

Vamorolone per la distrofia muscolare di Duchenne

Preparato da Michela Guglieri, John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University e Newcastle upon Tyne Hospitals Trust

Revisionato dai membri del Gruppo di lavoro sui corticosteroidi e del Gruppo di lavoro sulla salute dell'osso e il sistema endocrino di DMD Care UK (www.dmdcareuk.org)

Finalizzato il 2 gennaio 2025

Questo documento è stato tradotto in italiano dal Dott. Giulio Gadaleta, Università degli Studi di Torino, la cui competenza scientifica nell'argomento ha garantito un'accurata resa linguistica e il mantenimento del valore scientifico del testo originale.

Il vamorolone è un corticosteroide sintetico sviluppato per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e potenzialmente di altre condizioni infiammatorie.

Questo è un riassunto delle evidenze attuali sul vamorolone nella DMD, basato sui dati disponibili in letteratura, anche alla luce della recente revisione sistematica su efficacia e sicurezza di vamorolone nella DMD¹.

Indicazioni

Distrofia muscolare di Duchenne, di età pari e superiore a 4 anni (in base alle raccomandazioni NICE, 10 dicembre 2024): ([Panoramica Vamorolone per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne in persone di età pari o superiore a 4 anni](#) | [Linee guida NICE](#))

Mechanism of action

Il vamorolone è un corticosteroide. Viene spesso definito un "corticosteroide dissociativo" in quanto è disegnato per mantenere i benefici terapeutici dei corticosteroidi classici (prednisone e deflazacort), riducendo al contempo alcuni degli effetti collaterali².

Il vamorolone ha un'azione antinfiammatoria simile al prednisone e al deflazacort (attività di trans-repressione mediata dalla repressione di una specifica via infiammatoria mediata da NF-κB).

Il vamorolone non mostra affinità per il recettore dell'elemento di risposta ai glucocorticoidi (GRE), che si ritiene sia responsabile di alcuni collaterali dei corticosteroidi.

A differenza dei corticosteroidi classici, il vamorolone è un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (come lo spironolattone e l'eplerenone), con potenziali benefici cardioprotettivi (che devono ancora essere dimostrati).

Prove attuali sul vamorolone

Le nostre conoscenze attuali sul vamorolone nella DMD provengono principalmente da due studi di fase 2 completati e da due studi di "estensione":

- Studio di fase 2a (VPB15-002): studio di sicurezza in aperto, con aumento progressivo del dosaggio (vamorolone 0.25, 0.75, 2.0 e 6.0 mg/kg/die) condotto su 48 bambini di età compresa tra 4 e 6 anni trattati per 14 giorni (numero di pazienti: 24)

Estensione in aperto (VBP15-003): studio di sicurezza ed efficacia a lungo termine in aperto, con aumento progressivo del dosaggio (vamorolone 0.25, 0.75, 2.0 e 6.0 mg/kg/die) condotto su bambini che hanno completato lo studio di fase 2a e hanno continuato il trattamento per 24 settimane. (numero di pazienti: 24)

Studio di estensione a lungo termine (VBP15-LTE): studio in aperto, a lungo termine, a dosaggio incrementale, sulla sicurezza e l'efficacia in bambini che hanno completato lo studio di fase 2a e lo studio di estensione in aperto e hanno continuato il trattamento fino a 30 mesi (numero di pazienti: 46)

Studio di fase 2b (VBP15-004 o VISION-DMD): studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, sulla sicurezza e l'efficacia di due dosaggi di vamorolone (2.0 mg/kg/die e 6.0 mg/kg/die) versus prednisone 0.75 mg/kg/die e placebo in 121 bambini di età compresa tra 4 e 6 anni per un periodo di trattamento di 24 settimane. Dopo 24 settimane, i bambini trattati con vamorolone hanno continuato a ricevere la stessa dose fino alla settimana 48 (ricavando dati di sicurezza ed efficacia del trattamento continuativo con vamorolone a due dosi diverse di 2 e 6 mg/kg/die per un massimo di 48 settimane), mentre i bambini trattati con prednisone e placebo sono stati sottoposti a una riduzione graduale del trattamento/placebo nell'arco di 4 settimane (dalla settimana 24 alla settimana 28) e randomizzati a ricevere vamorolone 2 mg/kg/die o 6 mg/kg/die fino alla settimana 48. Lo studio ha quindi consentito il confronto tra vamorolone e placebo e prednisone alla settimana 24 (ma non alla settimana 48) (numero di pazienti: 121)

I risultati di questi studi sono stati pubblicati su riviste scientifiche sottoposte a peer reviewing.³⁻⁷

Ai pazienti arruolati negli studi sopra citati è stata offerta la possibilità di continuare a ricevere vamorolone al termine dello studio attraverso programmi di uso compassionevole (Regno Unito) e altri programmi di accesso anticipato.

Finora sono stati pubblicati solo i dati relativi ad un trattamento con vamorolone fino a 30 mesi in bambini deambulanti.

I dati di vamorolone sul lungo termine, relativi a sicurezza, efficacia e confronto con i corticosteroidi tradizionali, non sono ancora disponibili.

Efficacia del vamorolone

Sulla base delle evidenze disponibili fino ad oggi, il vamorolone ha dimostrato un'efficacia simile a quella dei corticosteroidi tradizionali in varie prove funzionali a 6 mesi *6 e fino a 30 mesi**5.

Il vamorolone 2 mg/kg/die è risultato meno efficace del prednisone giornaliero e del vamorolone 6 mg/kg/die, con un effetto inferiore nella maggior parte dei parametri di valutazione della funzione motoria a 12 mesi dall'inizio del trattamento⁷.

L'inizio precoce del trattamento è associato a migliori risultati clinici⁷.

Non è ancora disponibile un confronto dell'efficacia a lungo termine.

Attualmente non sono stati pubblicati confronti diretti sull'efficacia tra vamorolone e deflazacort o con regimi intermittenti.

Il passaggio dal prednisone giornaliero al vamorolone dopo i primi 6 mesi di trattamento ha dimostrato che il vamorolone 6 mg/kg/die ha mantenuto i miglioramenti osservati con il prednisone durante i primi 6 mesi. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'efficacia del passaggio al vamorolone dopo un trattamento a lungo termine con prednisone o deflazacort.⁷

* Studio VISION DMD, vamorolone 6 mg/kg/die versus prednisone 0.75 mg/kg/die a 6 mesi dall'inizio del trattamento; misure di outcome: tempo necessario per alzarsi dal pavimento, distanza percorsa in 6 minuti, tempo necessario per correre/camminare per 10 metri, tempo necessario per salire 4 gradini, punteggio totale NSAA

** Studio LTE, vamorolone vs diversi corticosteroidi (di qualsiasi tipo, dose e regime) rispetto alla storia naturale CINRG e alla coorte UK North Star. Misure di outcome: tempo necessario per alzarsi dal pavimento, distanza percorsa in 6 minuti, tempo necessario per correre/camminare per 10 metri, tempo necessario per salire 4 gradini, punteggio totale NSAA

Sicurezza del vamorolone

La tabella 3 riporta una sintesi del profilo degli effetti collaterali del vamorolone rispetto ai corticosteroidi classici sulla base delle evidenze disponibili finora. Nel complesso, il vamorolone ha mostrato un profilo migliore rispetto ai corticosteroidi tradizionali per quanto riguarda due effetti collaterali specifici: la crescita e la salute dell'osso 5,6,8. Alcune evidenze suggeriscono un profilo di effetti collaterali più favorevole per quanto riguarda i problemi comportamentali⁹.

Il vamorolone ha mostrato effetti collaterali simili ai corticosteroidi tradizionali relativamente all'aumento di peso e alla soppressione surrenalica¹⁰.

Mancano dati sulla sicurezza a lungo termine del vamorolone (esposizione massima al trattamento: 30 mesi).

Con il passaggio dal prednisone al vamorolone dopo i primi 6 mesi di trattamento, è stato osservato un recupero della crescita e una riduzione della frequenza di alcuni eventi avversi (problemi comportamentali e sintomi gastrointestinali). Attualmente non ci sono informazioni sulla reversibilità degli effetti collaterali quando si passa al vamorolone dopo aver assunto prednisone o deflazacort a lungo termine.

Effetti collaterali	Commenti	Confronto con i corticosteroidi tradizionali
Insufficienza surrenalica	<p>La soppressione surrenalica si verifica nei ragazzi trattati con vamorolone in modo "dose- Dipendente".</p> <p>Tutti i ragazzi trattati con vamorolone, indipendentemente dalla dose, devono essere considerati affetti da soppressione surrenalica e quindi a rischio di crisi surrenalica durante malattie acute, traumi o stress significativi. È quindi necessario predisporre un protocollo di stress dosing in caso di malattia acuta moderata o severa malattia con idrocortisone per via orale.</p>	Il rischio di insufficienza surrenalica si verifica con tutti i tipi e regimi di CS.

<p>Aumento di peso</p>	<p>L'aumento di peso si verifica comunemente con tutti i CS, compreso il vamorolone.</p> <p>Il momento dell'insorgenza e la gravità possono variare da paziente a paziente.</p>	<p>Il vamorolone è associato a un aumento di peso e a un aumento dell'indice di massa corporea (BMI) simili a quelli osservati con il prednisone somministrato quotidianamente.</p> <p>Al momento non è noto se l'aumento di peso con il vamorolone quotidiano sia paragonabile all'aumento di peso con il deflazacort quotidiano.</p>
<p>Ritardo della crescita e bassa statura</p>	<p>I ragazzi trattati con vamorolone per un periodo fino a 30 mesi non hanno dimostrato una riduzione dei percentili di accrescimento staturale.</p>	<p>A differenza dei CS tradizionali, vamorolone non è associato a ritardo della crescita.</p> <p>L'effetto negativo del CS tradizionale sulla crescita sembra essere reversibile dopo il passaggio al vamorolone, almeno dopo una breve esposizione (i bambini passati dal prednisone al vamorolone dopo i primi 6 mesi di trattamento hanno mostrato un'inversione delle traiettorie di crescita con un recupero della curva staturale).</p>
<p>Osteoporosi e fratture da fragilità</p>	<p>Il vamorolone non determina soppressione dei marker di turnover osseo</p> <p>Il vamorolone aumenta comunque il rischio di fratture vertebrali. Sono necessari ulteriori dati sul rischio di fratture delle ossa lunghe con il vamorolone.</p>	<p><i>I risultati preliminari suggeriscono che le fratture vertebrali sono meno comuni nei ragazzi trattati con vamorolone rispetto ai bambini trattati con prednisone o deflazacort quotidiani, ma più comuni rispetto ai ragazzi non trattati con CS o sottoposti a un regime intermittente di prednisone (dati relativi a un'esposizione al trattamento fino a 30 mesi). (Dati presentati ma non sottoposti a peer-reviewing alla data odierna⁸).</i></p>
<p>Problemi comportamentali</p>	<p>I problemi comportamentali, tra cui ansia, depressione, irritabilità, aggressività e insonnia, possono essere causati o peggiorati dai CS, compreso il vamorolone.</p>	<p>Il vamorolone potrebbe essere associato a meno problemi comportamentali rispetto al prednisone. <i>(Dati presentati ma non pubblicati ad oggi).</i></p> <p>Ad oggi non esistono dati che confrontino il vamorolone con il deflazacort in relazione ai problemi comportamentali.</p>

Caratteristiche cushingoidi	Sono state descritte caratteristiche cushingoidi nei bambini trattati con vamorolone, probabilmente in modo "dose-dipendente".	Nessun dato disponibile
Ritardo puberale	Sconosciuto: i dati pubblicati includono solo bambini con DMD trattati con vamorolone fino all'età di 11 anni.	Sconosciuto
Sintomi gastrointestinali	Nessun dato disponibile	Sconosciuto
Cataratta	Nessun dato disponibile	Sconosciuto
Immunosoppressione/aumento del rischio di infezioni	Nessun dato disponibile	Sconosciuto
Ipertricosi	Nessun dato disponibile	Sconosciuto
Iperensione	Nessun dato disponibile	Sconosciuto
Intolleranza glicidica	Nessun dato disponibile	Sconosciuto
Fragilità cutanea	Nessun dato disponibile	Sconosciuto
Acne e altre infezioni cutanee (es. tinea, verruche)	Nessun dato disponibile	Sconosciuto

Studi in corso/programmi di accesso con vamorolone nella DMD

Uso compassionevole (Regno Unito) – aperto ai pazienti che hanno completato uno dei trial clinici con vamorolone con vamorolone nel Regno Unito. Nessun dato pubblicato fino ad oggi.

Programmi di accesso anticipato (Australia, Stati Uniti, Israele) – aperti ai pazienti che hanno completato uno dei trial clinici con vamorolone in Australia, Stati Uniti e Israele. Nessun dato pubblicato fino ad oggi.

Prescrizione autorizzata (Stati Uniti, Germania) – a seguito dell'approvazione da parte della FDA e dell'EMA rispettivamente nell'ottobre 2023 e nel dicembre 2023. Nessun dato pubblicato fino ad oggi.

Studio VBP15-006 (Stati Uniti) – Studio aperto, sulla sicurezza e l'efficacia di vamorolone a dosi multiple in bambini di età compresa tra 2 e <4 anni che non hanno mai assunto steroidi e in bambini di età compresa tra 7 e <18 anni con DMD precedentemente trattati con glucocorticoidi (switch di terapia) e non trattati, per un periodo di trattamento di 12 settimane (numero di partecipanti: 54).

Studio clinico Guardian (Regno Unito) – studio in aperto su ragazzi che hanno completato studi precedenti con vamorolone (VBP15-002/003/LTE/004) e hanno continuato il trattamento con vamorolone nell'ambito di un programma di accesso anticipato (EAP) o di uso compassionevole per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del vamorolone, con particolare attenzione a fratture vertebrali, fratture non vertebrali, cataratta, ritardo puberale, sicurezza complessiva e milestones della malattia (perdita della demambulazione).

Ulteriori prove sulla sicurezza e l'efficacia a breve termine (12 mesi) del vamorolone (con particolare attenzione alle misure cliniche funzionali, antropometriche, alle fratture vertebrali e ai problemi comportamentali), sono attese nei prossimi mesi dal confronto dei dati dello studio VISION DMD e dello studio FOR DMD.

Riferimenti

1. Pascual-Morena C, Lucerón-Lucas-Torres M, Martínez-García I, Rodríguez-Gutiérrez E, Patiño-Cardona S, Sequí-Domínguez I. Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review. *Paediatr Drugs*. 2024 Nov;26(6):695-707. doi: 10.1007/s40272-024-00655-5. Epub
2. Reeves EK, Hoffman EP, Nagaraju K, Damsker JM, McCall JM. VBP15: preclinical characterization of a novel anti-inflammatory delta 9,11 steroid. *Bioorg. Med. Chem*. 2013;21:2241-2249. doi: 10.1016/j.bmc.2013.02.009.
3. Conklin LS, Damsker JM, Hoffman EP, Jusko WJ, Mavroudis PD, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Mah JK, Guglieri M, Nevo Y, Kuntz N, McDonald CM, Tulinius M, Ryan MM, Webster R, Castro D, Finkel RS, Smith AL, Morgenroth LP, Arrieta A, Shimony M, Jaros M, Shale P, McCall JM, Hathout Y, Nagaraju K, van den Anker J, Ward LM, Ahmet A, Cornish MR, Clemens PR. Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first-in-class dissociative steroidal anti-inflammatory drug. *Pharmacol Res*. 2018 Oct;136:140-150.
4. Smith EC, Conklin LS, Hoffman EP, Clemens PR, Mah JK, Finkel RS, Guglieri M, Tulinius M, Nevo Y, Ryan MM, Webster R, Castro D, Kuntz NL, Kerchner L, Morgenroth LP, Arrieta A, Shimony M, Jaros M, Shale P, Gordish-Dressman H, Hagerty L, Dang UJ, Damsker JM, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, McDonald CM; CINRG VBP15 and DNHS Investigators. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. *PLoS Med*. 2020 Sep 21;17(9):e1003222.
5. Mah JK, Clemens PR, Guglieri M, Smith EC, Finkel RS, Tulinius M, Nevo Y, Ryan MM, Webster R, Castro D, Kuntz NL, McDonald CM, Damsker JM, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Jackowski S, Stimpson G, Ridout DA, Ayyar-Gupta V, Baranello G, Manzur AY, Muntoni F, Gordish-Dressman H, Leinonen M, Ward LM, Hoffman EP, Dang UJ; NorthStar UK Network and CINRG DNHS Investigators. Efficacy and Safety of **Vamorolone** in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2144178.
6. Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, Mah JK, Deconinck N, Goemans N, Haberlova J, Straub V, Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD, Harper AD, Shieh PB, De Waele L, Castro D, Yang ML, Ryan MM, McDonald CM, Tulinius M, Webster R, McMillan HJ, Kuntz NL, Rao VK, Baranello G, Spinty S, Childs AM, Sbrocchi AM, Selby KA, Monduy M, Nevo Y, Vilchez-Padilla JJ, Nascimento-Osorio A, Niks EH, de Groot IJM, Katsalouli M, James MK, van den Anker J, Damsker JM, Ahmet A, Ward LM, Jaros M, Shale P, Dang UJ, Hoffman EP. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022 Oct 1;79(10):1005-1014.
7. Dang UJ, Damsker JM, Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, Mah JK, Deconinck N, Goemans NM, Haberlová J, Straub V, Mengle-Gaw L, Schwartz BD, Harper A, Shieh PB, De Waele L, Castro D, Yang ML, Ryan MM, McDonald CM, Tulinius M, Webster RI, Mcmillan HJ, Kuntz N, Rao VK, Baranello G, Spinty S, Childs AM, Sbrocchi AM, Selby KA, Monduy M, Nevo Y, Vilchez JJ, Nascimento-Osorio A, Niks

- EH, De Groot IJM, Katsalouli M, Van Den Anker JN, Ward LM, Leinonen M, D'Alessandro AL, Hoffman EP. Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*. 2024 Mar 12;102(5):e208112.
8. Phung K, Crabtree N, Connolly AM, Furlong P, Hoffman EP, Jackowski SA, Jayash SN, Johnson A, Koujok K, Munns CF, Niks E, Rauch F, Schrader R, Turner C, Vroom E, Weber DR, Wong BL, Guglieri M, Ward LM, Wong SC. Moving Beyond the 2018 Minimum International Care Considerations for Osteoporosis Management in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Meeting Report from the 3rd International Muscle-Bone Interactions Meeting 7th and 14th November 2022. *J Neuromuscul Dis*. 2024;11(1):233-252.
 9. Henricson E, de Vera A, Leinonen M, Clemens PR, Guglieri M, Truba N, Hoffman EP, Childs AM. Evaluation of behavioural problems in the VISION-DMD study of vamorolone vs prednisone in Duchenne muscular dystroph - poster presentation, BPNA 2025, Oxford.
 10. Ahmet A, Tobin R, Dang UJ, Rooman R, Guglieri M, Clemens PR, Hoffman EP, Ward LM. Adrenal suppression from vamorolone and prednisone in Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2b clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Aug 4:dgae521. doi: 10.1210/clinem/dgae521.



*DMD Care UK è un'iniziativa collaborativa tra il John Walton Muscular Dystrophy Research Centre dell'Università di Newcastle e Duchenne UK, integrata nella rete britannica North Star Network.
È finanziata da Duchenne UK, Duchenne Research Fund e Joining Jack.*

