo 1.

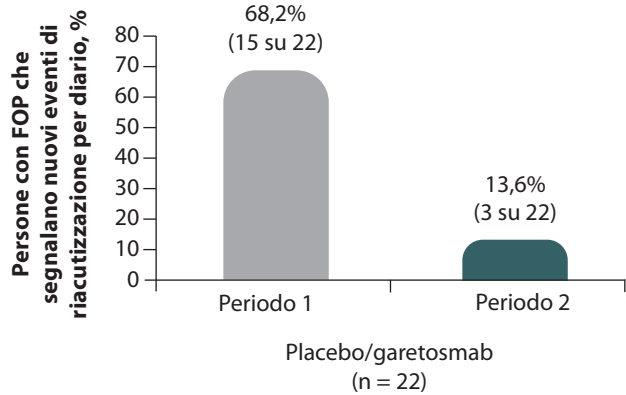
Numero di nuove lesioni mediante TAC durante il Periodo 1 e il Periodo 2 per le persone che sono passate dal placebo al trattamento con garetosmab durante il Periodo 2



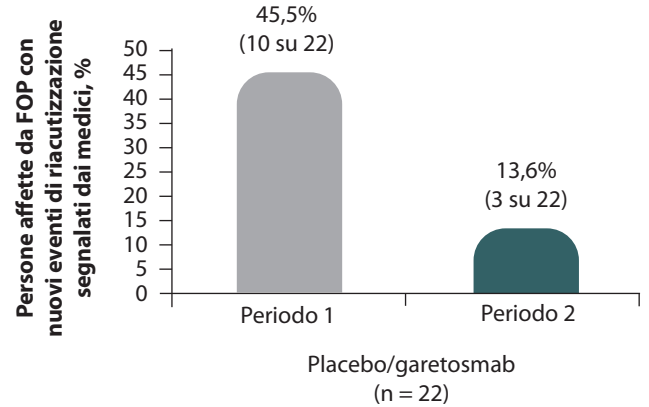
Modificato da Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, et al. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2615–2624. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02561-8>

Per le persone che hanno effettuato il crossover a garetosmab dal placebo, il numero di persone con nuovi eventi di riacutizzazione era inferiore nel Periodo 2 rispetto al Periodo 1, quando segnalato sia dalle persone con FOP che dai medici.

Nuovi eventi di riacutizzazione segnalati dalle persone con FOP durante il Periodo 1 e il Periodo 2 per coloro che sono passati dal placebo al trattamento con garetosmab nel Periodo 2



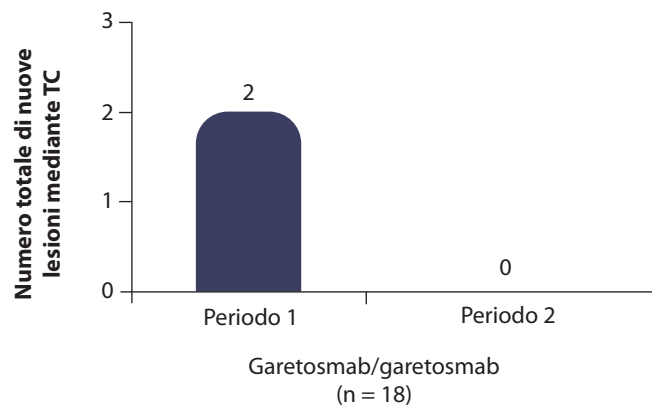
Nuovi eventi di riacutizzazione segnalati dalle persone con FOP durante il Periodo 1 e il Periodo 2 per coloro che sono passati dal placebo al trattamento con garetosmab nel Periodo 2



Modificato da 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>

Diciotto persone sono state trattate con garetosmab in entrambi i Periodi 1 e 2. In queste persone, si sono verificate due nuove lesioni ossee eterotopiche nel Periodo 1, ma nessuna nel Periodo 2, quando misurata mediante TAC.

Numero di nuove lesioni mediante TAC durante il Periodo 1 e il Periodo 2 per le persone che sono passate dal placebo al trattamento con garetosmab durante il Periodo 1 e il Periodo 2



Modificato da 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>

Cosa significano i risultati di questo studio?

Nel Periodo 1

Garetozmab ha ridotto complessivamente la crescita e l'attività delle lesioni dell'osso eterotopico, ma la differenza non era statisticamente significativa rispetto al placebo.



Tuttavia, le persone affette da FOP trattate con garetozmab presentavano un numero decisamente inferiore di nuove lesioni ossee eterotopiche e riacutizzazioni.

Nel Periodo 2

Le persone affette da FOP che sono passate a garetozmab dal placebo non presentavano nuove lesioni ossee eterotopiche misurate mediante TAC. Questo risultato era statisticamente significativo.



Complessivamente, il trattamento con garetozmab ha mostrato grandi riduzioni nella quantità di nuova formazione ossea eterotopica e anche riduzioni nel numero di riacutizzazioni nei soggetti affetti da FOP.



Si sono verificati cinque decessi nella parte in aperto della sperimentazione (Periodo 2 e Periodo 3), in cui tutte le persone con FOP hanno ricevuto garetozmab. Non vi era un pattern chiaro che collegasse i decessi al funzionamento di garetozmab; tuttavia, il numero di decessi era elevato per un piccolo studio.



Garetozmab può fornire un'opzione di trattamento per questa malattia estremamente rara e potenzialmente letale.

I suoi rischi e benefici sono ulteriormente studiati negli adulti con FOP nello studio OPTIMA di fase 3.

Quali sono i piani per ulteriori studi?

È in corso una sperimentazione clinica di fase 3 chiamata OPTIMA per valutare la sicurezza e l'efficacia di garetosmab negli adulti affetti da FOP. Lo studio arruolerà 66 adulti e si spera che i primi risultati saranno disponibili nel 2025.

Per maggiori informazioni su questa sperimentazione, visiti il sito: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394116

I ricercatori hanno inoltre in programma di esaminare la sicurezza e l'efficacia di garetosmab nei bambini con FOP in seguito allo studio OPTIMA di fase 3 negli adulti.

Dove posso trovare maggiori informazioni su questo studio?

Si tratta di una sintesi in un linguaggio semplice dell'articolo originale intitolato "Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial (Garetosmab in fibrodysplasia ossificante progressiva: una sperimentazione di fase 2 randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo)", pubblicato su *Nature Medicine*. Ulteriori dettagli sull'efficacia e sulla sicurezza qui descritti sono disponibili nell'articolo originale, che include un riepilogo approfondito dei cinque decessi. L'articolo originale può essere letto gratuitamente all'indirizzo: 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>

Può trovare ulteriori informazioni sullo studio LUMINA-1 anche su: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666

Riconoscimenti

Gli autori ringraziano i pazienti e le loro famiglie per la loro partecipazione a questo studio, nonché gli operatori sanitari e gli sperimentatori che hanno trattato questi pazienti e hanno reso possibile questo studio. Ringraziamo Richa Attre, PhD, di Regeneron Pharmaceuticals, Inc. per l'assistenza allo sviluppo del manoscritto.

Informazioni finanziarie

Di Rocco Maja: Sperimentatore principale delle sperimentazioni cliniche di Regeneron Pharmaceuticals Inc. e Ipsen. Robert J Pignolo : Sperimentatore del centro per le sperimentazioni cliniche di Regeneron Pharmaceuticals Inc., Ipsen e Incyte; Presidente del Comitato per le sperimentazioni cliniche del Consiglio clinico internazionale sulla FOP (ICC on FOP) e Presidente emerito dell'ICC sulla FOP. Richard Keen: Sperimentatore principale delle sperimentazioni cliniche sponsorizzate da Clementia/Ipsen e Regeneron Pharmaceuticals Inc; e membro non retribuito del comitato consultivo del registro dell'International Clinical Council sulla FOP e IFOPA. Michelle Davis: Membro non retribuito del Rare Bone Disease Alliance Steering Committee. Philippe Orcel: Sperimentatore principale delle sperimentazioni cliniche di Regeneron Pharmaceuticals Inc. Christian Roux: Sovvenzioni per la ricerca di Regeneron Pharmaceuticals Inc. e Alexion. Małgorzata Szczepanek: Relatore per Roche. Javier Bachiller-Corrall: Sperimentatore principale delle sperimentazioni cliniche di Regeneron Pharmaceuticals Inc. Angela M Cheung: Sovvenzioni al loro istituto (University Health Network) per sperimentazioni cliniche sponsorizzate da Clementia/Ipsen, Incyte e Regeneron Pharmaceuticals Inc. Kathryn M Dahir: Sperimentatore principale di Regeneron Pharmaceuticals Inc. Sperimentazione LUMINA-1. Il progetto descritto è stato supportato dal CTSA award n. UL1 TR002243 del National Center for Advancing Translational Sciences. I suoi contenuti sono di esclusiva responsabilità degli autori/sponsor e non rappresentano necessariamente il punto di vista ufficiale del National Center for Advancing Translational Sciences o dei National Institutes of Health. Mona Al Mukaddam: Sperimentatore principale delle sperimentazioni cliniche sponsorizzate da Clementia/Ipsen, Regeneron Pharmaceuticals Inc e Incyte; e membro non retribuito del comitato consultivo del registro dell'International Clinical Council sulla FOP e 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: Dipendenti e azionisti di Regeneron Pharmaceuticals, Inc. E Marelise W Eekhoff: Sovvenzioni/ricerche di finanziamento sulla FOP da parte della FOP Patient Foundation olandese, IFOPA Regeneron Pharmaceuticals, Inc. UE-IMI (AZ), e Clementia/Ipsen; partecipazioni a consigli di amministrazione non retribuiti per l'International Clinical Council on FOP, Comitato consultivo del registro IFOPA, Società olandese di endocrinologia (NVE) BoNe; rappresentante dell'Amsterdam Bone Center e il Rare Bone Expert Center, European FOPinvestigators; membro di ERN BOND e di un comitato ASBMR; e sperimentatore principale clinico presso Regeneron Pharmaceuticals Inc. Sperimentazione LUMINA-1. Frederick S Kaplan: sperimentatore principale globale di Regeneron Pharmaceuticals Inc. LUMINA-1 e le sperimentazioni Clementia/Ipsen MOVE.

Divulgazione su interessi concorrenziali

Frederick S Kaplan: Membro fondatore e ex presidente dell'International Clinical Council on FOP; membro del Comitato consultivo medico del Registro globale IFOPA. Gli autori non hanno altri interessi in competizione o affiliazioni rilevanti con organizzazioni o enti che abbiano a che fare con l'argomento o i materiali discussi nel manoscritto, a parte quelli resi noti.

Scrivere la comunicazione

Il supporto alla scrittura medica sotto la direzione degli autori è stato fornito da Kerren Davenport, BSc, da Prime (Knutsford, Regno Unito) secondo le linee guida delle Buone pratiche di pubblicazione <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-1460> e finanziato da Regeneron Pharmaceuticals, Inc. TransPerfect dichiara che la presente è una traduzione fedele e accurata del documento di origine.