



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Agamree

Estensione di indicazione nel trattamento della distrofia muscolare di Duchenne in pazienti dai 2 anni di età

Autore: Lanfranco Pellesi

Revisore: Matteo Fornai

Maggio 2026

**Il 23 aprile 2026, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando l'estensione dell'indicazione di Agamree (vamorolone) al trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti dai 2 anni di età. Nell'Unione Europea Agamree era già autorizzato per il trattamento della DMD nei pazienti a partire dai 4 anni di età.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Agamree è il nome commerciale del vamorolone, un corticosteroide dissociativo di prima classe sviluppato come alternativa ai glucocorticoidi tradizionali. Strutturalmente, differisce dai glucocorticoidi convenzionali per l'assenza del gruppo ossidrilico in posizione C11, una modifica che ne altera l'interazione con il recettore glucocorticoide e ne definisce il profilo farmacologico dissociativo.

Il meccanismo d'azione del farmaco si basa sulla dissociazione tra le attività di transattivazione e transrepressione mediate dal recettore glucocorticoide. Il vamorolone si lega selettivamente al recettore glucocorticoide comportandosi come agonista parziale: mantiene l'inibizione della via pro-infiammatoria NF-κB (transrepressione), ritenuta responsabile della maggior parte dell'efficacia anti-infiammatoria nella DMD, riducendo invece l'attivazione della trascrizione mediata dagli elementi di risposta ai glucocorticoidi (*Glucocorticoids Responsive Element*, GRE), tipicamente associata agli effetti avversi quali rallentamento della crescita, perdita di massa ossea e atrofia muscolare. Inoltre, a differenza di prednisone e deflazacort, il vamorolone agisce come antagonista del recettore mineralcorticoide, caratteristica che potrebbe contribuire a un più favorevole profilo cardiovascolare e a un potenziale effetto cardioprotettivo nella cardiomiopatia distrofica.

Il farmaco viene somministrato per via orale come sospensione e ha ricevuto la prima approvazione nel 2023 da FDA per i pazienti con DMD a partire dai 2 anni di età e da EMA a partire dai 4 anni di età.

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

La distrofia muscolare di Duchenne è una malattia genetica rara, a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, causata da mutazioni nel gene *DMD* che codifica per la distrofina, una proteina del citoscheletro essenziale per la stabilità della membrana delle fibre muscolari. La malattia colpisce prevalentemente i maschi, con un'incidenza stimata di circa 1 caso ogni 3.500-6.000 nati maschi. L'assenza di distrofina funzionale determina danno cronico e progressivo del muscolo scheletrico e cardiaco, con infiammazione, necrosi e sostituzione fibro-adiposa del tessuto muscolare. Clinicamente la malattia esordisce nella prima infanzia con ritardo nelle tappe motorie, debolezza muscolare prossimale, andatura anserina e segno di Gowers; segue una progressiva perdita della deambulazione, in genere intorno ai 10-12 anni, e successiva compromissione respiratoria e cardiaca, con riduzione significativa dell'aspettativa di vita.

Lo standard di cura della DMD si basa storicamente sull'uso di corticosteroidi (prednisone, prednisolone e deflazacort), in grado di rallentare la perdita della deambulazione e preservare la funzione muscolare e respiratoria, ma gravati da un profilo di tollerabilità sfavorevole nel lungo termine, con rallentamento della crescita, aumento ponderale, osteoporosi, fratture, sindrome di Cushing, insufficienza surrenalica e disturbi comportamentali.

Nel 2025 l'EMA ha approvato l'inibitore dell'istone deacetilasi givinostat, un'opzione terapeutica non steroidea utilizzabile nei pazienti con DMD deambulanti a partire dai 6 anni di età in associazione ai corticosteroidi.

In precedenza, era disponibile un altro farmaco, ataluren, per il quale tuttavia è stata di recente revocata da EMA l'autorizzazione condizionata, per mancata conferma dell'efficacia del medicinale. Inoltre, sono stati sviluppati oligonucleotidi antisenso per l'*exon skipping* (eteplirsen, golodirsen, viltolarsen) approvati da FDA ma non da EMA, e una terapia genica (delandistrogene moxeparvovec), riservata ad alcune categorie di pazienti ma non approvata in Europa. Nonostante tali progressi, non sono attualmente disponibili terapie curative e i corticosteroidi rimangono il pilastro del trattamento, motivo per cui la disponibilità di un'opzione meglio tollerata anche nei bambini più piccoli consentirebbe di colmare un importante bisogno clinico insoddisfatto.

### **Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione**

L'estensione dell'indicazione pediatrica di Agamree ai bambini a partire dai 2 anni di età è supportata principalmente dai risultati dello studio VBP15-006 (NCT05185622), uno studio di fase II, multicentrico, in aperto, a dosi multiple, condotto per valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica ed efficacia esplorativa del vamorolone in pazienti pediatrici con DMD. Lo studio ha incluso due coorti, di cui una specificamente costituita da bambini steroide-*naïve* di età compresa tra 2 e meno di 4 anni, popolazione finora non rappresentata nei precedenti studi registrativi. I pazienti hanno ricevuto vamorolone per via orale a dosaggi giornalieri di 2 mg/kg o 6 mg/kg per un periodo di trattamento di 12 settimane, con possibilità di prosecuzione in programmi di uso compassionevole.

I dati di farmacocinetica di popolazione hanno mostrato che le esposizioni sistemiche al vamorolone osservate nei bambini di 2–4 anni sono comparabili a quelle riportate nelle fasce di età superiori, supportando la trasferibilità del regime posologico basato sul peso corporeo già autorizzato. Le valutazioni esplorative di efficacia, comprendenti la velocità di alzata da terra (*time to stand*) e altri parametri funzionali motori, sono risultate coerenti con quanto già osservato nello studio VISION-DMD condotto nei pazienti di 4-7 anni, in cui il vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die aveva dimostrato un miglioramento statisticamente significativo del *time to stand* rispetto al placebo a 24 settimane, mantenuto fino a 48 settimane di trattamento. L'estrapolazione di efficacia dalla popolazione pediatrica già studiata a quella più giovane è stata ritenuta giustificata dalla continuità del meccanismo fisiopatologico e farmacologico nella fascia di età considerata.

Il profilo di sicurezza osservato nei bambini di 2-4 anni è risultato sovrapponibile a quello già caratterizzato nella popolazione DMD di età superiore, senza l'individuazione di nuovi segnali di sicurezza. La maggior parte degli eventi avversi emergenti dal trattamento è stata di intensità lieve o moderata, in linea con le note caratteristiche della classe corticosteroidica, e non sono state segnalate interruzioni definitive del trattamento per motivi di sicurezza. Coerentemente con il profilo dissociativo del farmaco, gli effetti tipicamente associati ai glucocorticoidi tradizionali, quali rallentamento della crescita lineare e alterazione dei biomarcatori di *turnover* osseo, sono risultati attenuati rispetto a quanto atteso con prednisone o deflazacort. È stata, tuttavia, osservata una soppressione surrenalica dose-dipendente, già nota per la classe, che richiede attenzione clinica e gestione appropriata in caso di interruzione del trattamento, oltre al monitoraggio standard previsto per la terapia corticosteroidica cronica (funzione endocrina, pressione arteriosa, glicemia e rischio infettivo). Tra i principali limiti delle evidenze disponibili nella fascia 2-4 anni si segnalano il disegno in aperto e a braccio singolo, la numerosità del campione e la durata relativamente breve del *follow-up*, che rendono opportuna la generazione di ulteriori dati a lungo termine attraverso studi post-autorizzativi.

## Bibliografia

- [Santhera Pharmaceuticals. Santhera Receives Positive CHMP Opinion to Expand AGAMREE® \(vamorolone\) Use in Pediatric DMD Patients Aged Two and Older in the EU. Comunicato stampa, 27 aprile 2026](#)
- [European Medicines Agency. Agamree \(vamorolone\) – product information](#)
- [A Phase II Open-Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Vamorolone in Boys Ages 2 to <4 Years and 7 to <18 Years With Duchenne Muscular Dystrophy \(NCT05185622\)](#)
- Dang UJ, Damsker JM, Guglieri M, et al. Efficacy and safety of vamorolone over 48 weeks in boys with Duchenne muscular dystrophy (VISION-DMD). *Neurology*. 2024;102(5):e208112
- Liu X, Wang Y, Gutierrez JS, et al. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(39):24285–24293
- Heier CR, Damsker JM, Yu Q, et al. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol Med*. 2013;5(10):1569–1585