

Dystrophies musculaires des ceintures

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/lgmdr9-liee-fkrp-fin-domagrozumab-pf-06252616-140855>

LGMDR9 liée à FKRП : fin du domagrozumab (PF-06252616)

Si le domagrozumab a été bien toléré par les 19 participants, il ne s'est pas montré plus efficace que les autres inhibiteurs de la myostatine dans les myopathies.

Le domagrozumab (PF-06252616) est un inhibiteur de la myostatine qui semblait plus prometteur chez la souris que le MYO-029, l'un des premiers candidat médicament de cette famille à avoir été testé (entre 2005 et 2007), sans succès, dans la dystrophie musculaire de Becker, la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale et les dystrophies musculaires des ceintures.

Un [essai de phase II/III](#) en ouvert a évalué différentes doses de domagrozumab chez 19 personnes ambulantes, âgées en moyenne de 38,9 ans et atteintes de [dystrophie musculaire des ceintures](#) (LGMD) R9 liée à la FKRП. Mené aux États-Unis par le laboratoire Pfizer de juillet 2016 à janvier 2019, ses résultats ont été publiés en mai 2021.

Une bonne tolérance...

Le domagrozumab a été bien toléré. Sans qu'il y ait eu d'effets indésirables cardiaques graves, il se pourrait que, comme dans la dystrophie musculaire de Duchenne, il exerce un effet négatif sur la fonction cardiaque : la prise de domagrozumab s'est accompagnée d'une modification sans gravité de la fraction d'éjection du ventricule gauche, qui s'est rétablie à l'arrêt du traitement.

... mais pas d'efficacité

Les résultats ont été aussi décevants que dans la dystrophie musculaire de Duchenne, où un essai en double aveugle contre placebo chez 120 garçons âgés de 6 à 16 ans n'avait pu montrer d'amélioration de la force musculaire après 48 ou 96 semaines de traitement par domagrozumab. Ici non plus, le domagrozumab n'a pas entraîné d'amélioration de la force musculaire dans la LGMDR9.

Compte tenu de l'absence d'efficacité du domagrozumab dans la LGMDR9 et la dystrophie musculaire de Duchenne, le laboratoire Pfizer a décidé d'arrêter son développement.

Source

[A phase Ib/IIa, open-label, multiple ascending-dose trial of domagrozumab in fukutin-related protein limb-girdle muscular dystrophy](#)

Doris G Leung, Alex E Bocchieri, Shivani Ahlawat, Michael A Jacobs, Vishwa S Parekh, Vladimir Braverman, Katherine Summerton, Jennifer Mansour, Nikia Stinson, Genila Bibat, Carl Morris, Shannon Marraffino, Kathryn R Wagner

Muscle Nerve . 2021 May 7. doi: 10.1002/mus.27259. Online ahead of print

[Randomized phase 2 trial and open-label extension of domagrozumab in Duchenne muscular dystrophy.](#)

Wagner KR, Abdel-Hamid HZ et al.

Neuromuscul Disord. 2020 Jun;30(6):492-502.

Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2021/07/02/le-domagrozumab-pf-06252616-nest-pas-non-plus-efficace-dans-la-lgmdr9-liee-a-fkrp/>

Le domagrozumab (PF-06252616) n'est pas non plus efficace dans la LGMDR9 liée à FKRП

Si les anti-myostatines paraissent une piste séduisante pour redonner du muscle dans les maladies neuromusculaires, aucun essai clinique chez l'homme des différentes molécules exerçant cette action (anticorps anti-myostatine, folliculine, molécules bloquant ou leurrant les récepteurs de la myostatine...) n'a fait preuve de leur efficacité, malgré des résultats encourageants dans les modèles animaux, la souris notamment.

Le domagrozumab (PF-06252616) est un anticorps neutralisant anti-myostatine. Ses résultats chez la souris semblaient plus prometteurs que ceux du MYO-029, l'un des premiers inhibiteurs de la myostatine à avoir été testé entre 2005 et 2007, sans succès, dans la dystrophie musculaire de Becker, la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale et les dystrophies musculaires des ceintures.

Dans les suites d'un essai dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), Pfizer a réalisé entre juillet 2016 et janvier 2019, un essai évaluant trois doses de domagrozumab chez 19 personnes atteintes de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) R9 liée à FKRP, âgées de 19 à 67 ans.

Trois cohortes ont été recrutées successivement :

- une première de quatre participants a reçu 5mg/kg de domagrozumab toutes les quatre semaines pendant 32 semaines, puis, après une période sans traitement de 16 semaines, 40 mg/kg pendant 50 semaines ;
- une deuxième de sept participants a reçu 20mg/kg chaque mois pendant 32 semaines, puis, après une pause thérapeutique de 16 semaines, 40 mg/kg pendant 40 semaines
- et enfin une troisième cohorte de huit personnes a reçu d'emblée la forte dose toutes les quatre semaines pendant 32 semaines, puis, après une fenêtre thérapeutique de 16 semaines, de nouveau 40 mg/kg pendant 24 semaines.

Si le domagrozumab a été bien toléré, il n'a eu aucun effet significatif sur la force et la fonction musculaires des participants. À noter qu'il est possible que, comme dans la dystrophie musculaire de Duchenne, il exerce un effet négatif sur la fonction cardiaque : la fraction d'éjection du ventricule gauche s'est trouvée modifiée sous traitement, mais s'est rétablie lors de la fenêtre thérapeutique.

Compte tenu de l'absence d'efficacité tant dans la DMD que dans la LGMDR9, le laboratoire Pfizer a arrêté le développement du domagrozumab.

Sources

[A phase Ib/IIa, open-label, multiple ascending-dose trial of domagrozumab in fukutin-related protein limb-girdle muscular dystrophy](#)

Doris G Leung, Alex E Bocchieri, Shivani Ahlawat, Michael A Jacobs, Vishwa S Parekh, Vladimir Braverman, Katherine Summerton, Jennifer Mansour, Nikia Stinson, Genila Bibat, Carl Morris, Shannon Marraffino, Kathryn R Wagner

Muscle Nerve . 2021 May 7. doi: 10.1002/mus.27259. Online ahead of print

[Antimyostatin Treatment in Health and Disease: The Story of Great Expectations and Limited Success](#)

Tue L Nielsen, John Vissing, Thomas O Krag

Cells. 2021 Mar 3;10(3):533.