

VALUTAZIONE RELATIVA AL MEDICINALE NON NEGOZIATO C(nn) VAMOROLONE

Ref. Determina n°G14102 del 28/10/2025

06/02/2026

Oggetto:

Valutazione del medicinale vamorolone per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti di età pari o superiore a 4 anni.

Farmaco non negoziato in classe C(nn)

vamorolone (ATC: H02AB18)

PREMESSA

Secondo il procedimento di valutazione dei farmaci C(nn) (det. n° G14102 del 28/10/2025), la CoReFa valuta esclusivamente i farmaci C(nn) offerti a prezzo simbolico e che, secondo quanto riportato nel *dossier* inviato dalla Azienda Farmaceutica, rispettino almeno una delle seguenti condizioni:

- il farmaco da valutare NON presenta alternativa terapeutica;
- in caso di alternativa terapeutica, possiede dati di superiorità.

Tutte le altre richieste verranno automaticamente scartate e rimandate al normale processo autorizzativo soggetto alla preventiva negoziazione da parte di AIFA.

RISULTATO DELLA VALUTAZIONE

Il vamorolone è un corticosteroide dissociativo che si distingue dai corticosteroidi convenzionali per l'assenza del gruppo 11 β idrossicarbonilico. Tale modifica strutturale comporta la perdita di un sito di interazione con il recettore dei glucocorticoidi, determinando una significativa alterazione delle relazioni struttura-attività [1, 2].

In Italia questo farmaco, da agosto 2024, si trova in classe C(nn) per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti di età pari o superiore a 4 anni [3].

Su questa indicazione si concentra la presente valutazione, che ha prima verificato l'esistenza di alternative terapeutiche (1) e poi la presenza di dati di superiorità (2).

1. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Attualmente non esiste una cura effettiva per la DMD. In questo contesto, il ricorso ai corticosteroidi, come emerge anche dalla documentazione presentata dall'Azienda, diventa una componente centrale nella presa in carico del paziente. Il loro impiego mira a rallentare la progressione della malattia preservando la funzione e la forza muscolare [4, 5].

Con la Determina AIFA n. 1122/2017, pubblicata nella GU n. 139 del 17/06/2017 [6], l'utilizzo dei corticosteroidi, in particolare prednisolone, prednisone e deflazacort, sono considerati lo *standard of care* nella DMD e permette l'inclusione di questi farmaci nella lista formulata ai sensi della Legge 648/96 e quindi rimborsabili da parte del SSN per la DMD indipendentemente dalle indicazioni terapeutiche ufficialmente registrate.

Il vamorolone fa parte dei corticosteroidi, in particolare del sottogruppo farmacologico dei glucocorticoidi (H02AB). Tuttavia, la modifica strutturale altera l'interazione con il recettore dei glucocorticoidi permettendo di dissociare l'effetto infiammatorio da alcuni effetti indesiderati [7]. Il vamorolone è attualmente l'unico corticosteroide con autorizzazione al commercio in Italia con queste caratteristiche.

2. VALUTAZIONE SUI DATI DI SUPERIORITÀ

Come riportato nel *dossier* di valutazione e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), l'efficacia e la sicurezza di vamorolone nel trattamento della DMD, sono state valutate tramite uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e con controllo attivo della durata di 24 settimane [9], seguito da una fase di estensione in doppio cieco di 48 settimane per valutare la persistenza dell'effetto [10].

Nello studio sono stati inclusi 121 pazienti pediatrici di sesso maschile con età compresa tra 4 e <7 anni con diagnosi confermata di DMD. I pazienti sono stati randomizzati con i seguenti trattamenti: vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die (n = 30), vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die (n = 30), prednisone quale confronto attivo alla dose di 0,75 mg/kg/die (n = 31) o placebo (n = 30).

L'endpoint primario dello studio [8] è stato quello di valutare la variazione media del "time to stand" (TTSTAND) dal *baseline* alla settimana 24 con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die rispetto al placebo. Gli

endpoint secondari comprendevano: la variazione rispetto al *baseline* del TTSTAND con vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die rispetto al gruppo placebo; la variazione rispetto al *baseline* nella distanza misurata mediante il test della camminata di 6 minuti ("6 Minute Walk Test", 6MWT) con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die vs placebo; la variazione del 6MWT di vamorolone 2 mg/kg/die rispetto al placebo. Per quanto riguarda gli endpoint di sicurezza sono stati valutati i seguenti indicatori: parametri di crescita, biomarcatori ossei e test di stimolazione con corticotropina (ACTH).

Il trattamento con vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die ha comportato un miglioramento statisticamente significativo della variazione della velocità TTSTAND rispetto al placebo (least squares mean (LSM) [SE], +0,05 [0,01] m/s vs - 0,01 [0,01] m/s; differenza LSM 0,06 m/s; IC 95%, 0,02–0,10; P = 0,002). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la variazione rispetto al *baseline* del TTSTAND con vamorolone alla dose di 2 mg/kg/die rispetto al gruppo placebo è risultata statisticamente significativa (LSM [SE], +0.03 [0.01] m/s vs -0.01 [0.01] m/s; differenza LSM, 0.05 m/s; 95% CI, 0.01-0.08m/s; P =0.02). Anche i successivi endpoint secondari ovvero la variazione della distanza 6MWT tra il *baseline* e la settimana 24 rispetto al placebo con le dosi di vamorolone 6 mg/kg/die e 2mg/kg/die sono stati raggiunti con valori statisticamente significativi [9].

Il confronto fra l'efficacia di prednisone e vamorolone (6 mg/kg/die) nei test cronometrici non ha mostrato differenze statisticamente significative fra i due trattamenti.

Per quanto riguarda gli endpoint di sicurezza, il percentile di altezza è diminuito nei partecipanti trattati con prednisone ma non in quelli trattati con vamorolone (variazione dal *baseline* [DS]: prednisone -1,88 [8,81] vs vamorolone 6 mg/kg/die +3,86 [6,16]; P = 0,02). I gruppi trattati con vamorolone e prednisone hanno mostrato un incremento complessivo simile dello z-score dell'indice di massa corporea (BMI) (aumento di 0,4-0,5 punti nel periodo di 24 settimane), con un'elevata variabilità infragruppo. I marker del turnover osseo sono diminuiti con il prednisone, ma non con il vamorolone (osteocalcina media [DS]: prednisone vs vamorolone 6 mg/kg/die, -15,5 [15,8] ng/mL vs -0,17 [17,7] ng/mL; P1NP media [DS]: prednisone vs vamorolone 6 mg/kg/die, -143,7 [124,6] ng/mL vs -7,9 [122,1] ng/mL; CTX1 media [DS]: prednisone vs vamorolone 6 mg/kg/die, -320 [174] pg/mL vs 110 [267] pg/mL; tutte le comparazioni P < .001). Al *baseline*, i bambini con DMD mostravano bassi livelli di cortisolo stimolato da ACTH e un'elevata incidenza di insufficienza surrenalica. Tutti e tre i gruppi di trattamento (i due dosaggi di vamorolone e il prednisolone) hanno determinato un aumento dell'insufficienza surrenalica.

Per vamorolone alla dose di 6 mg/kg/die, i miglioramenti ottenuti nei test della funzionalità degli arti inferiori a 24 settimane, si sono in gran parte riconfermati a 48 settimane di trattamento (TTSTAND: LSM [SE] alla settimana 24 pari a 0,052 [0,0130] vs LSM [SE] alla settimana 48 pari a 0,0446 [0,0138]). La dose di 6 mg/kg/die di vamorolone ha mostrato un migliore mantenimento dell'effetto rispetto alla dose di 2 mg/kg/die per la maggior parte (3 su 5) degli outcome motori [10].

Per quanto riguarda gli endpoint di sicurezza, il passaggio (switch) da prednisone a vamorolone alla settimana 24 ha mostrato una riduzione degli eventi avversi riferiti dai caregiver, suggerendo una migliore tollerabilità al vamorolone. I percentili e i punteggi z dell'altezza non sono diminuiti con vamorolone nel periodo di 48 settimane. Il passaggio da prednisone dopo 24 settimane a vamorolone fino alla settimana 48 ha comportato un recupero della crescita lineare statisticamente significativo (differenza LSM 4,98; IC 95% 0,75-9,21; P = 0,02) [10].

Come deducibile dai risultati dello studio registrativo, sebbene non emergano differenze in termini di efficacia fra prednisone e vamorolone, quest'ultimo, a parità di efficacia, presenta un profilo di sicurezza migliore. A supporto di quanto dimostrato nello studio registrativo, è presente in letteratura una revisione sistematica e meta-analisi [11] che descrive come il vamorolone abbia un'efficacia comparabile ai corticosteroidi tradizionali nella DMD con esiti di sicurezza migliori.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che il vamorolone potrebbe essere un'alternativa ai corticosteroidi tradizionali nel trattamento della DMD, fornendo benefici terapeutici simili con meno effetti collaterali.

In questo contesto si inseriscono anche le raccomandazioni e le opinioni espresse dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e dalla Haute Autorité de Santé (HAS) [12,13] riguardo all'uso del vamorolone nella DMD. In particolare, tali enti hanno dato un parere favorevole all'uso e al rimborso del farmaco nella DMD sulla base del beneficio ottenuto dalla riduzione dei classici effetti collaterali associati ai corticosteroidi. Questo parere è stato dato nonostante i limiti degli studi, legati principalmente alla numerosità del campione e alla necessità di dati di follow-up a lungo termine.

CONCLUSIONI

Il materiale fornito nel *dossier* unito alle informazioni raccolte dalla ricerca bibliografica e allo studio di documenti regolatori, ha permesso di fornire una valutazione positiva dell'istanza di valutazione presentata dall'Azienda Farmaceutica. Quindi, il vamorolone potrebbe essere dispensato in classe C(nn) al prezzo simbolico di 1€ nella regione Lazio con la seguente indicazione:

- *per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne in pazienti di età pari o superiore a 4 anni.*

LETTERATURA CONSULTATA

1. Mah, J. K., Clemens, P. R., Guglieri, et al. (2022). Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. *JAMA network open*, 5(1), e2144178. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.44178>
2. Agenzia Europea per i Medicinali. Agamree: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto [Internet]. 2024 [citato il 6 Febbraio 2026]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu>
3. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di vamorolone, «Agamree». (Determina n. 410/2024). (GU Serie Generale n.190 del 14-08-2024)
4. Matthews, E., Brassington, R., Kuntzer, T., Jichi, F., & Manzur, A. Y. (2016). Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(5), CD003725. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4>
5. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and

- gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet. Neurology*, 17(3), 251–267.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
6. Modifica della determina 23 dicembre 2016 relativa all'inserimento dei medicinali per uso umano «prednisone, prednisolone e deflazacort» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne. (Determina n. 1122/2017). (GU Serie Generale n.139 del 17-06-2017)
 7. 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 U S A*. 2020;117(39):24285–24293. doi:10.1073/pnas.2006890117
 8. Crisafulli, S., Sultana, J., Fontana, A., Salvo, F., Messina, S., & Trifirò, G. (2020). Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases*, 15(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01430-8>
 9. Guglieri, M., Clemens, P. R., Perlman, et al. (2022). Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 79(10), 1005–1014. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2480>
 10. Dang, U. J., Damsker, J. M., Guglieri, M., et al. (2024). Efficacy and Safety of Vamorolone Over 48 Weeks in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*, 102(5), e208112. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000208112>
 11. Javed, D., Javed, A., Jajja, F. A., & Jahanzeb, A. (2025). Vamorolone Versus Traditional Glucocorticoids in Duchenne Muscular Dystrophy: A Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *The Journal of pharmacy technology : jPT : official publication of the Association of Pharmacy Technicians*, 87551225251349402. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1177/87551225251349402>
 12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2025, January 16). Vamorolone for treating Duchenne muscular dystrophy in people aged 4 years and over. NICE.
 13. Haute Autorité de Santé (HAS). (2024, June 12). *Vamorolone (AGAMREE) 40 mg/mL oral suspension: Assessing health technologies* (Original French opinion adopted by the Transparency Committee). HAS.