

## Vamorolona para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne

Preparado por Michela Guglieri, John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University y Newcastle upon Tyne Hospitals Trust

Revisado por miembros del Corticosteroid Working Group y del Bone and Endocrine Working Group de DMD Care UK ([www.dmdcareuk.org](http://www.dmdcareuk.org))

Finalizado el 25 de enero de 2025

La vamorolona es un corticosteroide sintético diseñado para tratar la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y potencialmente otras enfermedades inflamatorias.

Este documento resume la evidencia actual sobre la vamorolona en la DMD de acuerdo con los datos publicados. Se ha publicado recientemente una revisión sistemática de la evidencia actual sobre su eficacia y seguridad en la DMD<sup>1</sup>.

### Indicación

Distrofia muscular de Duchenne, a partir de los 4 años de edad (según las recomendaciones del NICE, 10 de diciembre de 2024): ([Overview | Vamorolone for treating Duchenne muscular dystrophy in people 4 years and over | Guidance | NICE](#))

### Mecanismo de acción

La vamorolona es un corticosteroide. Se le denomina normalmente “corticosteroide disociativo”, ya que está diseñada para conservar los beneficios terapéuticos de los corticosteroides tradicionales (prednisona y deflazacort), reduciendo al mismo tiempo algunos de sus efectos secundarios<sup>2</sup>.

La vamorolona presenta una acción antiinflamatoria similar a la prednisona y al deflazacort (actividad de *transrepresión*, ya que está mediada por la *inhibición* de una vía inflamatoria específica, NF-κB).

La vamorolona carece de afinidad por el sitio de unión del elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE), que se considera responsable del perfil de efectos adversos de los corticosteroides.

A diferencia de los corticosteroides tradicionales, la vamorolona actúa como antagonista del receptor mineralocorticoide (al igual que la espironolactona), con posibles beneficios cardioprotectores (que aún deben investigarse).

### Evidencia actual sobre la vamorolona

Nuestro conocimiento actual sobre la vamorolona en la DMD procede principalmente de dos estudios de fase 2 finalizados y dos estudios de extensión:

- Estudio de fase 2a (VPB15-002): estudio abierto, de escalada de dosis (vamorolona 0,25; 0,75; 2,0 y 6,0 mg/kg/día) para evaluar la seguridad en 48 niños varones de 4 a 6 años tratados durante 14 días (*número de pacientes: 24*)

- Estudio de extensión abierto (VBP15-003): estudio abierto, de escalada de dosis (vamorolona 0,25; 0,75; 2,0 y 6,0 mg/kg/día) para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo en niños que completaron el estudio de fase 2a y continuaron el tratamiento durante 24 semanas (*número de pacientes: 24*)
- Estudio de extensión a largo plazo (VBP15-LTE): estudio abierto, a largo plazo, de escalada de dosis, para evaluar la seguridad y la eficacia en niños que completaron el estudio de fase 2a y el estudio de extensión abierto y continuaron el tratamiento hasta 30 meses (número de pacientes: 46)
- Estudio de fase 2b (VBP15-004 o **VISION-DMD**): estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y con comparador activo, para evaluar la seguridad y la eficacia de dos dosis de vamorolona (2,0 mg/kg/día y 6,0 mg/kg/día) frente a prednisona 0,75 mg/kg/día y placebo, en 121 niños varones de 4 a 6 años durante un periodo de tratamiento de 24 semanas. Tras 24 semanas, los niños tratados con vamorolona continuaron recibiendo la misma dosis hasta la semana 48 (aportando datos de seguridad y eficacia del tratamiento continuo con vamorolona a dos dosis diferentes, 2 y 6 mg/kg/día, durante un máximo de 48 semanas), mientras que los niños tratados con prednisona y placebo redujeron progresivamente el tratamiento/placebo durante 4 semanas (de la semana 24 a la 28) y fueron aleatorizados para recibir vamorolona 2 mg/kg o 6 mg/kg hasta la semana 48. El estudio permitió, por tanto, la comparación de vamorolona frente a placebo y prednisona en la semana 24 (pero no en la semana 48) (número de pacientes: 121)

Los resultados de estos estudios se han publicado en revistas científicas revisadas por pares.<sup>3-7</sup>

A los pacientes incluidos en los estudios mencionados se les ha ofrecido la posibilidad de continuar recibiendo vamorolona al finalizar el estudio mediante programas de uso compasivo (Reino Unido) y otros programas de acceso temprano.

Hasta la fecha, únicamente se han publicado datos de exposición de hasta 30 meses en niños con capacidad de deambulación.

Aún no se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia a más largo plazo de la vamorolona ni sobre su comparación directa con los corticosteroides tradicionales.

### **Eficacia de la vamorolona**

Según la evidencia disponible hasta la fecha, la vamorolona ha mostrado una eficacia similar a la de los corticosteroides tradicionales en diversas variables funcionales a los 6 meses<sup>\*6</sup> y hasta los 30 meses<sup>\*\*5</sup>.

La vamorolona 2 mg/kg/día es menos eficaz que la prednisona diaria y que la vamorolona 6 mg/kg/día, mostrando menor mejoría en la mayoría de las variables de función motora a los 12 meses de tratamiento<sup>7</sup>.

Un inicio más temprano del tratamiento se asocia a mejores resultados clínicos<sup>7</sup>. Aún no se dispone de comparaciones de eficacia a más largo plazo.

Actualmente, no existe ninguna comparación directa publicada sobre la eficacia entre vamorolona y deflazacort ni frente a pautas intermitentes.

El cambio de prednisona diaria a vamorolona tras los primeros 6 meses de tratamiento mostró que la vamorolona 6 mg/kg/día mantuvo las mejorías observadas con la prednisona durante los primeros 6 meses. Actualmente, no se dispone de información sobre la eficacia del cambio a vamorolona tras tratamientos más prolongados con prednisolona o deflazacort.<sup>7</sup>

\* Estudio VISION DMD, *vamorolona (x mg/kg/día) frente a prednisona 0,75 mg/kg/día a los x meses tras el inicio del tratamiento*; Variables de resultado: tiempo para levantarse del suelo, distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, tiempo para correr/caminar 10 metros, tiempo para subir 4 escalones, puntuación total en la NSAA

\*\* Estudio LTE: vamorolona frente a distintos corticosteroides (cualquier tipo, dosis y pauta) comparado con la historia natural del estudio CINRG y la cohorte británica North Star. Variables de resultado: tiempo para levantarse del suelo, distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, tiempo para correr/caminar 10 metros, tiempo para subir 4 escalones, puntuación total en la NSAA

### **Seguridad de la vamorolona**

En la tabla 3 se presenta un resumen del perfil de efectos adversos de la vamorolona en comparación con los corticosteroides tradicionales, según la evidencia disponible hasta el momento.

En conjunto, la vamorolona ha mostrado un perfil más favorable que los corticosteroides tradicionales en relación con dos efectos adversos específicos: el crecimiento y la salud ósea<sup>5,6,8</sup>. Existen algunos datos que sugieren también un perfil favorable respecto a los problemas conductuales<sup>9</sup>.

La vamorolona ha mostrado efectos adversos similares en relación con el aumento de peso y la supresión suprarrenal<sup>10</sup>.

Faltan datos sobre la seguridad a largo plazo (exposición máxima publicada: 30 meses).

Tras el cambio de prednisona a vamorolona después de los primeros 6 meses de tratamiento, se observó una recuperación del crecimiento y una reducción en la frecuencia de algunos eventos adversos (problemas conductuales y síntomas gastrointestinales). Actualmente, no se dispone de información sobre la reversión de efectos adversos cuando el cambio a vamorolona se realiza tras un tratamiento más prolongado con prednisolona o deflazacort.

<b>Efectos adversos</b>	<b>Comentarios</b>	<b>Comparación con los corticosteroides tradicionales</b>
<b>Insuficiencia suprarrenal</b>	<p>La supresión suprarrenal se produce en niños tratados con vamorolona de forma dependiente de la dosis.</p> <p>Debe asumirse que todos los niños tratados con vamorolona, independientemente de la dosis, presentan supresión suprarrenal y, por tanto, riesgo de crisis suprarrenal durante enfermedades agudas, situaciones de urgencia o estrés significativo. Por ello, debe establecerse un plan para días de enfermedad que incluya hidrocortisona por vía oral.</p>	<p>El riesgo de insuficiencia suprarrenal se produce con todos los tipos y pautas de corticosteroides.</p>
<b>Aumento de peso</b>	<p>El aumento de peso es frecuente con todos los corticosteroides, como la vamorolona.</p> <p>El momento de aparición y la gravedad pueden variar de un paciente a otro.</p>	<p>La vamorolona se asocia a un aumento de peso y a un incremento del índice de masa corporal similares a los observados con la prednisona diaria.</p> <p>Actualmente no está claro cómo se compara el aumento de peso con vamorolona diaria frente al aumento de peso con deflazacort diario.</p>

<p><b>Retraso del crecimiento y talla baja</b></p>	<p>Los niños tratados con vamorolona durante un periodo de hasta 30 meses no mostraron descenso en los percentiles de talla.</p>	<p>A diferencia de los corticosteroides tradicionales, la vamorolona no se asocia a retraso del crecimiento.</p> <p>El efecto negativo de los corticosteroides tradicionales sobre el crecimiento parece ser reversible tras el cambio a vamorolona, al menos tras una exposición corta (los niños que cambiaron de prednisona a vamorolona después de los primeros 6 meses de tratamiento mostraron reversión de la trayectoria de crecimiento mediante crecimiento compensatorio).</p>
<p><b>Osteoporosis y fracturas por fragilidad</b></p>	<p>La vamorolona no suprime los marcadores de remodelado óseo.</p> <p>La vamorolona sigue aumentando el riesgo de fracturas vertebrales. Se necesitan más datos sobre el riesgo de fracturas de huesos largos con vamorolona.</p>	<p>Los resultados preliminares sugieren que las fracturas vertebrales son menos frecuentes en niños tratados con vamorolona en comparación con aquellos tratados con prednisona diaria o deflazacort, pero más frecuentes que en niños no tratados con corticosteroides o con pauta intermitente de prednisona (datos hasta 30 meses de exposición al tratamiento). <i>(Datos presentados, pero no revisados por pares hasta la fecha<sup>8</sup>).</i></p>
<p><b>Problemas conductuales</b></p>	<p>Los problemas conductuales, como ansiedad, depresión, rabietas, agresividad e insomnio, pueden desencadenarse o agravarse con los corticosteroides, incluida la vamorolona.</p>	<p>La vamorolona podría asociarse a menos problemas conductuales que la prednisolona. <i>(Datos presentados, pero sin publicar<sup>5</sup>).</i></p> <p>Hasta la fecha, no existen datos que comparen la vamorolona con el deflazacort en relación con los problemas conductuales.</p>

<b>Síndrome de Cushing</b>	Se han descrito rasgos relacionados con el Síndrome de Cushing en niños tratados con vamorolona, posiblemente de forma dependiente de la dosis.	No hay datos disponibles
<b>Retraso puberal</b>	Desconocido: los datos publicados incluyen únicamente a niños con DMD expuestos a vamorolona hasta los 11 años de edad.	Desconocido
<b>Síntomas gastrointestinales</b>	No hay datos disponibles	Desconocido
<b>Cataratas</b>	No hay datos disponibles	Desconocido
<b>Inmunosupresión / mayor riesgo de infecciones</b>	No hay datos disponibles	Desconocido
<b>Hipertricosis</b>	No hay datos disponibles	Desconocido
<b>Hipertensión</b>	No hay datos disponibles	Desconocido
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	No hay datos disponibles	Desconocido
<b>Fragilidad cutánea</b>	No hay datos disponibles	Desconocido
<b>Acné y otras infecciones cutáneas (p. ej., tiña, verrugas)</b>	No hay datos disponibles	Desconocido

### Estudios en curso/programas de acceso con vamorolona en DMD

**Uso compasivo (Reino Unido):**abierto a pacientes que realizaron cualquiera de los ensayos clínicos con vamorolona en el Reino Unido. *No se han publicado datos hasta la fecha.*

**Programas de acceso temprano (Australia, Estados Unidos, Israel):** abiertos a pacientes que realizaron cualquiera de los ensayos clínicos con vamorolona en Australia, Estados Unidos e Israel. *No se han publicado datos hasta la fecha.*

**Prescripción autorizada (Estados Unidos, Alemania):**tras la aprobación por la FDA y la EMA en octubre de 2023 y diciembre de 2023, respectivamente. *No se han publicado datos hasta la fecha.*

**Estudio VBP15-006 (Estados Unidos):** estudio abierto, de múltiples dosis, para evaluar la seguridad y la eficacia de la vamorolona en niños sin tratamiento previo con corticosteroides de 2 a <4 años, así como en niños de 7 a <18 años con DMD previamente tratados con glucocorticoides (cambio de tratamiento) y no tratados, durante un periodo de 12 semanas (número de participantes: 54).

**Ensayo clínico Guardian (Reino Unido):**estudio abierto en niños que completaron estudios previos con vamorolona (VBP15-002/003/LTE/004) y continuaron con vamorolona bajo programas de acceso temprano o uso compasivo, con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de la vamorolona, con especial atención a fracturas vertebrales,

fracturas no vertebrales, cataratas, retraso puberal, seguridad global y evolución de hitos de la enfermedad (capacidad o no de deambulación).

Se espera que en los próximos meses se disponga de evidencia adicional sobre la seguridad y la eficacia a corto plazo (12 meses) de la vamorolona (centrada en variables clínicas, medidas antropométricas, fracturas vertebrales y problemas conductuales) a partir de la comparación de los datos del **estudio VISION-DMD y del estudio FOR-DMD**.



*DMD Care UK es una iniciativa colaborativa entre el John Walton Muscular Dystrophy Research Centre de la Newcastle University y Duchenne UK, integrada en la UK North Star Network. Está financiada por Duchenne UK, Duchenne Research Fund y Joining Jack.*

