

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-355/V1/16042025/V2/06052025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de vamorolona (Agamree®) para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes a partir de 4 años de edad

Fecha de publicación: 06 de mayo de 2025

## Índice

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Introducción .....                  | 1  |
| Vamorolona (Agamree®).....          | 3  |
| Farmacología .....                  | 3  |
| Eficacia (19, 20, 21) .....         | 3  |
| Estudio principal (VBP15-004) ..... | 3  |
| Seguridad (19-21) .....             | 8  |
| Discusión .....                     | 14 |
| Conclusión .....                    | 17 |
| Grupo de expertos .....             | 19 |
| Anexo.....                          | 20 |
| Referencias.....                    | 27 |

## Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X que afecta a uno de cada 3.800-6.300 varones nacidos vivos (1). Su prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 0,5 por cada 10.000 varones (2), lo que equivale a 1.000 casos en España y 12.500 en la Unión Europea, convirtiéndose en la distrofia muscular más frecuente en niños. Se caracteriza por una debilidad muscular progresiva al inicio de la infancia y la aparición posterior de complicaciones que ocasionan discapacidad, dependencia y muerte prematura.

La mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 3 y los 5 años de edad (3). La debilidad muscular sigue un curso progresivo hasta hacerse necesario el uso de una silla de ruedas antes de la adolescencia, mientras que simultáneamente o con posterioridad van surgiendo complicaciones respiratorias, ortopédicas y cardíacas (4). También es frecuente la presentación de disfunciones neurocognitivas que, aunque no son progresivas (5), suponen un impacto en el aprendizaje y en la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años el adecuado manejo de las complicaciones (6,7) junto con el uso de corticoides y ventilación asistida, han permitido prolongar la supervivencia hasta la tercera o cuarta década de la vida (9-13).

La DMD está causada por diversas mutaciones en el gen de la distrofina (DMD; locus Xp21.2) (14) que conducen a la ausencia de una proteína subsarcolémica esencial para la estabilidad estructural del músculo y desencadena una grave

degeneración muscular progresiva (15). Existen variantes alélicas más leves, como la distrofia muscular de Becker (DMB), en la que la distrofina solo está disminuida y se mantiene la deambulación después de los 16 años, formas intermedias entre DMD y DMB, y otras variantes que presentan afectación exclusivamente cardíaca o que cursan de forma asintomática.

El diagnóstico de la DMD debe ser temprano, preciso y rápido para garantizar un inicio precoz de las intervenciones terapéuticas. Ante la sospecha clínica de DMD, se recomienda la determinación de los niveles séricos de creatina quinasa (CK), que en los pacientes con DMD superan de 10 a 100 veces los valores normales (16). Si existen antecedentes familiares, se debe realizar esta determinación ante la mínima sospecha. El diagnóstico se confirma mediante un estudio genético, comenzando con la técnica de Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) para detectar deleciones y duplicaciones en el gen de la distrofina. Si los resultados son negativos, se procede a la secuenciación del gen para identificar mutaciones puntuales. En casos donde el estudio genético no identifica mutaciones, pero los niveles de CK están elevados y los síntomas son compatibles, se realiza una biopsia muscular para confirmar el diagnóstico (17).

El pronóstico de la DMD ha mejorado en los últimos años gracias a un manejo multidisciplinar que incluye el uso de corticoides y un adecuado tratamiento de las complicaciones respiratorias, cardíacas, nutricionales, fisioterapéuticas y ortopédicas. La instauración de ventilación nocturna ha aumentado significativamente la supervivencia, y el tratamiento de la miocardiopatía asociada debe iniciarse antes de la aparición de signos de disfunción cardíaca para mejorar la evolución de la cardiomiopatía. Sin embargo, la enfermedad sigue siendo progresiva, y la variabilidad individual en el ritmo de progresión y gravedad sugiere la existencia de factores modificadores que condicionan el fenotipo individual (17).

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para la DMD, pero se han desarrollado estrategias para retrasar la evolución natural de la enfermedad y la aparición de complicaciones. El tratamiento principal se basa en el uso de corticoides, que han demostrado beneficios significativos sobre la función cardíaca, pulmonar y motora, incluso después de la pérdida de la deambulación (18). Además, se han implementado medidas a nivel respiratorio, cardíaco, fisioterapéutico, ortopédico y gastrointestinal para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los avances en el manejo respiratorio, especialmente la ventilación nocturna, han aumentado significativamente la supervivencia. En cuanto al tratamiento de la miocardiopatía asociada, debe iniciarse antes de la aparición de signos de disfunción cardíaca para garantizar mejoras en la evolución de la cardiomiopatía (17).

El tratamiento con corticoides, como la prednisona y el deflazacort, es fundamental en el manejo de la DMD, ya que mejora la función motora, cardíaca y respiratoria. Sin embargo, existen problemas de tolerabilidad y refractariedad en algunos pacientes. Atalureno fue un medicamento de terapia génica para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad. Recientemente la autorización de comercialización de este medicamento ha sido revocada por la Comisión Europea, dado que tras revisar la totalidad de los datos disponibles no se ha confirmado una relación beneficio-riesgo favorable para la indicación. Es importante destacar que atalureno estaba dirigido a pacientes ambulatorios a partir de 2 años con DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. Por ello, debido a esa indicación restringida a pacientes con mutación sin sentido, de manera general no hubiera sido un comparador para toda la población a la que va dirigido vamorolona, y únicamente hubiera podido considerarse comparador de vamorolona para la población de pacientes ambulatorios con mutaciones sin sentido (que representa aproximadamente el 10-15% de la población con DMD). Además, los pacientes tratados con atalureno continuaban recibiendo corticoides, mientras que vamorolona se presenta como una opción de tratamiento respecto a los corticoides.

## Vamorolona (Agamree®)

Agamree® (vamorolona) está autorizado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes a partir de 4 años de edad.

La presentación es en forma de suspensión oral con una concentración de 40 mg/ml. La dosis recomendada es de 6 mg/kg una vez al día para pacientes con un peso inferior a 40 kg. Para aquellos con un peso de 40 kg o más, la dosis es de 240 mg (equivalente a 6 ml) una vez al día. La dosis diaria puede ajustarse a 4 mg/kg/día o 2 mg/kg/día según la tolerancia individual, manteniendo a los pacientes en la dosis máxima tolerada dentro del intervalo posológico. La reducción de la dosis debe realizarse de manera progresiva si el tratamiento ha durado más de una semana, disminuyendo aproximadamente un 20% de la dosis anterior en intervalos de varias semanas.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis diaria recomendada es de 2 mg/kg/día para aquellos con un peso de hasta 40 kg y de 80 mg para pacientes de 40 kg o más. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Se administra por vía oral y puede tomarse con o sin comida. La suspensión oral requiere agitación antes de la administración. La dosis debe medirse con la jeringa oral proporcionada, que debe enjuagarse y secarse después de cada uso. La jeringa puede utilizarse durante un máximo de 45 días antes de ser reemplazada (19).

## Farmacología

Vamorolona es un corticosteroide disociativo que se une selectivamente al receptor de glucocorticoides, desencadenando efectos antiinflamatorios principalmente a través de la inhibición de transcripciones de genes mediadas por el factor NF- $\kappa$ B. Este mecanismo resulta en una menor activación transcripcional de otros genes en comparación con los corticosteroides tradicionales. Además, la vamorolona inhibe la activación del receptor mineralocorticoide por la aldosterona. La desregulación de la actividad de  $11\beta$ -HSD1 ha sido sugerido como un mecanismo crucial que subyace en la predisposición y el desarrollo de enfermedades metabólicas, incluida la osteoporosis. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de sus efectos terapéuticos en pacientes con DMD, estas características farmacológicas son fundamentales para su perfil de acción (19).

## Eficacia (19, 20, 21)

### Estudio principal (VBP15-004)

El estudio VBP15-004 es un ensayo clínico de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, controlado con placebo y con un control activo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de vamorolona en niños ambulantes con DMD.

#### Diseño

El estudio VBP15-004 se estructuró en varios periodos. En el período 1, de 24 semanas los sujetos fueron asignados aleatoriamente a 1 de 4 grupos en una proporción de 1:1:1:1: vamorolona 2 mg/kg, vamorolona 6 mg/kg, 1 grupo de placebo y 1 grupo de prednisona 0,75 mg/kg/día, con aleatorización estratificada por edad al ingreso al estudio (<6 años y  $\geq$ 6 años). Después de completar el Período 1, los pacientes comenzaron un Período de Transición de 4 semanas, durante el cual se administró vamorolona o placebo en la misma dosis que en el Período 1, pero la dosis de prednisona y su placebo correspondiente se redujeron a cero. Esta reducción fue diseñada para restablecer la función suprarrenal. Tras esto, los pacientes comenzaron el Período 2 durante el cual todos los sujetos que habían sido tratados previamente con prednisona o placebo fueron tratados con vamorolona 2 o 6 mg/kg y los sujetos que habían recibido vamorolona en el Período 1 continuaron el tratamiento con su dosis de vamorolona.

Un total de 121 sujetos fueron aleatorizados, con 30 sujetos en cada uno de los grupos de tratamiento con vamorolona y en el grupo de placebo, y 31 en el grupo de prednisona. Los sujetos de los grupos de prednisona y placebo fueron asignados aleatoriamente a dos grupos cada uno (n=15 por grupo). Estos grupos se agruparon para los análisis del Período 1.

Los principales criterios de inclusión relacionados con la eficacia fueron los sujetos diagnosticados con DMD con un diagnóstico confirmado definido como cualquiera de los siguientes: Inmunofluorescencia de distrofina y/o inmunotransferencia que muestra una deficiencia completa de distrofina con un cuadro clínico compatible con DMD típica; Mutación identificable dentro del gen DMD, donde el marco de lectura se predijo como "fuera de marco" con un cuadro clínico consistente con DMD típico; La secuenciación completa del gen de la distrofina mostró una alteración que impidió la producción de la proteína distrofina, con un cuadro clínico compatible con DMD típica; Los sujetos tenían  $\geq 4$  años y  $< 7$  años de edad en el momento de la inscripción en el estudio; peso corporal  $> 13,0$  kg y  $\leq 39,9$  kg en el momento de la selección, eran capaces de caminar de forma independiente sin dispositivos de asistencia y eran capaces de completar el TTSTAND sin ayuda en  $< 10$  segundos.

Los principales criterios de exclusión fueron: estar en tratamiento o haber recibido tratamiento previo con glucocorticoides orales u otros agentes inmunosupresores (se permitieron los glucocorticoides inhalados y/o tópicos si el último uso fue al menos 4 semanas antes de la primera dosis del medicamento del estudio o si se administraron a una dosis estable que comenzó al menos 4 semanas antes de la primera dosis del medicamento del estudio y se prevé que se utilicen con este régimen de dosis durante la duración del estudio); haber utilizado agentes receptores de mineralocorticoides, como espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona o mexrenona dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis de la medicación del estudio; sufrir insuficiencia renal o hepática grave, diabetes mellitus o inmunosupresión o antecedentes de cualquiera de estas afecciones, incluidos antecedentes de hiperaldosteronismo primario; tener evidencia de miocardiopatía sintomática o una infección fúngica o viral sistémica crónica o antecedentes de estas infecciones; haber utilizado idebenona dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis del medicamento del estudio; estar o haber tomado (dentro de los 3 meses anteriores a la primera dosis del medicamento del estudio) cualquier medicamento indicado para la DMD, incluidos Exondys51 y atalureno.

### Objetivos eficacia

Los Objetivos primarios del estudio consistieron en:

- Comparar la eficacia de la vamorolona administrada por vía oral a una dosis diaria de 6 mg/kg durante un período de tratamiento de 24 semanas frente a (vs) placebo en niños ambulatorios de 4 a  $< 7$  años con DMD
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vamorolona administrada por vía oral a dosis diarias de 2 mg/kg y 6 mg/kg en niños ambulatorios de 4 a  $< 7$  años con DMD

Los objetivos secundarios del estudio fueron:

- Comparar la eficacia de la vamorolona administrada por vía oral a una dosis diaria de 2 mg/kg durante un período de tratamiento de 24 semanas versus placebo en niños ambulatorios de 4 a  $< 7$  años con DMD
- Comparar la eficacia de la vamorolona administrada por vía oral a dosis diarias de 2 mg/kg y 6 mg/kg durante un período de tratamiento de 24 semanas frente a 0,75 mg/kg de prednisona diaria en niños ambulatorios de 4 a  $< 7$  años con DMD
- Comparar la eficacia de la vamorolona administrada por vía oral a dosis diarias de 2 mg/kg y 6 mg/kg durante un período de tratamiento de 48 semanas en niños ambulatorios de 4 a  $< 7$  años con DMD frente a controles históricos de DMD no tratados (este objetivo no pudo evaluarse debido a la falta de datos para los controles históricos de DMD no tratados)

Aunque no se especificó previamente como objetivo en el protocolo, también se evaluaron la eficacia y la seguridad tras el cambio de prednisona en el período 1 a vamorolona en el período 2.

### Criterios de valoración de eficacia

El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio desde el inicio en la velocidad de TTSTAND para el grupo de 6 mg/kg de vamorolona en comparación con placebo en la semana 24.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 para las siguientes comparaciones:

- Velocidad TTSTAND para el grupo de vamorolona 2 mg/kg/día frente al grupo placebo;
- Distancia de 6MWT para vamorolona 6 mg/kg frente a placebo;
- Distancia de 6MWT para vamorolona 2 mg/kg frente a placebo;
- Velocidad TTRW para vamorolona 6 mg/kg frente a placebo;
- Velocidad TTRW para vamorolona 2 mg/kg frente a placebo;
- Distancia de 6MWT para vamorolona 6 mg/kg frente a la prednisona;
- Distancia de 6MWT para la vamorolona 2 mg/kg frente a la prednisona;

Los criterios de valoración secundarios adicionales no se ajustaron para múltiples comparaciones e incluyeron la comparación de cada una de las dosis de vamorolona frente a placebo y cada dosis de vamorolona frente a prednisona: cambio desde el inicio en la velocidad TTCLIMB, cambio desde el inicio en la puntuación NSAA, cambio desde el inicio en la fuerza muscular de extensión de la rodilla y cambio desde el inicio en la fuerza muscular de extensión del codo. También se analizaron todos los criterios de valoración secundarios de eficacia para los grupos de vamorolona en la semana 48, pero no en un orden jerárquico predefinido.

### Resultados

Se examinaron un total de 133 niños con DMD (edad media de  $5,4 \pm 0,9$  años); 121 fueron asignados aleatoriamente a 1 de los 4 grupos de tratamiento, y 114 participantes completaron el estudio. El primer participante se inscribió el 29 de junio de 2018 y la última visita del último paciente para el período 1 (tratamiento de 24 semanas) fue el 24 de febrero de 2021. Los datos demográficos raciales incluyeron los siguientes grupos: 1 indio americano/nativo de Alaska (0,9 %), 12 asiáticos (10,3 %), 2 personas de raza negra o afroamericanos (1,7 %), 97 blancos o caucásicos (82,9 %), 1 desconocido (0,9 %) y 4 múltiples (3,4 %). Los datos étnicos recopilados incluyeron los siguientes grupos: 5 hispanos o latinos (4,3%) y 112 no hispanos o latinos (95,7%). Ningún participante se retiró debido a problemas relacionados con la pandemia de COVID-19. Para la evaluación de resultados primarios de 24 semanas, faltó 1 evaluación debido a la pandemia de COVID-19, y el 9,6% de las evaluaciones TTSTAND de 24 semanas (11 de 114) se realizaron de forma remota. Los 4 resultados motores adicionales (6MWT, TTRW, TTCLIMB, NSAA) no se realizaron de forma remota. Los porcentajes de datos faltantes para los resultados secundarios debido a las evaluaciones remotas de COVID-19 fueron del 14,5 % (17 de 117) para el 6MWT y del 12,0 % (14 de 117) para el TTRW. Las características basales se equilibraron entre los 4 grupos, incluyendo los biomarcadores de seguridad farmacodinámica, con la excepción de la función motora basal, que pareció ser mejor en el grupo de prednisona frente a los grupos de vamorolona.

En el análisis primario del cambio desde el inicio en la velocidad TTSTAND en la semana 24, se demostró una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó 6 mg/kg/día de vamorolona con placebo ( $p = 0,0018$ ). La velocidad TTSTAND aumentó en el grupo de vamorolona 6 mg/kg de 0,186 a 0,242 levantamientos/segundos y disminuyó ligeramente en el grupo de placebo de 0,200 a 0,193 levantamientos/segundos en la semana 24. La diferencia media de mínimos cuadrados (LSM) para vamorolona 6 mg/kg y placebo fue de 0,0586 levantamientos/segundos en el análisis

de la EMA y de 0,0603 levantamientos/segundos en el análisis primario de la FDA. La mejora de la velocidad del TTSTAND vamorolona 6 mg/kg/día se considera clínicamente relevante, ya que es mayor que la diferencia mínima clínicamente significativa (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID) para el TTSTAND de 0,023 levantamientos/segundos.

Se cumplió el primer criterio secundario de valoración de la eficacia: en el análisis primario (análisis EMA) del cambio desde el inicio en la velocidad TTSTAND en la semana 24, se demostró una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó 2 mg/kg/día de vamorolona con placebo ( $p = 0,0196$ ). La velocidad de TTSTAND aumentó en el grupo de 2 mg/kg de vamorolona de 0,184 a 0,225 levantamientos/segundos y disminuyó ligeramente en el grupo de placebo de 0,200 a 0,193 levantamientos/segundos en la semana 24. La diferencia de LSM para 2 mg/kg de vamorolona y placebo fue de 0,0430 levantamientos/segundos (análisis EMA) y comparable al análisis primario de la FDA. La mejora en la velocidad TTSTAND mg/kg/día se considera clínicamente relevante también para 2 mg/kg, ya que es mayor que el MCID para TTSTAND de 0,023 levantamientos/seg. Los análisis de sensibilidad y de soporte para el cambio de la velocidad de TTSTAND desde el inicio con 2 mg/kg de vamorolona en comparación con placebo confirmaron los resultados del análisis primario.

Se cumplieron el segundo y el tercer criterio de valoración secundarios preespecificados: en los análisis primarios (análisis EMA) de cambio desde el inicio en la distancia de 6MWT en la semana 24, se demostraron diferencias estadísticamente significativas para los grupos de tratamiento de 6 mg/kg de vamorolona y 2 mg/kg en comparación con placebo ( $p = 0,0117$  y  $p = 0,0112$  respectivamente). El cambio en el LSM (error estándar) desde el inicio para placebo, vamorolona 6 mg/kg y 2 mg/kg fue de -11,37 (10,6082), 24,57 (10,0582) y 24,98 (10,0352), respectivamente. La diferencia de LSM para vamorolona 6 mg/kg y 2 mg/kg fue de 35,9 metros y 36,2 metros, respectivamente, lo que es relevante desde el punto de vista clínico. Los análisis de sensibilidad proporcionados respaldaron los análisis primarios, demostrando que los datos faltantes y el método de análisis no tuvieron impacto en los resultados recibidos.

Se cumplió el cuarto criterio de valoración secundario de eficacia de los criterios de valoración secundarios preespecificados: en el análisis primario (análisis EMA) del cambio desde el inicio en la velocidad de TTRW en la semana 24, se demostró una diferencia LSM estadísticamente significativa de 0,237 metros/segundos para vamorolona 6 mg/kg/día en comparación con placebo ( $p = 0,0020$ ), lo que representa una relevancia clínica. La velocidad de TTRW aumentó en el grupo de vamorolona 6 mg/kg (cambio de LSM desde el inicio de 0,2372 metros/seg) y casi sin cambios en el grupo de placebo en la semana 24 con un aumento mínimo de 0,0171 metros/segundos (cambio de LSM desde el inicio). Con respecto a la comparación de 2 mg/kg de vamorolona frente a placebo, la velocidad de TTRW aumentó ligeramente de 1,563 metros/segundos al inicio del estudio a 1,724 metros/segundos en la semana 24 para la vamorolona y se mantuvo casi estable para el placebo (cambio de LSM desde el inicio de 0,1387 y 0,0171, respectivamente). La diferencia de LSM de 0,1216 metros/segundos no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,1228$ ). Como no se cumplió el criterio de valoración secundario quinto en el orden jerárquico preespecificado, las pruebas jerárquicas finalizaron.

Dado que el criterio de valoración secundario quinto en la escala jerárquica no mostró significación estadística, no fue posible realizar pruebas estadísticas formales de la distancia de 6MWT para 6 mg/kg de vamorolona y 2 mg/kg frente a prednisona. Mientras que las mejoras desde el inicio en la semana 24 en la distancia media de 6MWT fueron casi comparables para ambos grupos de tratamiento con vamorolona (6 mg/kg y 2 mg/kg), los pacientes tratados con prednisona mejoraron (análisis EMA) con cambios en LSM (error estándar) desde el inicio para prednisona y vamorolona 6 mg/kg y 2 mg/kg de 44,12 (9,6444), 24,98 (10,0352) y 24,57 (10,0582), respectivamente. Sin embargo, la diferencia de LSM para el cambio desde el inicio para vamorolona 6 mg/kg y para vamorolona 2 mg/kg cada uno frente a prednisona fue de -19,55 ( $p = 0,14$ ) y -19,14 ( $p = 0,17$ ).

Respecto a los criterios de valoración secundarios adicionales, la velocidad TTCLIMB aumentó en cada uno de los grupos de vamorolona y disminuyó ligeramente en el grupo de placebo desde el inicio en la semana 24. La diferencia de LSM fue de 0,07 tareas/segundos para vamorolona 6 mg/kg de placebo ( $p = 0,0005$  y  $p = 0,0008$ , respectivamente) y de 0,06 tareas/segundos para vamorolona 2 mg/kg de placebo en los análisis de la EMA y la FDA ( $p = 0,005$  y  $p = 0,0056$ ,

respectivamente). Las mejoras en la velocidad TTCLIMB con vamorolona 2 y 6 mg/kg fueron mayores que la MCID. La puntuación de la NSAA aumentó desde el inicio en los grupos de vamorolona y disminuyó ligeramente en el grupo de placebo en la semana 24. La diferencia de LSM fue de 3,6 puntos para la vamorolona 6 mg/kg del placebo ( $p < 0,0001$  cada uno) y de 3,2 puntos para la vamorolona 2 mg/kg del placebo en los análisis de la EMA y la FDA ( $p = 0,0003$  y  $p = 0,0002$ , respectivamente). Los aumentos en cada uno de los grupos de vamorolona en la semana 24 (aproximadamente +3 puntos) pueden considerarse clínicamente significativos.

El cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la miometría manual en el grupo de vamorolona de 6 mg/kg para los extensores de rodilla fue de 0,0624 kg en el grupo de vamorolona y de 1,0147 kg en el grupo de prednisona ( $p = 0,0507$ ) y para los flexores del codo, el cambio de LSM desde el inicio hasta la semana 24 fue de 0,4241 kg en el grupo de vamorolona y de 1,0218 kg en el grupo de prednisona ( $p = 0,0291$ ). En el grupo de 2 mg/kg de vamorolona, el cambio en la miometría manual desde el inicio hasta la semana 24 para los extensores de rodilla fue de -0,03 kg en el grupo de vamorolona ( $p = 0,0388$  en comparación con la prednisona) y para los flexores del codo fue de 0,5555 kg en el grupo de vamorolona ( $p = 0,1105$  en comparación con la prednisona). El aumento de la fuerza muscular de los flexores del codo fue ligeramente mayor en la vamorolona de 2 mg/kg que en el grupo de 6 mg/kg. La comparación no fue alfa controlada.

Los análisis de los criterios de valoración relevantes de la función motora presentados anteriormente se basan en la población mITT-2, definida como "Todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio durante el período 2 y tuvieron al menos una evaluación de eficacia posterior al inicio durante el período 2". Sobre la base de los cambios en el LSM desde el inicio hasta la semana 24 y la semana 48, se puede considerar que las mejoras clínicamente significativas en la velocidad TTSTAND, la velocidad TTRW y la puntuación NSAA observadas con vamorolona 6 mg/kg a las 24 semanas se mantienen hasta 48 semanas de tratamiento. Se observó una mejora adicional en la distancia de 6MWT desde la semana 24 hasta la semana 48 con vamorolona 6 mg/kg. Con respecto a vamorolona 2 mg/kg, se observó una disminución clínicamente significativa en TTSTAND y 6MWT basada en los cambios de LSM entre la semana 24 y 48, donde la velocidad de TTSTAND después de la mejora en la semana 24 disminuyó en la semana 48 (el cambio de LSM desde el inicio fue de 0,0265 en la semana 24 y de -0,0053 en la semana 48, la diferencia de LSM de 0,05 entre los dos grupos de dosis en la semana 48 fue clínicamente importante); La distancia de 6MWT después de la mejoría en la semana 24 disminuyó en la semana 48 (el cambio de LSM desde el inicio fue de 29,2990 en la semana 24 y 14,9190 en la semana 48, la diferencia de LSM de 34,7934 entre los dos grupos de dosis en la semana 48 fue clínicamente significativa). Además, se observó una disminución en el TTRW, aunque los cambios en el LSM en la semana 24 y en la semana 48 no se consideran clínicamente significativos (el cambio en el LSM desde el inicio fue de 0,1740 en la semana 24 y de 0,1544 en la semana 48, pero no se observaron diferencias entre dos grupos de dosis en la semana 48). También se observó una disminución en la puntuación de la NSAA en la semana 48, sin embargo, el resultado siguió siendo clínicamente significativo en el grupo de 2 mg/kg de vamorolona en la semana 24 y la semana 48 (2,7050 en la semana 24 y 2,5933 en la semana 48), y no se encontraron diferencias entre los dos grupos de dosis en la semana 48. Debido al diseño no controlado desde la semana 24 hasta la semana 48, estos datos son generalmente de valor limitado en cuanto a la eficacia. Sin embargo, los datos respectivos podrían considerarse indicativos de que el efecto de la vamorolona se mantiene después de la semana 24 para vamorolona 6 mg/kg, ya que no hubo disminución en los parámetros de resultado relevantes. Sin embargo, no se puede descartar la disminución observada para la dosis de 2 mg/kg de vamorolona en la velocidad TTSTAND y 6MWT en la semana 48. Dada la falta de un margen de no inferioridad predefinido, los análisis no permiten comparar de manera convincente los dos grupos de tratamiento en términos de significación estadística, es decir, la falta de diferencia estadísticamente significativa no permite una conclusión de eficacia equivalente. Además, aunque el diseño del estudio no fue apropiado para evaluar la no inferioridad con prednisona, a partir de los datos descriptivos se observó una diferencia importante en la mayoría de los criterios de valoración de la eficacia entre la prednisona y la vamorolona 2 mg/kg.

En general, los efectos del tratamiento logrados con prednisona se mantuvieron hasta la semana 48, cuando los sujetos cambiaron el tratamiento a vamorolona 6 mg/kg en la semana 24. Cuando los sujetos cambiaron de prednisona a

vamorolona 6 mg/kg, la velocidad media de TTSTAND, la velocidad TTRW y la puntuación NSAA solo disminuyeron ligeramente y la velocidad TTCLIMB aumentó mínimamente. También hubo una pequeña disminución en la distancia de 6MWT, mientras que los sujetos, que fueron tratados continuamente con vamorolona 6 mg/kg, mejoraron hasta la semana 48. Cuando los sujetos cambiaron de prednisona a vamorolona 2 mg/kg, la velocidad media de TTSTAND y TTCLIMB disminuyó más que la velocidad de 6MWT y TTRW. No se observaron cambios significativos en la puntuación de la NSAA.

## Seguridad (19-21)

El paquete de seguridad de vamorolona, se compone de varios estudios clínicos de fase IIa/b, un estudio controlado aleatorizado con una extensión no controlada (VBP15-004), denominado grupo 1, y tres estudios abiertos no controlados (VBP15-002, VBP15-003, y VBP15-LTE), denominado grupo 2. El grupo 3 comprende datos de todos los sujetos tratados con vamorolona en cualquier estudio. Este grupo también incluye un estudio de fase II abierto, de dosis múltiple (VBP15-006), que estaba en fase de reclutamiento en el momento del corte de datos para la solicitud de autorización de comercialización (grupo 3). Este estudio se centró en evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD) y eficacia exploratoria de la vamorolona en niños de 2 a <4 años y de 7 a <18 años con DMD.

El estudio VBP15-004 incluyó un periodo controlado de 24 semanas (Periodo 1) donde se evaluaron las dosis de vamorolona de 2 mg/kg y 6 mg/kg, comparándolas con placebo y prednisona. En este estudio, 29 sujetos recibieron placebo, 31 sujetos recibieron 0.75 mg/kg de prednisona, 30 sujetos recibieron 2 mg/kg de vamorolona, y 28 sujetos recibieron 6 mg/kg de vamorolona. La duración media de exposición fue de 5,5 meses para cada grupo de tratamiento, con más del 90% de los sujetos recibiendo el tratamiento del estudio durante al menos 6 meses.

En los estudios VBP15-002, VBP15-003 y VBP15-LTE, 48 pacientes fueron aleatorizados en el estudio central (-002) y también tratados en el estudio -003. La población de seguridad para el estudio -LTE incluyó a 46 sujetos. Se observó un periodo sin medicación en el rango de 13 a 44 días entre los estudios abiertos -002 y -003, y -003 y -LTE.

En el grupo 3, que comprende datos de todos los sujetos tratados con vamorolona en cualquier estudio de dosis múltiple para DMD, 153 de 163 sujetos (93.3%) completaron los estudios. La duración media de exposición fue de 11 meses para los sujetos que recibieron vamorolona 2-6 mg/kg en todos los estudios de DMD, con el 61.3% de los sujetos recibiendo vamorolona 2-6 mg/kg durante  $\geq 12$  meses y el 12,3% durante  $\geq 30$  meses. La duración media de exposición fue de 10,9 meses y 11 meses en los grupos de dosis dominante de 2 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente, y de 30,5 meses para el grupo de dosis reducida.

Hasta el 15 de marzo de 2023, 171 sujetos de los estudios clínicos de vamorolona (rango de edad de 2 a 17 años) recibieron tratamiento con vamorolona 2-6 mg/kg en programas de acceso expandido (EAPs) y programas de uso compasivo (CUPs) hasta 11 meses para sujetos que ingresaron desde el estudio VBP15-006, hasta 4,6 años para sujetos que ingresaron desde el estudio VBP15-004, y hasta 6,7 años para sujetos que ingresaron desde los estudios VBP15-002/003/LTE.

164 pacientes varones con DMD de 4 a <7 años de edad en el momento del ingreso al estudio fueron tratados con vamorolona 0,25-6 mg/kg en estudios clínicos. El rango de edad total en todos los estudios fue de 4 a 9,6 años.

Se dispone de datos controlados aleatorizados del período 1 de 24 semanas del estudio VBP15-004, ya comentados. En los estudios VBP15-002/-003/ -LTE, 48 pacientes fueron aleatorizados en el estudio central (-002) y también fueron tratados en el estudio -003. La población de seguridad para el estudio -LTE incluye 46 sujetos. En el grupo 3, 153 de 163 sujetos (93,3%) con dosis de vamorolona de 2 a 6 mg/kg completaron los estudios.

La mediana de duración de la exposición fue de 11,0 meses para los sujetos que recibieron 2-6 mg/kg de vamorolona en todos los estudios de DMD, con un 61,3% de los sujetos que recibieron 2-6 mg/kg de vamorolona durante  $\geq 12$  meses y un 12,3% durante  $\geq 30$  meses. La mediana de duración de la exposición fue de 10,9 meses y 11,0 meses en el grupo de

dosis dominante de 2 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente, y de 30,5 meses para el grupo de dosis ajustada a la baja (cabe destacar que el grupo de titulación reducida incluyó solo a sujetos del estudio VBP15-LTE, los otros grupos de tratamiento incluyeron principalmente a sujetos de VBP15-004). Sobre la base de la definición de dosis dominante, los datos de seguridad  $\geq 12$  meses ( $\geq 30$  meses) para 2 mg/kg y 6 mg/kg de vamorolona están disponibles para 35 y 54 pacientes (7 y 25 pacientes), respectivamente, en el grupo total. Se dispone de datos de seguridad de  $\geq 12$  meses por edad para 18 pacientes de  $< 5$  años y 17 pacientes de  $\geq 5$  años para 2 mg/kg de vamorolona y para 25 pacientes de  $< 5$  años y 29 pacientes de  $\geq 5$  años para 6 mg/kg de vamorolona.

Hasta el momento del corte de datos del estudio VBP15-006 (21 de julio de 2023), la duración media de la exposición fue de 12,3 semanas en el grupo de dosis de 2 mg/kg y de 11,9 semanas en el grupo de dosis de 6 mg/kg. 10 pacientes de esta cohorte de edad recibieron 2 mg/kg y 6 pacientes fueron tratados con la dosis de 6 mg/kg. Hasta el momento, un total de 15 sujetos continúan el tratamiento en el programa de acceso expandido (PAE). La edad a 21 de julio de 2023 oscila entre los 3,9 y los 5,4 años, y la mayor duración de la exposición en la extensión abierta del protocolo (EAP) para los sujetos pediátricos de 2 a  $< 4$  años en la EAP es de 9 meses.

Las discontinuaciones y abandonos en los estudios de vamorolona fueron principalmente debido a decisiones de los padres/tutores y eventos adversos específicos, con una baja incidencia general de discontinuaciones relacionadas con el medicamento.

La incidencia más elevada de eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAEs) en el grupo 1 fue la del grupo de vamorolona 6 mg/kg seguida de los grupos de prednisona, vamorolona 2 mg/kg y placebo (89,3%, 83,9%, 83,3% y 79,3% respectivamente). La mitad de los TEAEs totales en el grupo combinado de vamorolona 2-6 mg/kg estaban relacionados con vamorolona (33,3% y 67,9% para vamorolona 2 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente). Ningún sujeto tratado con vamorolona experimentó TEAEs graves o TEAEs que condujeron a la interrupción permanente del tratamiento del estudio.

La gran mayoría de los TEAEs fueron de gravedad leve. Se notificaron TEAEs relacionados con el fármaco en un mayor número de sujetos en el grupo de vamorolona 6 mg/kg y prednisona (67,9% y 45,2%) y un número menor y similar de sujetos con placebo y vamorolona 2 mg/kg (27,6% y 33,3%). El TEAE notificado con mayor frecuencia y también el más común para los pacientes tratados con vamorolona fue el síndrome de Cushing.

Se identificaron los siguientes TEAEs como posibles reacciones adversas a medicamentos (RAM): síndrome de Cushing, dolor abdominal/dolor abdominal superior, diarrea, vómitos, aumento de peso, cefalea e irritabilidad. La revisión de los parámetros de laboratorio y otros parámetros de seguridad reveló reacciones respiratorias complementarias, es decir, un aumento de los triglicéridos en sangre, y disminución del cortisol. Las categorías de frecuencia de las RAM están en consonancia con las frecuencias notificadas en el Grupo 1 para la dosis de 6 mg/kg que sirve de base para la inclusión y la categorización de la frecuencia.

Las incidencias fueron mayores en el Grupo 3 en comparación con el Grupo 1 para los TEAEs graves, los TEAEs no leves, los TEAEs clínicamente relevantes, y los TEAEs de interés especial. Los TEAEs que condujeron a la reducción de la dosis solo se describieron para el Grupo 3, ya que la reducción de la dosis no se permitió durante el período controlado del estudio VBP15-004. Con respecto a la gravedad de los TEAEs en el grupo 3, se registraron dos TEAEs graves en el grupo de 2 mg/kg (convulsiones y trastornos del comportamiento), y se produjeron 8 eventos graves en el grupo de 6 mg/kg (enfermedad similar a la gripe, apendicitis perforada, deshidratación, agitación, mioglobinuria (2 eventos), torsión testicular, asma e hipoxia). Los TEAEs considerados relacionados con el fármaco del estudio por el investigador con  $\geq 5$  eventos en el grupo de vamorolona 2-6 mg/kg fueron síndrome de Cushing (19 eventos), aumento de peso (19 eventos), dolor abdominal (8 eventos), y dolor abdominal superior (8 eventos), irritabilidad (7 eventos), hipertrichosis (6 eventos) y aumento del apetito (5 eventos). Además del dolor abdominal, las tasas de estos eventos fueron generalmente más altas en el grupo de vamorolona de 6 mg/kg en comparación con el grupo de 2 mg/kg. Aumentó ligeramente la incidencia en algunos trastornos durante un tratamiento más prolongado: trastornos gastrointestinales (GI), generales

y las afecciones del lugar de administración, las infecciones e infestaciones, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo, y los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. La deficiencia de vitamina D aumentó después del cambio de prednisona a vamorolona 6 mg/kg (0% y 13,3%), lo que apoya la inclusión como RAM. La fatiga tuvo una mayor incidencia después del cambio de prednisona (0%) a vamorolona 2 mg/kg y 6 mg/kg (13,3% cada uno).

Los TEAEs clínicamente relevantes (definidos como de gravedad moderada o que conducen a la retirada del estudio o que constituyen un evento grave) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de prednisona (42 %), seguido de placebo (31 %), vamorolona 2 mg/kg (26,7 %) y vamorolona 6 mg/kg (14,3 %). En el Grupo 3, se notificaron TEAEs clínicamente relevantes en el 34% y el 40,4% de los sujetos en el grupo de vamorolona de 2 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente. Además del aumento de peso, que se notificó para el 3,1% de los sujetos en el grupo de vamorolona de 2 mg/kg y el 8,1% en el grupo de vamorolona 6 mg/kg, no se presentaron otros TEAEs clínicamente relevantes con una frecuencia notablemente mayor en el grupo de 6 mg/kg en comparación con el grupo de 2 mg/kg.

Respecto a los TEAEs en el estudio VBP15-006 en niños de 2 a <4 años de edad (corte de datos el 21 de julio de 2023) en comparación con los pacientes de 4 a <7 años de edad en el estudio VBP15-004 (en las primeras 12 semanas de tratamiento): No hubo EA graves, TEAEs que condujeran a una interrupción permanente o TEAEs que condujera a una interrupción de la dosis en niños de 2 a <4 años de edad para 2 y 6 mg/kg. Al nivel de dosis de 2 mg/kg, los TEAEs fueron generalmente similares para los sujetos de 2 a <4 años y el grupo de 4 a <7 años del estudio VBP15-004. Se observó una mayor frecuencia de TEAEs con la dosis de 6 mg/kg en los niños de 2 a <4 años del estudio VBP15-006 en comparación con los de 4 a <7 años (100% frente a 71,4%). La tasa de eventos por año fue más del doble que en el grupo de edad más joven tratado con 6 mg/kg en comparación con los 4 a <7 años de edad (16,44 frente a 8,231). En el grupo de dosis de 6 mg/kg, los pacientes pediátricos de 2 a <4 años difirieron de los de 4 a <7 años en los trastornos gastrointestinales (100% vs. 21,4%), supresión suprarrenal (50% vs. 0%) y trastornos psiquiátricos (33,3% vs. 10,7%).

Los EA de interés especial se definieron por los efectos secundarios conocidos de los glucocorticoides mediante una estrategia de búsqueda amplia de consultas médicas personalizadas del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). La incidencia global de EA de especial interés fue mayor durante los primeros 90 días de tratamiento en cualquiera de los grupos del Grupo 1 del estudio VBP15-004 en comparación con los que se producen después de 90 días (y hasta 6 meses). Sobre la base de los datos del Grupo 3, la mayoría de estos EA de especial interés tuvieron un inicio en los primeros 6 meses de tratamiento. Los EA de especial interés fueron: problemas de comportamiento, fracturas óseas, síntomas cushinoides, diabetes, trastornos gastrointestinales, hipertensión, supresión inmunológica, otros trastornos adrenales, problemas en pelo y piel.

Respecto a la supresión adrenal, vamorolona y prednisona mostraron una reducción dosis-dependiente en los niveles de cortisol matutino en comparación con placebo. A los 6 meses, la reducción promedio de cortisol fue de +0,69 µg/dL para placebo, -5,17 µg/dL para prednisona, -3,58 µg/dL para vamorolona 2 mg/kg y -7,06 µg/dL para vamorolona 6 mg/kg. En la semana 24, el porcentaje de sujetos con cortisol matutino <100 nmol/L fue de 4% para placebo, 26,1% para vamorolona 2 mg/kg, 74,1% para prednisona y 92,6% para vamorolona 6 mg/kg. En pruebas de estimulación con ACTH, vamorolona 6 mg/kg mostró la mayor supresión del cortisol, seguido de prednisona y vamorolona 2 mg/kg. La mayoría de los sujetos tratados con 6 mg/kg de vamorolona no alcanzaron el umbral de respuesta al estrés (<18 µg/dL). Los niveles de ACTH disminuyeron en un 30% con vamorolona 2 mg/kg y en un 60% con vamorolona 6 mg/kg después de 30 meses de tratamiento. Las características cushingoides fueron más comunes con vamorolona 6 mg/kg (28,6%) que con prednisona (22,6%) o vamorolona 2 mg/kg (6,7%), siendo leves en su mayoría y sin causar interrupción del tratamiento. Se notificó un caso grave de insuficiencia adrenal asociado al tratamiento.

El EA de especial interés, aumento de peso, se relacionó con la dosis de vamorolona y fue mayor en el grupo de 6 mg/kg en comparación con prednisona en el Grupo 1. Las incidencias de placebo, prednisona, vamorolona 2 mg/kg y 6 mg/kg fueron de 6,9%, 9,7%, 3,3% y 17,9%, respectivamente. En el Grupo 3, se notificó un aumento de peso del 5,2% y el 18,2% de los pacientes tratados con vamorolona 2 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente.

El peso, percentiles de peso y z-scores en el grupo 1, fueron más bajos en los pacientes tratados con vamorolona en comparación con el grupo de placebo y prednisona. La variación en la mediana de peso a los 6 meses fue de 0,70 kg en placebo, 2,1 kg en prednisona, 1,4 kg en vamorolona 2 mg/kg y 2,3 kg en vamorolona 6 mg/kg. La variación en la mediana en percentil de peso (z-score) fue de -1,52 (-0,13 desviación estándar (DE)) para placebo, 5,50 (0,32 DE) para prednisona, y 4,30 (0,22 SD) y 10,73 (0,43 DE) para vamorolona 2 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente. En cuanto al índice de masa corporal (IMC), la variación en la mediana a los 6 meses fue de -0,24 kg/m<sup>2</sup> para placebo, 1,13 kg/m<sup>2</sup> para prednisona, y 0,60 y 0,56 kg/m<sup>2</sup> para vamorolona 2 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente.

Respecto al grupo 3, las medianas de peso corporal, los percentiles y los z-scores aumentaron desde el inicio hasta el mes 6 y hasta el mes 30 en el orden de vamorolona 2 mg/kg < vamorolona 6 mg/kg < vamorolona 6 mg/kg con reducción de dosis. Las variaciones en la mediana de IMC, percentiles y z-scores a los 6 meses fueron menores en el grupo de 2 mg/kg en comparación con los grupos de 6 mg/kg y 6 mg/kg con reducción de dosis. A los 30 meses, las variaciones en la mediana de IMC, percentiles y z-scores fueron 1,10 kg/m<sup>2</sup>, 2,28 y -0,08 DE para el grupo de 2 mg/kg; 1,30 kg/m<sup>2</sup>, 2,02 y 0,09 DE para el grupo de 6 mg/kg; y 7,70 kg/m<sup>2</sup>, 9,60 y 1,00 DE para el grupo de 6 mg/kg con reducción de dosis.

En el grupo 1, los problemas de comportamiento se notificaron en el 13,8% (placebo), 32,3% (prednisona), 16,7% (vamorolona 2 mg/kg) y 21,4% (vamorolona 6 mg/kg). La irritabilidad fue el EA más destacado con vamorolona 6 mg/kg (10,7%), ausente en vamorolona 2 mg/kg y placebo, y presente en el 3,2% con prednisona. Los problemas de comportamiento clínicamente relevantes fueron más altos en pacientes tratados con prednisona (22,6%), similares con placebo y vamorolona 2 mg/kg (~3,3%), y no se notificaron con vamorolona 6 mg/kg. En el grupo 3, los problemas de comportamiento afectaron al 25,8% de los sujetos tratados con vamorolona 2-6 mg/kg. El cambio de prednisona a vamorolona no aumentó los problemas de conducta, pero sí se observó un incremento al pasar de placebo a vamorolona 6 mg/kg. En el estudio VBP15-006, el grupo de 2 a <4 años trató a 6 pacientes con 6 mg/kg, de los cuales 2 (33,3%) notificaron problemas de comportamiento. En estos 2 pacientes, los problemas de comportamiento fueron de grado 1 (leves) y se resolvieron después de 1 mes de tratamiento.

Los problemas gastrointestinales tuvieron una incidencia similar en todos los grupos del Grupo 1 (25,8%-30%), aunque los vómitos fueron más frecuentes con vamorolona (16,7% en 2 mg/kg y 14,3% en 6 mg/kg) en comparación con placebo (6,9%) y prednisona (6,5%). En el Grupo 3, se observó un ligero aumento de incidencias con vamorolona 6 mg/kg al prolongar el tratamiento, pero no con 2 mg/kg. En el estudio VBP15-004, no se observó alteración en la tolerabilidad gastrointestinal tras cambiar de placebo o prednisona a vamorolona después de 6 meses. En niños de 2 a <4 años del estudio VBP15-006, la dosis de 6 mg/kg causó trastornos gastrointestinales en todos los pacientes, mientras que solo un paciente presentó estos problemas con 2 mg/kg.

No se notificaron fracturas óseas, en pacientes tratados con vamorolona en el Grupo 1. En el Grupo 3, se notificaron 10 fracturas en 8 sujetos, siendo menos frecuentes con vamorolona 2 mg/kg (2,1%) que con 6 mg/kg (7,1%). Las fracturas clínicamente relevantes solo afectaron al grupo vamorolona 6 mg/kg, sin eventos similares en el grupo de 2 mg/kg. En el estudio VBP15-004, no se observaron fracturas tras el cambio de prednisona o placebo a vamorolona.

Respecto al crecimiento, los pacientes tratados con vamorolona eran más bajos al inicio del estudio en comparación con la población de referencia, mostrando puntuaciones z de estatura negativas. En el estudio VBP15-004, las puntuaciones z y los percentiles de estatura iniciales fueron más bajos en el grupo de vamorolona 6 mg/kg que en los otros grupos. Tras 24 semanas de tratamiento, las puntuaciones z y los percentiles de estatura disminuyeron con prednisona, mientras que aumentaron levemente en los grupos de vamorolona y placebo. Los resultados del estudio VBP15-006, destacan que vamorolona tiene un menor impacto negativo en el crecimiento comparado con otros glucocorticoides. Al inicio, la altura en el grupo de 7 a menos de 18 años que no había recibido corticosteroides se encontraba dentro del rango esperado. En contraste con lo observado en el grupo tratado con corticosteroides. La mediana del Z-score de altura fue de -0,60 para el grupo de 2 mg/kg de vamorolona y de -2,15 para el grupo de 6 mg/kg de vamorolona (mediana de los percentiles 27,34 y 1,56, respectivamente), lo que indica un crecimiento estancado en

más de la mitad de los sujetos en el grupo de 6 mg/kg de vamorolona. Este hallazgo fue más marcado en el subgrupo de 12 a <18 años (mediana del Z-score; -2,62, mediana del percentil 0,44).

La evaluación de los biomarcadores de resistencia a la insulina después de 6 meses de tratamiento en VBP15-004 reveló un aumento dependiente de la dosis de insulina en ayunas de magnitud similar en el grupo de prednisona y vamorolona 6 mg/kg (variación de mediana desde el punto de referencia 4,47 y 5,20, respectivamente), mientras que el aumento para vamorolona 2 mg/kg fue similar a placebo (1,44 y 0,60). No hubo cambios relevantes en la glucosa en ayunas en ningún grupo. La hemoglobina A1c (HbA1c) aumentó ligeramente en el grupo de prednisona (0,10), pero no en el grupo de placebo y vamorolona de 2 mg/kg y 6 mg/kg (-0,10, -0,10 y 0,00). El patrón observado en el grupo 1 también se pudo encontrar en el grupo 3: la insulina en ayunas aumentó y las variaciones medias fueron mayores para vamorolona 6 mg/kg en comparación con 2 mg/kg después de 12 meses de tratamiento. No se observaron cambios relevantes para la glucosa en ayunas y la HbA1c a lo largo del tiempo. No hubo evidencia de un aumento en la incidencia de EA de especial interés de la afección diabética en el Grupo 1 para la vamorolona.

La hipertriosis fue notificada con una incidencia similar en todos los grupos (3,2% - 3,6%). No hubo EA de especial interés de cambios en la piel y el cabello después del cambio de prednisona o placebo a vamorolona.

La infección y los TEAEs inmunomediados se notificaron con frecuencia en el programa clínico de DMD. La incidencia en el grupo 1 fue del 44,8%, 37,7%, 43,3% y 32,1% en el grupo de placebo, prednisona, vamorolona 2 mg/kg y 6 mg/kg. Los informes de EA de especial interés se corresponden en gran medida con infecciones en el SOC (System Organ Class) de infecciones e infestaciones, ya que no se informaron TEAE inmunomediados. Las infecciones clínicamente relevantes se dieron con una mayor frecuencia en el grupo de placebo y prednisona (10,3% y 12,9%) en comparación con vamorolona 2 mg/kg (6,7%) y 6 mg/kg (0%). En el Grupo 3, se notificaron EA de especial interés de infecciones para el 55,2% de los sujetos en la vamorolona 2-6 mg/kg y similares en ambos grupos de dosis. Los EAs de especial interés clínicamente relevantes notificados por > 1 sujeto en el grupo de vamorolona 2-6 mg/kg fueron faringitis estreptocócica, infección de oído, gripe, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, otitis media, conjuntivitis, gastroenteritis viral, infección por el virus respiratorio sincitial, sinusitis e infección dental.

La presión arterial diastólica media (PAD) al inicio del estudio en el Grupo 1 fue similar en todos los grupos de tratamiento (entre 59,64 y 63,10 mmHg). Los percentiles y las puntuaciones z ajustadas por talla para PAD en el grupo de placebo, prednisona y vamorolona de 2 mg/kg y 6 mg/kg fueron: 77,03 y 0,98 DE; 69,35 y 0,70 DE; 77,20 y 0,94 DE; y 68,36 y 0,65 DE, lo que indica valores basales altos de PAD en niños con DMD. A lo largo de 6 meses de tratamiento, el cambio medio en la PAD/percentil/puntuación z desde el inicio fue mayor en el grupo de 6 mg/kg de vamorolona en comparación con los otros grupos de tratamiento. Ningún grupo mostró un aumento o disminución de la PAD media superior a 5 mmHg. La presión arterial sistólica (PAS) media, los percentiles y las puntuaciones z para la PAS al inicio del estudio fueron de 102,03 mmHg, 73,90 y 0,90 DE para placebo, 102,45 mmHg, 74,81 y 0,91 DE para prednisona, 99,90 mmHg, 68,57 y 0,70 DE para el grupo de vamorolona 2 mg/kg, y 97,86 mmHg, 69,04 y 0,62 DE para el grupo de vamorolona 6 mg/kg. A lo largo de 6 meses de tratamiento, el cambio medio de la PAS/percentil/puntuación z desde el inicio fue mayor en ambos grupos de vamorolona en comparación con los otros grupos de tratamiento. El cambio desde el inicio en los grupos de vamorolona de 2 y 6 mg/kg fue un aumento de no más de 5 mmHg en diferentes puntos temporales hasta los 6 meses de tratamiento. No hubo ningún patrón que sugiriera un efecto debido al cambio de prednisona o placebo a vamorolona. En el grupo 3, la media basal de PAD, percentil y z-score fue de 61,88 mmHg, 74,35 y 0,85 DE en el grupo de 2 mg/kg; y 60,61 mmHg, 70,92 y 0,73 DE, respectivamente en el grupo de 6 mg/kg. La PAS media, el percentil y la puntuación z basales fueron de 100,27 mmHg, 70,55 y 0,74 DE, respectivamente, en el grupo de 2 mg/kg; y 99,52 mmHg, 69,79 y 0,69 DE, respectivamente, en el grupo de 6 mg/kg. Los datos de hasta 30 meses de tratamiento indican pequeños aumentos en el cambio medio desde el inicio a lo largo del tiempo en la PAD y la PAS. Los cambios de la hipertensión basal en estadio 1 o inferior a la hipertensión en estadio 2 para la PAD y la PAS dependieron de la dosis.

Un sujeto presentó un evento adverso grave (EAG) en el periodo controlado del estudio VBP15-004 (gastroenteritis vírica de gravedad moderada). Se notificaron 5 de 8 EAG en el grupo de 6 mg/kg de vamorolona e incluyeron apendicitis perforada, asma, deshidratación, torsión/hipoxia testicular y mioglobinuria. Se notificaron dos EAG (neumonía) en sujetos tratados con vamorolona 0,75 mg/kg en el contexto de una infección por virus. No se notificaron EAG después de cambiar de prednisona o placebo a vamorolona. Según el corte de datos del 15 de marzo de 2023 en el estudio en curso VBP15-006, un sujeto en el grupo de 7 a <12 años tratado con esteroides con vamorolona 6 mg/kg, experimentó un EA grave de rabdomiólisis (posiblemente relacionado con la vamorolona).

En la población pediátrica, los EA fueron similares en frecuencia y tipo en pacientes mayores de 4 años, aunque se observó una mayor frecuencia en problemas de comportamiento en pacientes menores de 5 años en comparación con aquellos de 5 años o más cuando se trataban con vamorolona 2-6 mg/kg/día.

No se dispone de información suficiente sobre los efectos de la vamorolona en el desarrollo puberal. No se dispone de datos suficientes sobre el uso de vamorolona en poblaciones mayores de 65 años, embarazadas o lactantes, ni en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia clínica en estas poblaciones es limitada, y se recomienda precaución al considerar el tratamiento con vamorolona en estos grupos.

En el análisis de seguridad clínica, se han observado alteraciones bioquímicas asociadas a vamorolona. Una de las más destacadas fue la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, que se presenta de manera dosis-dependiente. Esta supresión se manifiesta en una disminución de los niveles de cortisol en sangre, observándose una reducción media desde el valor basal hasta el mes 6 de -3,58 µg/dL para la dosis de 2 mg/kg y de -7,06 µg/dL para la dosis de 6 mg/kg. El grupo de placebo mostró un cambio de 0,69 µg/dL, mientras que el de prednisona presentó una disminución de -5,17 µg/dL. Esta alteración es significativa, ya que el 92,6% de los sujetos tratados con 6 mg/kg de vamorolona presentaron niveles bajos de cortisol matutino (<100 nmol/L) al final del estudio, en comparación con el 74,1% en el grupo de prednisona y el 26,1% en el grupo de 2 mg/kg de vamorolona.

Otra alteración bioquímica relevante es el aumento de los triglicéridos en sangre, también es dosis-dependiente. En el grupo de 6 mg/kg de vamorolona, se observó un incremento medio del 25% desde el valor basal, mientras que en el grupo de 2 mg/kg el aumento fue del 20%. El grupo de prednisona mostró un aumento del 50%, y el grupo de placebo no presentó cambios significativos. Este aumento en los triglicéridos es consistente con los efectos conocidos de los glucocorticoides sobre el metabolismo lipídico.

Además, se notificaron alteraciones en los biomarcadores óseos. En el grupo de 6 mg/kg de vamorolona, se observó un aumento en el marcador de resorción ósea CTX, lo que sugiere un incremento en el recambio óseo. Este aumento fue del 50% desde el valor basal, mientras que en el grupo de prednisona se observó una disminución del 100%. Estos cambios en los biomarcadores óseos son indicativos de un efecto sobre el metabolismo óseo, aunque la interpretación de estos datos es compleja debido a la variabilidad interindividual y la falta de un comparador directo en algunos casos.

Respecto al análisis de subgrupos, en términos de edad, se observó que los pacientes menores de 5 años presentaron una mayor incidencia de eventos adversos graves (7,8% vs. 3%) y eventos adversos de especial interés (82,8% vs. 73,7%) en comparación con los pacientes mayores de 5 años. Además, los problemas de comportamiento y los síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes en el subgrupo más joven, con una diferencia de más de 10 puntos porcentuales en comparación con el subgrupo mayor. En cuanto a la raza, la mayoría de los pacientes eran caucásicos (~86%), lo que limita la capacidad de extraer conclusiones significativas para otras razas debido al bajo número de participantes no caucásicos. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los diferentes grupos raciales. El análisis según el peso basal reveló que los pacientes con un z-score de peso por encima de la mediana presentaron una mayor incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco y condiciones metabólicas. En términos de altura, los pacientes con un z-score de altura por encima de la mediana mostraron una mayor incidencia de eventos adversos no leves y clínicamente relevantes, mientras que los pacientes más bajos presentaron una mayor frecuencia de eventos adversos en general. El análisis por región geográfica mostró

que los pacientes de la región de EE. UU. presentaron una mayor frecuencia de eventos adversos y clínicamente relevantes en comparación con los pacientes de Europa. Además, los problemas de comportamiento y las infecciones fueron más comunes en la región de EE. UU., mientras que las relacionadas con el síndrome de Cushing fueron más frecuentes en Europa.

## Discusión

Vamorolona está indicado para el tratamiento de DMD en pacientes a partir de 4 años de edad (19).

La DMD se caracteriza por la degeneración progresiva de los músculos esqueléticos, con síntomas que se manifiestan a partir de los 3 años de edad, llevando a la pérdida de la capacidad de caminar antes de los 12 años, y complicaciones cardíacas y respiratorias subsecuentes. Actualmente, no existen tratamientos aprobados que curen o detengan la progresión fatal de la DMD. Los cuidados de apoyo, como la fisioterapia, y los glucocorticoides, como prednisona y deflazacort, son los pilares del tratamiento, aunque no están autorizados específicamente para la DMD en Europa.

La eficacia de vamorolona se ha evaluado principalmente en el estudio pivotal en fase 2b VBP15-004. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, controlado con placebo y con un control activo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de vamorolona en niños ambulantes con DMD. El estudio se llevó a cabo en dos periodos de 24 semanas cada uno. En el primer periodo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro grupos, recibiendo vamorolona 2 mg/kg, vamorolona 6 mg/kg, placebo o prednisona 0,75 mg/kg/día. En el segundo periodo, todos los pacientes recibieron vamorolona 2 o 6 mg/kg durante 20 semanas. El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia de vamorolona administrada a una dosis diaria de 6 mg/kg durante 24 semanas frente a placebo en niños ambulantes de 4 a <7 años con DMD. Los objetivos secundarios incluyeron la comparación de la eficacia de vamorolona 2 mg/kg frente a placebo, y la comparación de ambas dosis de vamorolona frente a prednisona 0,75 mg/kg, para el análisis de seguridad (20).

La variable principal del estudio VBP15-004 fue el cambio desde el inicio en la velocidad de TTSTAND para el grupo de 6 mg/kg de vamorolona en comparación con placebo en la semana 24. En el análisis primario, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de TTSTAND entre el grupo de vamorolona 6 mg/kg y el grupo placebo ( $p = 0,0018$ ). La velocidad de TTSTAND aumentó de 0,186 a 0,242 levantamientos/segundo en el grupo de vamorolona 6 mg/kg, mientras que en el grupo placebo disminuyó ligeramente de 0,200 a 0,193 levantamientos/segundo. La LSM entre vamorolona 6 mg/kg y placebo fue de 0,0586 levantamientos/segundo en el análisis de la EMA y de 0,0603 levantamientos/segundo en el análisis primario de la FDA (clínicamente relevante) (20).

En cuanto a las variables secundarias clave, en la velocidad de TTSTAND para vamorolona 2 mg/kg frente a placebo, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos ( $p = 0,0196$ ). Esta velocidad aumentó de 0,184 a 0,225 levantamientos/segundo en el grupo de vamorolona 2 mg/kg, mientras que en el grupo placebo disminuyó ligeramente de 0,200 a 0,193. La diferencia de LSM fue de 0,0430 levantamientos/segundo, lo que también se considera clínicamente relevante. Respecto a la distancia de la prueba 6MWT entre el grupo de vamorolona 6 mg/kg y placebo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0117$ ). Esta distancia aumentó en el grupo de vamorolona 6 mg/kg (en un valor de 28,8 metros), mientras que disminuyó en el grupo placebo (en un valor de 11,3670 metros). La diferencia de LSM fue de 35,9 metros, lo que es clínicamente relevante. En la distancia de 6MWT para vamorolona 2 mg/kg frente a placebo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0112$ ), aumentando en un valor de 31,0 metros en el grupo de vamorolona 2 mg/kg, disminuyendo en un valor de 23,9 metros para placebo. La diferencia de LSM fue de 36,2 metros, lo que también es clínicamente relevante. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de TTRW entre el grupo de vamorolona 6 mg/kg y el grupo placebo ( $p = 0,0020$ ). La velocidad de TTRW aumentó en un valor de 0,277 metros/segundos en el grupo de vamorolona 6 mg/kg, mientras que permaneció prácticamente sin cambios en el grupo placebo. La diferencia de LSM fue de 0,237 metros/segundo, lo que es clínicamente relevante. Con respecto a la comparación de 2 mg/kg de vamorolona frente a placebo en la velocidad

de TTRW, esta aumentó ligeramente de 1,563 metros/segundos al inicio del estudio a 1,724 metros/segundos en la semana 24 para la vamorolona y se mantuvo casi estable para el placebo (cambio de LSM desde el inicio de 0,1387 y 0,0171, respectivamente). La diferencia de LSM de 0,1216 metros/segundos no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,1228$ ). Como no se cumplió el criterio de valoración secundario quinto en el orden jerárquico preespecificado, las pruebas jerárquicas finalizaron (20).

El paquete de seguridad de vamorolona se compone de varios estudios clínicos de fase 2a/b, un estudio controlado aleatorizado con una extensión no controlada (VBP15-004), y tres estudios abiertos no controlados (VBP15-002, VBP15-003, y VBP15-LTE). En el análisis de discontinuaciones y abandonos, se observó que la tasa de discontinuación debido a TEAEs fue baja en todos los estudios. En el Pool 3, que incluye datos de todos los sujetos tratados con vamorolona en cualquier estudio de dosis múltiple para DMD, 2 de 164 sujetos tratados con vamorolona tuvieron un TEAE que llevó a la discontinuación del medicamento del estudio. Los EAs más relevantes asociados con el uso de vamorolona incluyen síntomas del síndrome de Cushing, aumento de peso, irritabilidad, vómitos y supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Los síntomas del síndrome de Cushing, que incluyen características como "cara de luna llena", fueron notificados con una frecuencia del 28,6% en pacientes tratados con 6 mg/kg/día de vamorolona, siendo más comunes en los primeros seis meses de tratamiento. Este efecto es dosis-dependiente y se observó con menor frecuencia en el grupo de 2 mg/kg/día (6,7%) (20, 21).

Existen varias incertidumbres y limitaciones en la evidencia disponible sobre vamorolona. Una de las principales es la falta de datos a largo plazo sobre su eficacia y seguridad. Aunque los resultados a 24 semanas son prometedores, la capacidad de vamorolona para mantener su eficacia más allá de este período, especialmente en la dosis de 2 mg/kg no ha sido demostrada. Los datos de eficacia en 48 semanas sugieren que la dosis de 6 mg/kg mantiene su efecto, pero la dosis de 2 mg/kg mostró disminuciones significativas en varios parámetros de eficacia. Aunque se ha observado que vamorolona tiene un mejor perfil de seguridad al de los glucocorticoides convencionales, con menos efectos negativos sobre el crecimiento y la salud ósea, la supresión adrenal y el aumento de peso siguen siendo preocupaciones significativas. El menor número de EA sobre el crecimiento puede contribuir a un crecimiento más normalizado en los afectados. Esto supone un cambio significativo en la autoimagen, en el proceso de socialización e integración, al contribuir a un crecimiento más normalizado, lo que podría tener un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. La duración de la recuperación de la insuficiencia adrenal después de la interrupción del tratamiento no se conoce, lo que podría poner a los pacientes en riesgo de crisis adrenal aguda.

Respecto al tratamiento de DMD con corticoides, los estudios más recientes han mostrado preservar la fuerza de las extremidades superiores, reducir la progresión de la escoliosis y retrasar la afectación cardíaca y pulmonar. Los más utilizados son prednisona y deflazacort. Los regímenes utilizados contemplan la administración de: 0,75 mg/kg/día de prednisona o 0,9 mg/kg/día deflazacort, y 0,75 mg/kg/día de prednisona a días alternos o bien durante 10 días, seguidos de 10 días de descanso. Prednisona y prednisolona tienen efecto antiinflamatorio y aumentan la fuerza del músculo esquelético, mientras que deflazacort actúa además favoreciendo la regeneración muscular a nivel esquelético. Una proporción importante de pacientes no toleran el uso crónico de corticoides por la aparición de efectos adversos. Generalmente la dosis de corticoides se incrementa con el crecimiento, siempre que los efectos secundarios sean manejables, hasta que alcanza aproximadamente los 40 kg. Si no se producen efectos adversos relevantes, la dosis establecida se mantiene durante la fase no ambulatoria. Si los efectos secundarios son difícilmente manejables, la dosis del fármaco se reducirá un 30% antes de plantear su retirada. Deflazacort fue autorizado por la FDA en 2017 para el tratamiento de la DMD en pacientes de 5 años o más. En 2019, la indicación se amplió para incluir a pacientes de 2 años o más. Prednisona es ampliamente utilizada en los EE. UU. y en la Unión Europea, pero no está autorizada específicamente para la DMD. Prednisona y deflazacort no están autorizados para el tratamiento de la DMD en Europa (17).

El estudio que llevó a la utilización de prednisona en el tratamiento de la DMD (22) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de seis meses de prednisona en 103 niños con DMD (de 5 a 15 años). Los pacientes fueron asignados a uno de tres regímenes: prednisona, 0,75 mg por kilogramo de peso corporal por día ( $n = 33$ ); prednisona, 1,5 mg por kilogramo y día ( $n = 34$ ); o placebo ( $n = 36$ ). Los grupos fueron inicialmente comparables en todas las medidas de la función muscular. Ambos grupos de prednisona tuvieron una mejoría significativa de grado similar en las puntuaciones resumidas de la fuerza y la función muscular. A los seis meses, el grupo de dosis altas de prednisona, en comparación con el grupo de placebo, tuvo una mejoría en el tiempo necesario para levantarse de una posición supina a una posición de pie (3,4 frente a 6,2 segundos), para caminar 9 metros (7,0 frente a 9,7 segundos) y para subir cuatro escaleras (4,0 frente a 7,1 segundos), al levantar un peso (2,1 frente a 1,2 kg), y en capacidad vital forzada (1,7 vs. 1,5 litros) ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones). Los efectos secundarios más frecuentes fueron aumento de peso, apariencia cushingoide y crecimiento excesivo de vello.

El estudio que llevo a la utilización de deflazacort como tratamiento de DMD (23) fue un estudio aleatorizado, en el que participaron 18 varones con DMD, cuya edad oscilaba entre 5,2 y 14,6 años para el tratamiento con deflazacort (0,9 mg/kg/día) o prednisona (0,75 mg/kg/día) en función de la edad y la puntuación funcional al inicio del tratamiento. se evaluaron los cuatro músculos de las extremidades y el desempeño de cuatro funciones (caminar, subir escaleras, maniobra de Gowers y levantarse de una silla). A los 12 meses, se examinó el efecto de ambos esteroides comparando el estado de los pacientes tratados con otro grupo de pacientes con DMD no tratados. Los dos esteroides fueron igualmente efectivos para mejorar la función motora y el rendimiento funcional. A los 9 meses, el aumento promedio de peso con respecto al valor basal fue del 5% (2 kg) en el grupo de deflazacort pero del 18% en el grupo de prednisona ( $p < 0,005$ ), y el cambio se mantuvo significativo después de 12 meses ( $p < 0,05$ ). Se observaron otros efectos secundarios menores, pero no significativos. El tratamiento con deflazacort presenta un perfil de seguridad diferente al de prednisona, con mayor desaceleración del crecimiento y más cataratas, mientras que el aumento de peso fue menor.

Se realizó un estudio (24) en el que se valoraba la diferencia en los resultados clínicos entre 3 regímenes de corticosteroides (0,75 mg/kg de prednisona diaria, 0,90 mg/kg de deflazacort diario o 0,75 mg/kg de prednisona intermitente durante 10 días de tratamiento y luego 10 días de descanso) como tratamiento inicial para los niños con DMD. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, que incluyó a 196 niños de 4 a 7 años con DMD que no habían sido tratados previamente con corticosteroides. La inscripción se realizó entre el 30 de enero de 2013 y el 17 de septiembre de 2016 en 32 clínicas de 5 países. Los niños fueron evaluados durante 3 años (última visita de los participantes el 16 de octubre de 2019). Los pacientes fueron aleatorizados con prednisona diaria (0,75 mg/kg) ( $n = 65$ ), deflazacort diario (0,90 mg/kg) ( $n = 65$ ) o prednisona intermitente (0,75 mg/kg durante 10 días de tratamiento y luego 10 días de descanso) ( $n = 66$ ). Los objetivos primarios consistían en 3 criterios de valoración: aumento desde la velocidad del suelo (levantamientos/segundos), capacidad vital forzada (en litros) y satisfacción global del participante o de los padres con el tratamiento medido por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento de la Medicación (TSQM; rango de puntuación, 0 a 100), cada uno promediado en todas las visitas del estudio después del inicio del estudio. De los 196 varones asignados al azar (edad media, 5,8 años), 164 (84%) completaron el ensayo. Tanto prednisona diaria como deflazacort diario fueron más efectivos que la prednisona intermitente y los regímenes diarios no difirieron significativamente. Las diferencias entre los grupos se atribuyeron principalmente al aumento de la velocidad del suelo: 0,06 levantamientos/segundos (IC del 98,3%, 0,03 a 0,08 levantamientos/segundos) para prednisona diaria frente a prednisona intermitente ( $p = 0,003$ ); 0,06 levantamientos/segundos (IC del 98,3%, 0,03 a 0,09 levantamientos/segundos) para el deflazacort diario frente a la prednisona intermitente ( $p = 0,017$ ); y -0,004 levantamientos/segundos (IC del 98,3%, -0,03 a 0,02 levantamientos/segundos) para la prednisona diaria frente al deflazacort diario ( $p = 0,75$ ). Las comparaciones por pares para la capacidad vital forzada y la puntuación de la subescala de satisfacción global TSQM no fueron estadísticamente significativas. Los eventos adversos más comunes fueron comportamiento anormal (22 pacientes (34%) en el grupo de prednisona diaria, 25 (38%) en el grupo de deflazacort diario y 24 (36%) en el grupo de prednisona intermitente), infección del tracto respiratorio superior (24 (37%), 19 (29%) y 24 (36%), respectivamente) y vómitos (19

(29%), 17 (26%) y 15 (23%)). Estos resultados respaldan el uso de un régimen diario de corticosteroides en lugar del régimen intermitente de prednisona probado en este estudio como tratamiento inicial para los niños con DMD. Deflazacort diario se asoció con mayor desaceleración del crecimiento y cataratas más frecuentes.

El ensayo en fase 2b VBP15-004, se considera una comparación directa entre el tratamiento con vamorolona y prednisona en niños ambulatorios de 4 a <7 años con DMD, donde se evidenciaron mejoras en la función motora con vamorolona 6 mg/kg en general similares a las observadas con prednisona en la semana 24, excepto para la 6MWT y la puntuación NSAA para la que la prednisona proporcionó mejores resultados. Las mejoras observadas con vamorolona 2 mg/kg fueron en general ligeramente menores que las observadas con prednisona.

Respecto a la comparación entre dosis de vamorolona, a excepción de la velocidad TTSTAND, no se observaron diferencias clínicamente significativas en los resultados funcionales de 2 mg/kg de vamorolona en comparación con la dosis 6 mg/kg después de 6 meses de tratamiento. Debido al diseño no controlado desde la semana 24 hasta la semana 48, estos datos son difíciles de interpretar. Sin embargo, los datos respectivos indican que el efecto de la dosis de vamorolona de 6 mg/kg se mantiene hasta la semana 48, ya que no hubo disminución en los parámetros, sino un aumento adicional en la distancia de 6MWT de la semana 24 a la semana 48 y los resultados fueron generalmente mejores que para la dosis de 2 mg/kg. Los resultados de las medidas de eficacia para la dosis de 2 mg/kg de vamorolona fueron bastante inconsistentes con las disminuciones clínicamente significativas observadas en los parámetros de resultado funcionales relevantes en la semana 48, es decir, la velocidad TTSTAND y el 6MWT, pero solo una disminución mínima en la puntuación de la NSAA. El mantenimiento de la eficacia de la dosis de 2 mg/kg de vamorolona no se ha demostrado de manera convincente, también sobre la base de los análisis proporcionados durante el procedimiento, ya que faltan comparaciones predefinidas con placebo. Cabe resaltar que la dosis recomendada de vamorolona en ficha técnica es 6 mg/kg una vez al día en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

La comparación del grupo de vamorolona 6 mg/kg con los grupos de prednisona y deflazacort continuos del estudio FOR-DMD (comparando diferentes Glucocorticoides y regímenes de dosificación) en 1 año sugiere una eficacia similar, especialmente a la de deflazacort, pero no se puede concluir una eficacia equivalente por razones metodológicas. Sin embargo, la comparación preespecificada de vamorolona en dosis de 2 mg/kg con estos comparadores mostró una eficacia inferior en comparación con ambos, es decir, prednisona y deflazacort. No se observó ninguna pérdida de eficacia cuando los sujetos cambiaron de prednisona a vamorolona 6 mg/kg en la semana 24, mientras que se observaron pequeñas disminuciones después del cambio de prednisona a vamorolona 2 mg/kg.

## Conclusión

Vamorolona está indicado para el tratamiento de la DMD en pacientes a partir de 4 años de edad.

La eficacia de vamorolona se evaluó en el estudio VBP15-004, un ensayo clínico en fase 2b, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, controlado con placebo y con un control activo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de vamorolona en niños ambulatorios con DMD. Constó de dos periodos de 24 semanas cada uno: en el primero los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro grupos (vamorolona 2 mg/kg o 6 mg/kg, placebo o prednisona 0,75 mg/kg/día); En el segundo, todos recibieron vamorolona 2 o 6 mg/kg durante 20 semanas. El objetivo principal fue comparar la eficacia de vamorolona diaria 6 mg/kg durante 24 semanas frente a placebo en niños ambulatorios de 4 a <7 años con DMD.

En el periodo 1, la variable primaria de medida de eficacia fue el cambio entre la situación basal y la semana 24 en la velocidad de la prueba cronometrada de levantarse del suelo (TTSTAND). Las variables secundarias clave fueron 6MWT y velocidad en la prueba TTRW y las variables exploratorias velocidad en la prueba TTCLIMB y NSAA. El estudio no se diseñó para mantener la tasa de error global de tipo I para las comparaciones de cada grupo de vamorolona frente a la prednisona, por lo que los resultados se presentan como una evaluación global de las diferencias de tratamiento entre

las variables, expresadas en un cambio porcentual respecto a la situación basal con intervalos de confianza del 95% para estos criterios de valoración. En el caso de vamorolona 6 mg/kg/día, se observaron mejoras en todas las variables de eficacia motora durante el periodo 1 y se mantuvieron durante el periodo 2 del estudio. Sin embargo, estas mismas variables medidas tras administrar vamorolona a 2 mg/kg/día no fueron consistentes en la semana 48. Los pacientes que cambiaron durante el *crossover* de prednisona 0,75 mg/kg/día en el periodo 1 a vamorolona 6 mg/kg/día en el periodo 2 mantuvieron el beneficio en todas las variables de eficacia motora. Sin embargo, en los pacientes que cambiaron a vamorolona 2 mg/kg/día el beneficio en las variables de velocidad en las pruebas TTRW y TTCLIMB no se mantuvo.

El estudio de seguridad de vamorolona se realizó en base a varios estudios clínicos de fase 2a/b, un estudio controlado aleatorizado con una extensión no controlada (VBP15-004), y tres estudios abiertos no controlados (VBP15-002, VBP15-003, y VBP15-LTE). En el grupo 3, 2 de 164 sujetos tratados con vamorolona tuvieron un TEAE que llevó a la discontinuación del medicamento del estudio. Los efectos adversos más relevantes asociados con el uso de vamorolona incluyen síntomas del síndrome de Cushing, aumento de peso, irritabilidad, vómitos y supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Los síntomas del síndrome de Cushing, que incluyen características como "cara de luna llena", fueron notificados con una frecuencia del 28,6% en pacientes tratados con 6 mg/kg/día de vamorolona, siendo más comunes en los primeros seis meses de tratamiento. Este efecto es dosis-dependiente y se observó con menor frecuencia en el grupo de 2 mg/kg/día (6,7%).

Actualmente, los glucocorticoides prednisona y deflazacort son los tratamientos más utilizados para la DMD, aunque no están autorizados específicamente para esta indicación en Europa.

Aunque en el estudio VBP15-004 se comparó directamente el tratamiento con vamorolona frente a prednisona, los valores de p son nominales ya que no fue posible realizar pruebas estadísticas formales frente a prednisona al no cumplirse el orden jerárquico de pruebas preespecificado. Se comparó vamorolona administrada por vía oral a dosis diarias de 2 mg/kg y 6 mg/kg durante un periodo de tratamiento de 24 semanas frente a 0,75 mg/kg de prednisona diaria en niños ambulatorios de 4 a <7 años con DMD. Sobre la base de las evaluaciones globales, las mejoras en la función motora con vamorolona 6 mg/kg fueron en general similares a las observadas con prednisona en la semana 24, excepto para la 6MWT y la puntuación NSAA para la que prednisona proporcionó resultados numéricamente superiores. Al inicio, la distancia recorrida en el 6MWT era menor y el NSAA más bajo en el grupo de vamorolona 6mg/kg/día en comparación con el de prednisona. Sin embargo, a pesar de estas diferencias iniciales frente a vamorolona 6 mg/kg/día, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre prednisona y vamorolona 6 mg/kg/día en el estudio VISION-DMD.

Vamorolona parece aportar una mejora en el perfil de seguridad óseo y de crecimiento de los pacientes con DMD en relación con los glucocorticoides, aunque está por definir la relevancia clínica de estos hallazgos. Sin embargo, su perfil de eficacia es similar a los corticoides, a falta de confirmación con estudios posteriores en los que se realice una comparación directa con poder estadístico.

Por lo tanto, vamorolona podría considerarse una alternativa terapéutica a los corticoides en pacientes con DMD que mantengan la capacidad de deambulación al inicio del tratamiento, especialmente cuando los corticoides no puedan seguir utilizándose por toxicidad inasumible, si bien estos tienen una mayor experiencia de uso. Deberá prestarse especial atención en los pacientes con cardiomiopatía sintomática, ya que sobre este grupo no se han realizado estudios.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares y Duchenne Parent Project España han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Resultados objetivos primarios y secundarios del estudio VBP15-004.

| Objetivos primarios                                          |                                          |                       |                                |                     |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|
| Velocidad TTSTAND en 24 semanas<br>(levantamientos/segundos) | Grupos tratamiento                       |                       | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n = 27) | Placebo<br>(n = 28) |
|                                                              | Valor (DE)                               |                       | 0,054 (0,0666)                 | -0,007 (0,0628)     |
|                                                              | LSM (DE)                                 |                       | 0,0464 (0,0135)                | -0,0121 (0,0134)    |
|                                                              | Efecto<br>estimado<br>por<br>comparación | Grupos de comparación | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n = 28) | Placebo<br>(n = 28) |
|                                                              |                                          | Diferencia LSM (DE)   | 0,0586 (0,0187)                |                     |
|                                                              |                                          | IC 95%                | 0.0218, 0.0953                 |                     |
|                                                              |                                          | Valor de p            | 0,0018                         |                     |
| Objetivos secundarios                                        |                                          |                       |                                |                     |
| Velocidad TTSTAND en 24 semanas<br>(levantamientos/segundos) | Grupos tratamiento                       |                       | Vamorolona 2 mg/kg<br>(n = 29) | Placebo<br>(n = 28) |
|                                                              | Valor (DE)                               |                       | 0,041 (0,0869)                 | -0,007 (0,0628)     |
|                                                              | Efecto<br>estimado<br>por                | Grupos de comparación | Vamorolona 2 mg/kg<br>(n = 30) | Placebo<br>(n = 28) |

|                                       |                       |                       |                                |                     |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|
|                                       | comparación           | LSM (DE)              | 0,0309 (0,0130)                | -0,0121 (0,0134)    |
|                                       |                       | Diferencia LSM (DE)   | 0,0430 (0,0184)                |                     |
|                                       |                       | IC 95%                | 0,069, 0,0791                  |                     |
|                                       |                       | Valor de p            | 0,0196                         |                     |
| Distancia 6MWT en 24 semanas (metros) | Grupos tratamiento    |                       | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n = 20) | Placebo<br>(n = 19) |
|                                       | Valor (DE)            |                       | 28,8 (49,66)                   | -23,9 (59,62)       |
|                                       | Comparación de grupos | Grupos de comparación | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n = 28) | Placebo<br>(n = 28) |
|                                       |                       | LSM (DE)              | 24,5689 (10,0582)              | -11,3670 (10,6982)  |
|                                       |                       | Diferencia LSM (DE)   | 35,9359 (14,2577)              |                     |
|                                       |                       | IC 95%                | 7,9867, 63,8851                |                     |
|                                       |                       | Valor de p            | 0,0117                         |                     |
|                                       | Grupos de tratamiento |                       | Vamorolona 2 mg/kg<br>(n=20)   | Placebo (n=19)      |
| Distancia 6MWT (metros) en 24 semanas | Valor (DE)            |                       | 31,0 (51,12)                   | -23,9 (59,62)       |
|                                       | Efecto estimado       | Comparación de grupos | Vamorolona 2 mg/kg<br>(n=30)   | Placebo (n=28)      |

|                                                      |                                          |                       |                              |                    |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------|
|                                                      | por<br>comparación                       | LSM (DE)              | 24,9788 (10,0352)            | -11,3670 (10,6082) |
|                                                      |                                          | Diferencia LSM (DE)   | 36,3458 (14,3319)            |                    |
|                                                      |                                          | IC 95%                | 8,2538, 64,4379              |                    |
|                                                      |                                          | Valor de p            | 0,0112                       |                    |
| Velocidad TTRW<br>(metros/segundos) en 24<br>semanas | Grupos de tratamiento                    |                       | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n=25) | Placebo (n=24)     |
|                                                      | Valor (DE)                               |                       | 0,277 (0,2788)               | 0,017 (0,3321)     |
|                                                      | Efecto<br>estimado<br>por<br>comparación | Comparación de grupos | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n=28) | Placebo (n=28)     |
|                                                      |                                          | LSM (DE)              | 0,2542 (0,0550)              | 0,0171 (0,0565)    |
|                                                      |                                          | Diferencia LSM (DE)   | 0,2372 (0,0768)              |                    |
|                                                      |                                          | IC 95%                | 0,0867, 0,3876               |                    |
|                                                      |                                          | Valor de p            | 0,0020                       |                    |
|                                                      | Grupos de tratamiento                    |                       | Vamorolona 2 mg/kg<br>(n=24) | Placebo (n=24)     |
| Velocidad TTRW<br>(metros/segundos)                  | Valor (DE)                               |                       | 0,160 (0,2267)               | 0,017 (0,3321)     |
|                                                      | Efecto<br>estimado<br>por<br>comparación | Comparación de grupos | Vamorolona 2 mg/kg<br>(n=30) | Placebo (n=28)     |
|                                                      |                                          | LSM (DE)              | 0,1387 (0,0562(              | 0,0171 (0,0565)    |
|                                                      |                                          |                       |                              |                    |

|                                          |                                          |                       |                              |                      |
|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|
|                                          |                                          | Diferencia LSM (DE)   | 0,1216 (0,0788)              |                      |
|                                          |                                          | IC 95%                | -0,0328, 0,2761              |                      |
|                                          |                                          | Valor de p            | 0,1228                       |                      |
| Distancia 6MWT (metros)<br>en 24 semanas | Grupos de tratamiento                    |                       | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n=20) | Prednisona (n=22)    |
|                                          | Valor (DE)                               |                       | 28,8 (49,66)                 | 39,7 (30,62)         |
|                                          | Efecto<br>estimado<br>por<br>comparación | Comparación de grupos | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n=28) | Prednisona (n=31)    |
|                                          |                                          | LSM (DE)              | 24,5689 (10,0582)            | 44,1212 (9,64444)    |
|                                          |                                          | Diferencia LSM (DE)   | -19,5523 (13,3737)           |                      |
|                                          |                                          | IC 95%                | -45,7672, 6,6626             |                      |
|                                          |                                          | Valor de p            | 0,1438                       |                      |
|                                          | Grupos de tratamiento                    |                       | Vamorolona 2mg/kg<br>(n=20)  | Prednisona<br>(n=22) |
| Distancia 6MWT (metros)<br>en 24 semanas | Valor (DE)                               |                       | 31,0 (51,12)                 | 39,7 (30,62)         |
|                                          | Efecto<br>estimado<br>por<br>comparación | Comparación de grupos | Vamorolona 2mg/kg<br>(n=30)  | Prednisona<br>(n=31) |
|                                          |                                          | LSM (DE)              | 24,9788 (10,0352)            | 44,1212(9,6444)      |
|                                          |                                          | Diferencia LSM (DE)   | -19,1424 (13,8002)           |                      |
|                                          |                                          |                       |                              |                      |

|                          |                                          |                       |                              |                   |
|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------|
|                          |                                          | IC 95%                | -46,1926, 7,9079             |                   |
|                          |                                          | Valor de p            | 0,1654                       |                   |
| NSAA total en 24 semanas | Grupos de tratamiento                    |                       | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n=26) | Placebo<br>(n=25) |
|                          | Valor (DE)                               |                       | 3,2 (3,18)                   | -0,2 (2,57)       |
|                          | Efecto<br>estimado<br>por<br>comparación | Comparación de grupos | Vamorolona 6 mg/kg<br>(n=28) | Placebo<br>(n=28) |
|                          |                                          | LSM (DE)              | 2,8660 (0,6134)              | -0,7345 (0,6287)  |
|                          |                                          | Diferencia LSM (DE)   | 3,6005 (0,8508)              |                   |
|                          |                                          | IC 95%                | 1,9330, 5,2680               |                   |
|                          |                                          | Valor de p            | <0,0001                      |                   |

**Tabla 2.** Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

| Nombre                         | Agamree (Vamorolona)                                                                                                                                                    | Prednisona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Deflazacort                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Presentación</b>            | 40 mg/ml suspensión oral                                                                                                                                                | prednisona 2,5 mg comprimidos EFG<br>prednisona 5 mg comprimidos EFG<br>prednisona 10 mg comprimidos EFG<br>prednisona 30 mg comprimidos EFG                                                                                                                                                                                                                                                   | Deflazacort 6 mg comprimidos EFG<br>Deflazacort 30 mg comprimidos EFG                                                                                                                                                                        |
| <b>Posología</b>               | 6 mg/kg una vez al día para <40 kg. 240 mg (6 ml) una vez al día para ≥40 kg. Ajustar a 4 mg/kg/día o 2 mg/kg/día según tolerancia.                                     | - 0,75 mg/kg/día de prednisona;<br>- 0,75 mg/kg/día de prednisona a días alternos o bien durante 10 días, seguidos de 10 días de descanso.                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,9 mg/kg/día deflazacort                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Indicación</b>              | Para el tratamiento de DMD en pacientes a partir de 4 años de edad.                                                                                                     | No posee autorización para esta indicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | No posee autorización para esta indicación                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Efectos Adversos</b>        | Muy frecuentes: Síndrome de Cushing, aumento de peso, aumento del apetito, irritabilidad y vómitos.<br>Frecuentes: Dolor abdominal, dolor abdominal superior y diarrea. | Trastornos de la sangre y sistema linfático, endocrinos, oculares, gastrointestinales, del sistema inmunológico, infecciones e infestaciones, trastornos del metabolismo y nutrición, cardíacos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, nerviosos, psiquiátricos, del aparato reproductor y de la mama, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, vasculares y renales y urinarios. | Trastornos cardíacos, del sistema nervioso, oculares, gastrointestinales, de la piel y tejido conjuntivo, musculoesqueléticos, endocrinos, infecciones e infestaciones, trastornos psiquiátricos, retención de sodio y depleción de potasio. |
| <b>Utilización de Recursos</b> | Jeringa oral proporcionada con el medicamento.                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Conveniencia</b>            | Vía oral. Agitar el frasco antes de administrar. Medir con jeringa oral                                                                                                 | Vía oral. Como norma general, la dosis diaria debe repartirse en 3 o 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | La dosis inicial en el adulto puede variar entre 6 y 90                                                                                                                                                                                      |

|  |                                             |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>y dispensar directamente en la boca.</p> | <p>tomas con preferencia después de las comidas y al acostarse. puede ser administrada en forma de dosis única por la mañana.</p> | <p>mg/día y en el niño entre 0,25 y 1,5 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la enfermedad a tratar y de la evolución de la misma.</p> <p>La dosis inicial deberá mantenerse o modificarse a fin de obtener una respuesta clínica satisfactoria. La dosis de mantenimiento debe ser siempre la mínima capaz de controlar la sintomatología. La reducción de la posología debe ser siempre gradual, con el fin de permitir la recuperación de la función del eje hipotálamo-hipofisario</p> |
|--|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Referencias

- Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2012;71:304—13.
- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:482—91.
- Mercuri E et al. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front Pediatr*. 2023 Nov 10;11:1276144.
- Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):445-455.
- Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, Wyatt M, Leach J, Mubarak S, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1981;23:3—22.
- Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'Ambrosio P, Scutifero M, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: Retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol*. 2012;31:121—5.
- Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy — the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:470—5.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9:77—93.
- Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar I.B., et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet*. 1993;30:728—36.
- Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar I.B., et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 2. Correlations within individual patients. *J Med Genet*. 1993;30:737—44.
- Towbin JA. The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol*. 1998;10:131—9.
- Towbin JA, Bowles NE. Molecular genetics of left ventricular dysfunction. *Curr Mol Med*. 2001;1:81—90.
- Muntoni F, Torelli SAF. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*. 2003;2:731—40.
- Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, et al. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther*. 2011;19:830—40.
- Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51:919—28.
- Van Ruiten HJ, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: A retrospective case note review. *Arch Dis Child*. 2014;99:1074—7.
- Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019 Sep;34(7):469-481. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2018.01.001. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29526319.
- Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al. Practice parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64:13—20.
- Ficha Técnica de Agamree® disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/agamree-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/agamree-epar-product-information_es.pdf)
- European Public Assessment Report de Agamree®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agamree-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, et al. 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. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2480. PMID: 36036925; PMCID: PMC9425287.

22. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 1989 Jun 15;320(24):1592-7. doi: 10.1056/NEJM198906153202405. PMID: 2657428)
23. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2000 Sep;23(9):1344-7. doi: 10.1002/1097-4598(200009)23:9<1344::aid-mus4>3.0.co;2-f. PMID: 10951436
24. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, et al; Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Apr 19;327(15):1456-1468. doi: 10.1001/jama.2022.4315. PMID: 35381069; PMCID: PMC8984930