

Le vamorolone pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne

Document élaboré par Michela Guglieri, le John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, l'Université de Newcastle et Newcastle upon Tyne Hospitals Trust

Révisé par les membres des groupes de travail sur les corticostéroïdes et sur la surveillance osseuse et endocrinienne de DMD Care UK (www.dmdcareuk.org)

Achévé le 25 janvier 2025

Le vamorolone est un corticostéroïde synthétique conçu pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et potentiellement d'autres affections inflammatoires.

Le présent document se base sur les données publiées pour fournir un résumé des données probantes actuelles sur l'administration de vamorolone pour le traitement de la DMD. Une revue systématique des données probantes actuelles concernant son efficacité et son innocuité en cas de DMD a récemment été publiée¹.

Indication

Dystrophie musculaire de Duchenne, à partir de 4 ans (d'après les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 10 décembre 2024) : ([Overview | Vamorolone for treating Duchenne muscular dystrophy in people 4 years and over | Guidance | NICE](#))

Mécanisme d'action

Le vamorolone est un corticostéroïde, souvent désigné comme « corticostéroïde dissociatif » du fait qu'il a été conçu pour conserver les bienfaits thérapeutiques des corticostéroïdes traditionnels (prednisone et deflazacort) tout en réduisant certains de leurs effets secondaires².

Le vamorolone a une action anti-inflammatoire similaire à celle de la prednisolone et du deflazacort (activité *transrépressive* qui agit par *inhibition* d'une voie inflammatoire spécifique, la voie NF-κB).

Le vamorolone ne présente pas d'affinité pour le site de liaison *glucocorticoid response element* (GRE) (élément assurant la réponse aux glucocorticoïdes), qui serait à l'origine de certains des effets secondaires des CS¹.

Contrairement aux corticostéroïdes classiques, le vamorolone est un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde (comme la spironolactone) qui aurait de potentiels effets cardioprotecteurs (lesquels doivent encore faire l'objet de recherches).

Données probantes actuelles sur le vamorolone

Nos connaissances actuelles sur le vamorolone dans le traitement de la DMD proviennent principalement de deux études achevées de phase 2 et de deux études d'extension :

- Étude de phase 2a (VPB15-002) : étude en ouvert et en escalade de doses (vamorolone 0,25, 0,75, 2,0 et 6,0 mg/kg/jour) sur l'innocuité chez 48 garçons âgés de 4 à 6 ans traités pendant 14 jours (*nombre de patients : 24*)

¹ Aux fins du présent document, le sigle « CS » désigne « corticostéroïde(s) ».

- Étude d'extension en ouvert (VBP15-003) : étude en ouvert et en escalade de doses (vamorolone 0,25, 0,75, 2,0 et 6,0 mg/kg/jour) sur la sécurité et l'efficacité à long terme chez des jeunes garçons ayant terminé l'étude de phase 2a et poursuivi le traitement pendant 24 semaines. (*nombre de patients : 24*)
- Étude d'extension à long terme (VBP15-LTE) : étude en ouvert, à long terme et en escalade de doses, sur l'innocuité et l'efficacité chez des jeunes garçons ayant terminé l'étude d'extension en ouvert et poursuivi le traitement pendant une période allant jusqu'à 30 mois (*nombre de patients : 46*)
- Étude de phase 2b (VBP15-004 ou **VISION-DMD**) : randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée par placebo et traitement actif pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux doses de vamorolone (2,0 mg/kg/jour et 6,0 mg/kg/jour) par rapport à la prednisone à 0,75 mg/kg/jour et au placebo chez 121 garçons âgés de 4 à 6 ans pendant une période de traitement de 24 semaines. Après 24 semaines, les garçons traités par vamorolone ont continué de recevoir la même dose jusqu'à la semaine 48 (fournissant des données sur l'innocuité et l'efficacité d'un traitement continu par vamorolone à deux doses différentes de 2 et 6 mg/kg/jour jusqu'à 48 semaines), tandis que le traitement/placebo des jeunes garçons sous prednisone et placebo a été réduit graduellement sur 4 semaines (de la semaine 24 à la semaine 28), les patients ayant été randomisés pour recevoir soit 2 mg/kg, soit 6 mg/kg de vamorolone jusqu'à la semaine 48. L'étude a donc permis de comparer le vamorolone par rapport au placebo et à la prednisone à la semaine 24 (mais pas à la semaine 48) (*nombre de patients : 121*)

Les résultats de ces études ont été publiés dans des revues à comité de lecture.³⁻⁷

Les patients ayant participé aux études ci-dessus se sont vu proposer la possibilité de continuer à recevoir du vamorolone une fois l'étude terminée dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel britannique et d'autres programmes d'accès précoce.

À ce jour, seules ont été publiées les données relatives à une exposition jusqu'à 30 mois chez les enfants ambulants.

Les données sur l'innocuité et l'efficacité du vamorolone et sa comparaison avec les corticostéroïdes traditionnels ne sont pas encore disponibles.

Efficacité du vamorolone

Les données probantes disponibles à ce jour indiquent que le vamorolone a une efficacité similaire à celle des corticostéroïdes traditionnels sur divers critères d'évaluation fonctionnelle à 6 mois*⁶ et jusqu'à 30 mois**⁵.

Le vamorolone à 2 mg/kg/jour est moins efficace que la prednisone administrée quotidiennement et que le vamorolone à 6mg/kg/jour, avec une amélioration moindre sur la plupart des critères d'évaluation de la fonction motrice au bout de 12 mois de traitement⁷.

Un début de traitement plus précoce est associé à de meilleurs résultats cliniques⁷.

La comparaison de l'efficacité à plus long terme n'est pas encore disponible.

À l'heure actuelle, aucune donnée n'a été publiée comparant directement l'efficacité du vamorolone avec le deflazacort ou avec les schémas intermittents.

Le passage à l'administration quotidienne de prednisone au vamorolone à l'issue des 6 premiers mois de traitement a montré que le vamorolone à 6 mg/kg/jour maintenait les améliorations observées avec la prednisone pendant les 6 premiers mois. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune information sur l'efficacité d'un passage au vamorolone après un traitement par prednisolone ou deflazacort à plus long cours.⁷

* Étude VISION DMD, *vamorolone 6 mg/kg/jour versus prednisone 0,75 mg/kg/jour 6 mois après le début du traitement* ; critères de jugement : temps mis pour se relever du sol, distance parcourue en marchant 6 minutes, temps mis pour courir/marcher 10 mètres, temps mis pour monter 4 marches et score total selon l'échelle NSAA

** Étude LTE, vamorolone versus différents corticostéroïdes (tout type, dose et schéma thérapeutique) par rapport à l'histoire naturelle de la maladie établie par le réseau CINRG (pour Cooperative International Neuromuscular Research Group) et à la cohorte UK North Star. Critères de jugement : temps mis pour se relever du sol, distance parcourue en marchant 6 minutes, temps mis pour courir/marcher 10 mètres, temps mis pour monter 4 marches et score total selon l'échelle NSAA

Innocuité du vamorolone

Le tableau 3 présente un résumé du profil d'effets secondaires du vamorolone par rapport aux corticostéroïdes traditionnels, établi à partir des données probantes disponibles à ce jour.

Dans l'ensemble, le vamorolone a montré un meilleur profil que les corticostéroïdes traditionnels en ce qui concerne deux effets secondaires spécifiques : la croissance et la santé osseuse^{5,6,8}. Certaines données suggèrent un profil d'effets secondaires favorable en ce qui concerne les troubles comportementaux⁹.

Le vamorolone a montré des effets secondaires similaires concernant la prise de poids et la suppression de la fonction surrénalienne¹⁰. Les données sur l'innocuité à long terme du vamorolone font défaut (exposition maximale de 30 mois).

Après le passage de la prednisone au vamorolone au bout des 6 premiers mois de traitement, un rattrapage de la croissance a été observé et une baisse de la fréquence de certains effets indésirables (troubles comportementaux et symptômes gastro-intestinaux) a été signalée. Il n'existe à l'heure actuelle aucune information sur la réversibilité des effets secondaires lors d'un passage au vamorolone après un traitement au long cours par prednisolone ou au deflazacort.

Effets secondaires	Commentaires	Comparaison avec les corticostéroïdes traditionnels
Insuffisance surrénalienne	La suppression de la fonction surrénalienne survient chez les jeunes garçons traités par vamorolone de manière corrélée à la dose.	Le risque d'insuffisance surrénale existe avec tous les types et schémas de CS.

	Tous les jeunes garçons traités par vamorolone, indépendamment de la dose prescrite, doivent être considérés comme souffrant de suppression de la fonction surrénalienne et, à ce titre, comme étant exposés à un risque de crise surrénalienne en cas de maladie aiguë, d'urgence ou de stress important. Un plan de traitement par hydrocortisone orale, doit donc être mis en place.	
--	---	--

Prise de poids	<p>La prise de poids se produit en général avec tous les CS, y compris le vamorolone.</p> <p>Le moment où la prise de poids se manifeste et sa sévérité peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre.</p>	<p>Le vamorolone est associé à une prise de poids et une augmentation de l'indice de masse corporelle similaires à celles observées lors de l'administration quotidienne de prednisolone.</p> <p>On ne connaît pas la différence pouvant exister en la prise de poids sous vamorolone administré quotidiennement et celle sous deflazacort administré quotidiennement.</p>
Retard de croissance et petite taille	<p>Les jeunes garçons traités par vamorolone pendant une période allant jusqu'à 30 mois se sont maintenus dans le même percentile de taille.</p>	<p>Contrairement aux CS traditionnels, le vamorolone n'est pas associé à des retards de croissance.</p> <p>Les effets négatifs des CS traditionnels sur la croissance semblent réversibles après le passage au vamorolone, au moins en cas de courte exposition (les jeunes garçons passés de la prednisone au vamorolone après les 6 premiers mois de traitement ont rattrapé leur retard et montré une inversion de leur courbe de croissance).</p>

<p>Ostéoporose et fractures de fragilisation</p>	<p>Le vamorolone ne supprime pas le marqueur de renouvellement osseux.</p> <p>Le risque de fracture vertébrale accru reste présent. Des données supplémentaires sont nécessaires concernant le risque de fracture des os longs associés au vamorolone.</p>	<p>Les résultats préliminaires suggèrent que les fractures de vertèbres sont moins fréquentes chez les jeunes garçons traités par vamorolone que chez ceux traités quotidiennement par prednisone ou deflazacort ; mais qu'elles sont <i>plus fréquentes</i> que chez les jeunes garçons qui ne reçoivent pas de corticothérapie ou qui sont traités par prednisone selon un schéma intermittent (données recueillies jusqu'à 30 mois d'exposition au traitement). <i>(Données présentées mais non évaluées par des pairs à ce jour⁸).</i></p>
<p>Troubles comportementaux</p>	<p>Les problèmes comportementaux, dont l'anxiété, la dépression, les crises de colère, l'agressivité et l'insomnie peuvent être déclenchés ou exacerbés par les CS, y compris par le vamorolone.</p>	<p>Le vamorolone pourrait être associé à moins de problèmes comportementaux que la prednisolone. <i>(Données présentées mais non évaluées par des pairs à ce jour⁵).</i></p> <p>À ce jour, il n'existe aucune donnée comparant le vamorolone au deflazacort en ce qui concerne les problèmes comportementaux.</p>

Caractéristiques cushingoïdes	Des caractéristiques cushingoïdes ont été décrites chez des jeunes garçons traités par vamorolone, possiblement dose- dépendantes.	Aucune donnée disponible
Retard pubertaire	Inconnu : les données publiées ne concernent que les jeunes garçons DMD exposés au vamorolone jusqu'à l'âge de 11 ans.	Inconnu
Symptômes gastro-intestinaux	Aucune donnée disponible	Inconnu
Cataracte	Aucune donnée disponible	Inconnu
Immunosuppression/risque d'infection accru	Aucune donnée disponible	Inconnu
Hypertrichose	Aucune donnée disponible	Inconnu
Hypertension	Aucune donnée disponible	Inconnu
Intolérance au glucose	Aucune donnée disponible	Inconnu
Fragilité cutanée	Aucune donnée disponible	Inconnu
Acné et autres infections cutanées (par ex. teigne et verrues)	Aucune donnée disponible	Inconnu

Études/programmes d'accès au vamorolone en cours pour le traitement de la DMD

Usage compassionnel (Royaume-Uni) – ouvert aux patients ayant participé à l'un des essais cliniques sur le vamorolone au Royaume-Uni. *Aucune donnée publiée à ce jour.*

Programmes d'accès précoce (Australie, États-Unis, Israël) – ouverts aux patients ayant participé à l'un des essais cliniques sur le vamorolone réalisés en Australie, aux États-Unis et en Israël. *Aucune donnée publiée à ce jour.*

Prescription sous licence (États-Unis, Allemagne) – après autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) et l'EMA respectivement en octobre 2023 et en décembre 2023. *Aucune donnée publiée à ce jour.*

Étude VBP15-006 (États-Unis) – Étude ouverte sur l'innocuité et l'efficacité de doses multiples de vamorolone chez les jeunes garçons âgés de 2 à <4 ans n'ayant jamais reçu de stéroïdes, et chez des garçons âgés de 7 à <18 ans atteints de DMD et déjà traités par glucocorticoïdes (changement de traitement) ou non traités atteints de DMD sur une période traitement de 12 semaines (nombre de participants : 54).

Essai clinique Guardian (Royaume-Uni) – Étude ouverte menée chez des garçons ayant participé à des études précédentes sur le vamorolone (VBP15-002/003/LTE/004) et ayant poursuivi leur traitement par vamorolone dans le cadre d'un programme d'accès élargi (EAP) ou d'usage compassionnel destiné à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme du vamorolone, orientée particulièrement sur les fractures de vertèbres, les fractures non vertébrales, la cataracte, le retard

pubertaire, l'innocuité globale ainsi que les étapes importantes de la maladie (fonctions ambulatoire et non ambulatoire).

Des données probantes supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité à court terme (12 mois) du vamorolone (axées sur les critères de jugement clinique, les mesures anthropométriques, les fractures de vertèbres et les questions comportementales), sont attendues dans les prochains mois à partir de la comparaison des données issues des études VISION DMD et FOR DMD.



DMD Care UK est une initiative collaborative qui réunit le John Walton Muscular Dystrophy Research Centre de l'université de Newcastle et Duchenne UK, du réseau britannique UK North Star Network. Elle est financée par Duchenne UK, Duchenne Research Fund et Joining Jack.

