

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-435/V1/10032026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de givinostat (Duvyzat®) en indicación para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes ambulatorios a partir de 6 años de edad y con tratamiento concomitante de corticoesteroides

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Principio activo (DUVYZAT®)	2
Farmacología	2
Eficacia	4
Estudio principal (EPIDYS) (5,17)	4
Seguridad (5,15,19)	7
Discusión	9
Conclusión	12
Grupo de expertos	14
Anexo	15
Referencias	21

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 (1–4). Su prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 0,5 por cada 10.000 varones, lo que equivale a 1.000 casos en España (1) y 15.000 en la Unión Europea (5). Constituye la distrofia muscular más frecuente en la infancia (1). La enfermedad se caracteriza por una debilidad muscular progresiva de inicio temprano, que conlleva discapacidad, dependencia y muerte prematura (1,6).

La mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 3 y los 5 años de edad (1,2). La debilidad muscular sigue un curso progresivo que conduce a la pérdida de la deambulación antes de la adolescencia, asociándose posteriormente a complicaciones respiratorias, ortopédicas y cardíacas (1). Así mismo, es frecuente la presentación de alteraciones neurocognitivas que, aunque no progresivas, tienen un impacto relevante en el aprendizaje y en la calidad de vida de los pacientes (1,2,5). En los últimos años el adecuado manejo de las complicaciones junto con el uso de corticoides y ventilación asistida, han permitido prolongar la supervivencia hasta la tercera o cuarta década de la vida (1,2)

La DMD presenta una marcada heterogeneidad clínica, tanto en la edad de inicio como en la velocidad de progresión y la gravedad de las manifestaciones musculares, respiratorias y cardíacas, incluso entre pacientes con características genéticas comparables (7). Esta variabilidad condiciona el abordaje terapéutico especialmente en función del estadio de la enfermedad y del estado funcional del paciente (1).

La DMD está causada por diversas mutaciones en el gen de la distrofina (DMD; locus Xp21.2) (1,2,5), que conducen a la ausencia de una proteína esencial para la estabilidad estructural del músculo y desencadena una degeneración muscular progresiva. Existen variantes alélicas más leves, como la distrofia muscular de Becker (DMB), en las que la producción parcial de la distrofina se asocia a una evolución clínica menos grave y a una mayor preservación de la deambulación (3).

El diagnóstico de la DMD debe ser temprano, preciso y rápido para garantizar un inicio precoz de las intervenciones terapéuticas (1,6,7). Ante la sospecha clínica de DMD, se recomienda la determinación de los niveles séricos de creatina quinasa (CK, por sus siglas en inglés), que en los pacientes con DMD superan de 10 a 100 veces los valores normales (1,6–9). Si existen antecedentes familiares, se debe realizar esta determinación ante la mínima sospecha (1).

El diagnóstico se confirma mediante un estudio genético, el cual es el estándar de referencia (1,6,10), comenzando con la técnica de Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA, por sus siglas en inglés) 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 sin sentido o puntuales (1,10). 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 (6,9,10).

El pronóstico de la DMD ha mejorado de forma significativa en las últimas décadas gracias a abordaje multidisciplinar que incluye el uso de corticoides y el tratamiento precoz de las complicaciones respiratorias, cardíacas, nutricionales, fisioterapéuticas y ortopédicas (1,7,11). La instauración de ventilación nocturna ha aumentado significativamente la supervivencia (1,7), y el tratamiento de la miocardiopatía asociada debe iniciarse de forma temprana, antes de la aparición de los signos de disfunción cardíaca para mejorar su evolución clínica (1,9). No obstante, la enfermedad mantiene un curso progresivo, con una marcada variabilidad interindividual en cuanto a gravedad y velocidad de progresión (1,6).

En la actualidad, no existe un tratamiento curativo para la DMD (1,6,7,11). El manejo terapéutico tiene como objetivos principales retrasar la progresión de la enfermedad, preservar la función motora y respiratoria, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. El tratamiento estándar se basa en el uso de corticoides, junto con medidas de soporte dirigidas a las complicaciones de la enfermedad (1,7). En este contexto, la disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas hace necesario analizar su aportación clínica en relación con las opciones actualmente disponibles dirigidas a modificar la evolución de la enfermedad o a subpoblaciones específicas de pacientes cuyo posicionamiento en la práctica clínica actual es el objeto de este informe.

Principio activo (DUVYZAT®)

Givinostat (Duvyzat®) recibió una autorización condicional por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en abril de 2025 para el tratamiento DMD en pacientes ambulatorios a partir de 6 años de edad y con tratamiento concomitante de corticoesteroide (12). Este medicamento ha sido designado como huérfano (13,14).

Farmacología

Givinostat es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) de clase I y II que modula la actividad no controlada de la HDAC en los músculos distróficos, lo que contribuye a la afección de la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Se ha demostrado que la inhibición de la HDAC por parte de givinostat reduce el daño en las fibras musculares, la inflamación

muscular crónica, la fibrosis y los depósitos grasos y promueve la biogénesis mitocondrial. El mecanismo de acción de givinostat es independiente de la mutación genética subyacente de la distrofina que causa la enfermedad (15).

Se presenta en suspensión oral de givinostat (Duvyzat®) 8,86 mg/ml. El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

Antes de iniciar el tratamiento con givinostat, se deben obtener y evaluar los recuentos basales de plaquetas y triglicéridos. No se debe iniciar el tratamiento con givinostat en pacientes que presenten un recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$. Se deben supervisar los recuentos de plaquetas y triglicéridos, tal como se recomienda durante el tratamiento, para determinar si es necesaria una modificación de la dosis (ver sección 4.4 y las instrucciones del ajuste de la dosis que señaladas en la ficha técnica). En aquellos pacientes que sufran una cardiopatía subyacente o que estén tomando medicamentos que provoquen una prolongación del intervalo QT, también se debe obtener un ECG cuando se inicie el tratamiento con givinostat, durante el uso concomitante y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico (ver sección 4.4 de la ficha técnica).

La dosis recomendada de givinostat se basa en el peso corporal y se debe administrar por vía oral dos veces al día (ver Tabla 1)

Tabla 1. Posología recomendada.

Peso ^(a)	Posología	Volumen de suspensión oral
De 15 kg a menos de 20 kg	22,2 mg dos veces al día	2,5 ml dos veces al día
De 20 kg a menos de 40 kg	31 mg dos veces al día	3,5 ml dos veces al día
De 40 kg a menos de 60 kg	44,3 mg dos veces al día	5 ml dos veces al día
60 kg o más	53,2 mg dos veces al día	6 ml dos veces al día

^(a) Basado en el peso corporal real.

La decisión de continuar el tratamiento en aquellos pacientes que dejen de ser ambulantes la debe tomar el médico en función de la evaluación global de la relación beneficio/riesgo.

Ajuste de la dosis en caso de trombocitopenia, diarrea o hipertrigliceridemia:

Se debe aplicar una reducción de la dosis (ver Tabla A4 del anexo) en el caso de pacientes que presenten:

- Un recuento de plaquetas $<150 \times 10^9/l$ verificado mediante dos analíticas con una semana de diferencia
- Una diarrea moderada o grave (más de 4 deposiciones al día)
- Una concentración de triglicéridos en ayunas $> 300 \text{ mg/dl}$ verificada mediante dos analíticas con una semana de diferencia.

Según la gravedad de estas reacciones adversas (trombocitopenia, diarrea o hipertrigliceridemia), se debe contemplar la interrupción del tratamiento antes de la modificación de la dosis.

Eficacia

Los datos de principales de eficacia de givinostat (Duvyzat®) proceden del ensayo clínico pivotal de fase 3 EPYDYS (DSC/14/2357/48; EudraCT nº 2016-000401-36) (16), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de givinostat en pacientes ambulatorios ≥ 6 años con DMD (17).

Estudio principal (EPIDYS) (5,17)

Diseño

Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 44 centros de atención terciaria de 11 países (Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Israel, Italia, Países Bajos, Serbia, España, Reino Unido y Estados Unidos) (5,17).

El estudio EPIDYS tuvo una duración total de 19 meses, que incluyó un periodo de selección de hasta 4 semanas y un periodo de tratamiento de 18 meses. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir givinostat o placebo. La aleatorización se estratificó según el tratamiento concomitante con corticosteroides, en función del tipo (deflazacort u otros) y del régimen de administración (diario o intermitente) (5,17).

El estudio contó con un Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC, por sus siglas en inglés), responsable de la supervisión periódica de la seguridad y del seguimiento del desarrollo del estudio, incluyendo la revisión de un análisis interino preespecificado con criterios de futilidad y una reestimación ciega del tamaño muestral.

Givinostat o placebo se administraron por vía oral, dos veces al día. La dosis de givinostat se ajustó en función del peso corporal mediante categorías predefinidas, con el objetivo de alcanzar exposiciones comparables entre pacientes. El protocolo contempló inicialmente un régimen de dosificación (Régimen 1) que iniciaba con un nivel de dosis A (de 20 mg a 70 mg cada 12 h según la categoría de peso) y, posteriormente, un régimen alternativo (Régimen 2) que iniciaba con el nivel de dosis B (de 13,3 mg a 46,7 mg cada 12 h según la categoría de peso), para optimizar la tolerabilidad, manteniéndose en todo momento el carácter ciego del tratamiento. El diseño permitió reducciones de dosis adicionales a un nivel de dosis C (de 10,6 mg a 37,4 mg cada 12 h) e interrupciones temporales en caso de problemas de tolerabilidad (5,17).

La población del estudio estuvo constituida por pacientes varones ambulatorios con DMD confirmada genéticamente, de 6 años o más, en tratamiento estable con corticosteroides sistémicos durante al menos 6 meses previos a la inclusión, con previsión de estabilidad del tipo, dosis y pauta durante el periodo de seguimiento (5,17).

El reclutamiento se preespecificó en dos subgrupos en función de la fracción grasa del vasto lateral (VLFF por sus siglas en inglés) basal: un grupo A (VLFF $>5\%$ y $\leq 30\%$) y un grupo B (VLFF $\leq 5\%$ o $>30\%$). El grupo A se seleccionó con el objetivo de incluir pacientes con riesgo limitado de pérdida brusca de la deambulación y con potencial de progresión funcional medible durante el periodo del estudio, mientras que el grupo B permitió ampliar la evaluación de la seguridad de givinostat a una población más heterogénea de pacientes con DMD. Estos criterios se basaron en opinión experta y son coherentes con recomendaciones de consenso publicadas sobre medidas de resultado en esta patología. La población definida como diana (grupo A) constituyó la base principal para la evaluación confirmatoria de la eficacia (5,17).

Los principales criterios de inclusión incluyeron pacientes varones ambulatorios de ≥ 6 años con DMD confirmada genéticamente, con manifestaciones clínicas compatibles y un grado funcional conservado, definido mediante pruebas funcionales estandarizadas (subida de cuatro escalones y tiempo para incorporarse desde el suelo) dentro de rangos preespecificados, así como una fuerza mínima del cuádriceps. Asimismo, los pacientes debían encontrarse en tratamiento estable con corticosteroides sistémicos durante al menos 6 meses previos al inicio del estudio (5,17).

Los principales criterios de exclusión comprendieron la exposición reciente a otros medicamentos en investigación o a tratamientos potencialmente modificadores de la enfermedad (como idebenona o terapias de restauración de

distrofina), así como el uso de tratamientos farmacológicos distintos de los corticosteroides o la realización de cirugías recientes o planificadas que pudieran interferir con la fuerza o la función muscular. Se excluyeron también pacientes con contracturas musculoesqueléticas relevantes o cambios recientes en su manejo, así como aquellos con comorbilidades clínicamente significativas que pudieran afectar a la seguridad, al cumplimiento del protocolo o a la interpretación de los resultados, incluyendo enfermedades neurológicas no controladas, cardiopatía clínicamente relevante, alteraciones psiquiátricas o contraindicaciones para la realización de resonancia magnética. Asimismo, fueron criterios de exclusión las alteraciones analíticas relevantes, la presencia de infecciones crónicas activas, el riesgo aumentado de arritmias ventriculares, la hipersensibilidad a los componentes del medicamento del estudio y determinadas intolerancias metabólicas, como la intolerancia al sorbitol o a la fructosa (5,17).

Objetivos de eficacia

El Objetivo primario del estudio consistió en:

- Establecer los efectos de givinostat frente a placebo, administrado de forma crónica durante 18 meses, para ralentizar la progresión de la enfermedad en sujetos ambulatorios con DMD.

Los objetivos secundarios de estudio fueron:

- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de givinostat frente a placebo, administrado de forma crónica en sujetos con DMD.
- Evaluar el perfil farmacocinético de givinostat administrado de forma crónica en sujetos con DMD.
- Evaluar el impacto de givinostat frente a placebo, administrado de forma crónica, sobre la calidad de vida y las actividades de la vida diaria.

Criterios de valoración de eficacia

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio medio en el tiempo para subir cuatro escalones (4SC) antes y después de 18 meses de tratamiento con givinostat frente a placebo.

El análisis primario del criterio de valoración primario se basó en valores transformados logarítmicamente, con el objetivo de estabilizar la varianza y permitir una comparación basada en razones entre grupos.

Los criterios de valoración clave de eficacia clave fueron:

- Función:
 - Cambio medio en el tiempo para incorporarse desde el suelo.
 - Cambio medio en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT, por sus siglas en inglés).
 - Cambio medio en la puntuación de la *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA).
 - Pérdida acumulada de función según la puntuación de la NSAA.
 - Cambio medio de la fuerza muscular evaluada mediante extensión de rodilla y flexión de codo, medida mediante dinamometría manual (*hand-held myometry*, HHM).
- Imagen:
 - Cambio medio en la fracción grasa del músculo vasto lateral (VL MFF).

Para el manejo de los datos faltantes, el protocolo contempló una estrategia de imputación preespecificada. Adicionalmente, a solicitud de las autoridades regulatorias, se realizaron análisis de sensibilidad más conservadores, incluyendo imputación múltiple tipo jump-to-reference, con el objetivo de evaluar la robustez de los resultados del análisis primario.

Resultados

Entre el 6 de junio de 2017 y el 22 de febrero de 2022 se evaluaron 359 pacientes para su elegibilidad, de los cuales 179 fueron incluidos y aleatorizados a recibir givinostat ($n = 118$) o placebo ($n = 61$). Un total de 170 pacientes (95 %) completaron el estudio. En función de la fracción grasa del músculo vasto lateral (VLFF), 120 pacientes (67 %) se asignaron al grupo A y 59 pacientes (33 %) al grupo B, con tasas de finalización similares en ambos grupos. Las características basales, incluyendo la edad y los parámetros funcionales, fueron comparables entre los grupos de tratamiento (5,17).

La duración media del tratamiento fue de 493 días y fue similar en todos los grupos. El cumplimiento medio del tratamiento fue superior al 98 % tanto en el grupo de givinostat como en el grupo placebo. El tratamiento del estudio se interrumpió temporalmente en 25 pacientes (19 en el grupo de givinostat y 6 en el grupo placebo), principalmente debido a acontecimientos adversos, con una duración media de interrupción de 34,4 días. Se requirió una reducción de dosis en 57 pacientes (48 %) tratados con givinostat y en 7 pacientes (11 %) del grupo placebo. Durante el desarrollo del estudio, la pauta de dosificación se modificó al régimen 2 tras la aleatorización de 82 pacientes (46 %). Un paciente del grupo placebo perdió la capacidad de deambulación durante el seguimiento (5,17).

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor basal en el tiempo necesario para subir cuatro escalones (4 star-climb, 4SC, por sus siglas en inglés), medido en segundos, a los 18 meses. En el análisis primario preespecificado, basado en valores transformados logarítmicamente, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de givinostat frente a placebo ($p = 0,0374$). El tiempo medio para completar la prueba 4SC aumentó en el grupo de givinostat de 3,39 segundos al inicio a 4,70 segundos a los 18 meses, mientras que en el grupo placebo el incremento fue mayor, de 3,48 a 6,37 segundos. La razón de medias geométricas de mínimos cuadrados fue de 0,86 (IC 95 %: 0,75–0,99) (ver Tabla A1 del anexo), lo que corresponde a un aumento menor del tiempo para completar la prueba en el grupo tratado con givinostat en comparación con placebo (5).

En un análisis complementario utilizando datos no transformados, el cambio medio desde el valor basal en el tiempo para completar el 4SC a los 18 meses fue de 1,25 segundos en el grupo de givinostat y de 3,03 segundos en el grupo placebo, con una diferencia de medias de mínimos cuadrados de -1,78 segundos a favor de givinostat ($p = 0,037$). El mayor deterioro observado en el grupo placebo en comparación con el grupo tratado con givinostat fue evidente a partir de la semana 48 del estudio (5).

Respecto a los criterios de valoración secundarios clave, tras el ajuste por multiplicidad mediante el procedimiento de Hochberg, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (ver Tabla A2 del anexo). No obstante, se observaron diferencias significativas a favor de givinostat en varias variables secundarias. La puntuación total de la NSAA, mostró un menor deterioro desde el valor basal en el grupo tratado con givinostat en comparación con placebo a lo largo de los 18 meses, con una diferencia de medias de mínimos cuadrados de 1,91 puntos. Asimismo, la pérdida funcional acumulada evaluada mediante la NSAA, definida como la transición persistente de una puntuación de 2 o 1 a 0 en los ítems de la escala, fue menor en el grupo de givinostat, con una razón de fallos de 0,61 en comparación con placebo (5).

En relación con los resultados de imagen, el análisis mediante espectroscopia por resonancia magnética (MRS, por sus siglas en inglés) mostró una menor infiltración grasa del músculo vasto lateral en el grupo tratado con givinostat frente a placebo a los 18 meses. La diferencia de medias de mínimos cuadrados en la fracción grasa fue de -2,92 % a favor de givinostat ($p = 0,035$). Los análisis exploratorios realizados mediante resonancia magnética Dixon en otros músculos del muslo mostraron diferencias consistentes a favor de givinostat, si bien estos análisis no formaron parte del control formal de multiplicidad (5).

Adicionalmente, se dispone de datos procedentes del estudio de extensión a largo plazo DSC/14/2357/51, un estudio abierto y multicéntrico actualmente en curso, diseñado principalmente para evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo

plazo de givinostat (5,18,19). Los resultados disponibles corresponden a análisis intermedios y exploratorios, que incluyeron comparaciones con cohortes externas de historia natural. En estos análisis se observó un retraso en la aparición de determinados hitos funcionales, como el aumento persistente del tiempo para levantarse del suelo por encima de 10 segundos y la pérdida de la deambulación. No obstante, dado el diseño abierto del estudio, el uso de comparadores históricos y el carácter parcial de los datos disponibles, estos resultados deben interpretarse con cautela y se consideran de apoyo a los datos procedentes del ensayo pivotal (5).

Seguridad (5,15,19)

El perfil de seguridad de givinostat en la indicación de DMD se fundamenta principalmente en el ensayo clínico pivotal de fase 3 EPIDYS, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 18 meses. Adicionalmente, se dispone de datos de seguridad procedentes de un estudio de fase 2 (DSC/11/2357/43), abierto y de un solo brazo, orientado a la evaluación de la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), así como de un estudio de extensión abierto a largo plazo (DSC/14/2357/51), actualmente en seguimiento, que incluye pacientes previamente tratados en el programa de desarrollo clínico.

Hasta el corte de datos principal (31/12/2021), la duración mediana de exposición en el programa clínico fue de 24,90 meses. En el estudio de extensión a largo plazo, con un corte de datos posterior (31/12/2023), 207 participantes habían estado expuestos a givinostat durante una media de 1195,7 días (rango 26–2259 días), con 136 sujetos que alcanzaron al menos 36 meses de tratamiento, 61 sujetos 48 meses y 16 sujetos 72 meses de seguimiento (5).

En el estudio pivotal EPIDYS, la aparición de Eventos Adversos (EA) fue frecuente en ambos grupos de tratamiento. Al menos un EA se notificó en el 95 % de los pacientes tratados con givinostat (112/118) y en el 93 % de los pacientes del grupo placebo (57/61). La mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada. Las reducciones de dosis fueron más frecuentes en el grupo tratado con givinostat (35,6 %) que en el grupo placebo (1,6 %), así como las interrupciones temporales del tratamiento, principalmente en relación con EA considerados relacionados con el tratamiento (5).

Los acontecimientos adversos graves (AAG) fueron poco frecuentes. En el estudio pivotal se notificaron AAG en el 6,8 % de los pacientes tratados con givinostat (8/118) y en el 3,3 % de los pacientes del grupo placebo (2/61). Ninguno de los AAG fue considerado relacionado con el tratamiento y no se produjeron retiradas definitivas del tratamiento por este motivo. En los datos disponibles del estudio de extensión a largo plazo, los AAG se notificaron en una proporción limitada de pacientes, sin identificarse nuevas señales de seguridad relevantes (5).

Para los análisis integrados de seguridad, las dosis administradas en el estudio pivotal EPIDYS y en el resto del programa clínico de givinostat en DMD, correspondientes a los distintos regímenes de dosificación (régimen 1 y régimen 2), se agruparon en niveles de dosis A, B y C en función del peso corporal. Adicionalmente, los pacientes se clasificaron en categorías de dosis diaria (A, B, A-B-C y B-C), reflejando los ajustes y reducciones posológicas realizadas por motivos de tolerabilidad durante el tratamiento. En el régimen 1, la dosis de inicio fue la dosis A, con posibilidad de reducción a dosis B (reducción de un tercio) y, posteriormente, a dosis C (reducción adicional del 20 %); en el régimen 2, la dosis de inicio fue la dosis B, con posibilidad de reducción del 20 % a dosis C. El cambio a régimen 2 se implementó tras una revisión de seguridad enmascarada que mostró que aproximadamente el 50–60 % de los pacientes que iniciaban con dosis A precisaban reducciones por descensos del recuento plaquetario en las primeras semanas de tratamiento. Este enfoque permitió evaluar la relación entre la dosis y la aparición de EA, identificándose una mayor frecuencia de determinados eventos adversos de especial interés (AESI por sus siglas en inglés) en las categorías que requirieron reducciones de dosis. Las dosis evaluadas en el programa clínico de givinostat en DMD abarcaron aproximadamente desde 10,6 mg dos veces al día hasta 70 mg dos veces al día, lo que permitió caracterizar el perfil de seguridad de givinostat a lo largo de un amplio rango de exposición. Durante el estudio, en caso de un incremento ponderal no se incrementó la dosis manteniéndose la dosis asignada (5).

Los EA relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de givinostat que con el grupo placebo y afectaron principalmente a los sistemas gastrointestinal y hematológico, así como a parámetros metabólicos. Los EA relacionados más frecuentes incluyeron diarrea (27,5 %), vómitos (28,8 %), dolor abdominal (15,3 %), disminución del recuento plaquetario (22,5 %), trombocitopenia (17,6 %) y aumento de los niveles de triglicéridos en sangre (15,3 %) (15).

Los AESI definidos para la evaluación de givinostat en DMD incluyeron trombocitopenia/disminución del recuento plaquetario, hipertrigliceridemia/aumento de triglicéridos, trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal) y prolongación del intervalo QT. Al menos un AESI se notificó en el 77,5 % de los pacientes tratados con givinostat, frente al 42,6 % en el grupo placebo (15).

En relación con la trombocitopenia y la disminución del recuento plaquetario, estos eventos se notificaron en aproximadamente el 23 % y 18 % de los pacientes tratados con givinostat, respectivamente, sin casos notificados en el grupo placebo. En el análisis integrado mediante consultas estandarizadas, se registraron múltiples eventos en una proporción relevante de pacientes, sin manifestaciones clínicas asociadas, como episodios hemorrágicos. Estos eventos se observaron principalmente durante los primeros meses de tratamiento y mostraron una relación con la dosis y con la necesidad de reducciones posológicas, con estabilización posterior y sin evidencia de incremento con la exposición prolongada en el estudio de extensión (5).

Respecto a la hipertrigliceridemia y el aumento de triglicéridos, los AESI correspondientes fueron más frecuentes con givinostat que con placebo (25,2 % frente a 6,6 %). Los eventos fueron mayoritariamente de intensidad leve o moderada y, en un número limitado de casos, dieron lugar a discontinuaciones permanentes cuando no se observó normalización tras interrupciones temporales o reducciones de dosis (15).

Los trastornos gastrointestinales, principalmente diarrea, náuseas y vómitos, fueron frecuentes y generalmente de intensidad leve o moderada. En un número limitado de pacientes, estos eventos dieron lugar a interrupciones temporales o a la discontinuación del tratamiento. Se identificó la deshidratación como un riesgo potencial asociado a los episodios gastrointestinales (15).

Se observó una mayor notificación de fracturas en el grupo tratado con givinostat en comparación con placebo (10,8 % frente a 3,3 %) sin poder establecerse causalidad; el hallazgo podría relacionarse con diferencias en la duración del tratamiento/seguimiento y factores propios de la enfermedad (5). No se identificaron alteraciones clínicamente relevantes en los parámetros electrocardiográficos, incluyendo el intervalo QT corregido. Los signos vitales, la función pulmonar y el resto de parámetros bioquímicos y hematológicos, distintos de los descritos previamente, no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento.

Como información adicional, se dispone de análisis de seguridad por subgrupos de edad. Aunque el número de pacientes con EA fue similar entre niños (6 a <12 años) y adolescentes (≥ 12 a <18 años), la incidencia de EA por paciente-año fue mayor en adolescentes (5,64 frente a 4,40 EA por paciente-año, respectivamente). La naturaleza de los eventos fue globalmente similar entre ambos grupos de edad, si bien se observaron diferencias cuantitativas en la frecuencia de determinados AESI (por ejemplo, trombocitopenia y náuseas más frecuentes en adolescentes, y diarrea o disminución del recuento plaquetario más frecuentes en niños), sin impacto clínico relevante ni identificación de nuevas señales de seguridad. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre grupos de edad en los parámetros analíticos, signos vitales ni electrocardiográficos (5).

En relación con las interacciones farmacológicas, los estudios disponibles indican que givinostat actúa como inhibidor débil de CYP3A4 y como sustrato del transportador P-gp. Los datos obtenidos no permiten establecer conclusiones firmes sobre un efecto inhibidor o inductor clínicamente relevante sobre P-gp. La coadministración con claritromicina produjo un aumento de la concentración máxima de givinostat, con un efecto limitado sobre la exposición total (15). En el contexto de los estudios de givinostat en DMD, en los que todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante

con corticosteroides, el perfil de seguridad observado debe interpretarse en el contexto de dicha combinación terapéutica.

A la fecha de elaboración de este IPT se han notificado 3 fallecimientos en pacientes con DMD en tratamiento con givinostat. Los casos notificados se encuentran en evaluación por las autoridades competentes. No obstante, con la información disponible hasta la fecha no se ha identificado una evidencia clara de relación directa con givinostat, por lo que no se ha podido establecer causalidad (20,21).

En conjunto, y teniendo en cuenta los datos disponibles, el perfil de seguridad de givinostat en pacientes con DMD se caracteriza por la aparición de EA mayoritariamente leves o moderados, previsibles y manejables mediante monitorización clínica y ajustes posológicos, sin identificarse nuevas señales de seguridad en el programa de desarrollo clínico.

Discusión

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 la adolescencia, 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(1,4,6,7,11), aunque no están autorizados específicamente para la DMD en Europa.

La demostración confirmatoria de la eficacia de givinostat en pacientes ambulatorios con DMD se sustenta principalmente en un único ensayo clínico pivotal de fase 3, el estudio EPIDYS(17), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar su efecto en pacientes a partir de los 6 años de edad, en tratamiento concomitante estable con corticosteroides. El diseño del estudio, la duración del seguimiento (18 meses) y la selección de la población diana se ajustan a las recomendaciones metodológicas existentes para la evaluación de tratamientos potencialmente modificadores de la enfermedad en esta patología, caracterizada por una progresión funcional lenta y heterogénea (5).

El criterio de valoración primario del estudio EPIDYS fue el cambio desde el valor basal en el tiempo necesario para subir cuatro escalones (4SC) tras 18 meses de tratamiento. En el análisis primario preespecificado, basado en valores transformados logarítmicamente, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de givinostat frente a placebo (razón de medias geométricas de mínimos cuadrados: 0,86; IC 95 %: 0,75–0,99; $p = 0,0374$), lo que se traduce en un menor empeoramiento funcional relativo en el grupo tratado, estimado en torno al 14 %. Los análisis complementarios realizados en escala no transformada mostraron resultados concordantes en términos de dirección del efecto y magnitud absoluta, con una separación entre grupos observable a partir de la semana 48 del estudio (5).

No obstante, la interpretación de estos resultados presenta limitaciones metodológicas relevantes. El uso de una transformación logarítmica en el análisis primario implica que el efecto del tratamiento se expresa como una razón entre grupos, lo que dificulta la interpretación clínica directa de la magnitud del beneficio observado. Aunque el análisis en escala no transformada permite una lectura más intuitiva en términos de segundos, este no constituye el análisis confirmatorio preespecificado del estudio (5).

En relación con los criterios de valoración secundarios clave, tras el ajuste por multiplicidad mediante el procedimiento de Hochberg, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Si bien se observaron diferencias favorables a givinostat en variables funcionales relevantes, como la puntuación total de la North Star Ambulatory Assessment (NSAA) y la pérdida funcional acumulada evaluada mediante dicha escala, la ausencia de significación estadística tras el control de multiplicidad limita la capacidad de establecer conclusiones confirmatorias en estos criterios secundarios, que deben considerarse de carácter exploratorio (5).

Por otro lado, el manejo de los datos faltantes constituye una de las principales fuentes de incertidumbre en la evaluación de la eficacia. El análisis primario utilizó una estrategia de imputación preespecificada que asume un comportamiento similar entre los pacientes con datos completos y aquellos con datos faltantes. Dado que esta suposición no puede verificarse y que no puede descartarse un mecanismo de datos faltantes no aleatorios, se realizaron análisis de sensibilidad más conservadores, incluyendo imputación múltiple tipo jump-to-reference. En estos análisis post hoc, la significación estadística no se mantuvo de forma consistente para el criterio de valoración primario ni para los criterios secundarios clave, observándose una atenuación de los estimadores del efecto y/o una ampliación de los intervalos de confianza. En consecuencia, no puede confirmarse plenamente la robustez estadística del efecto estimado en el análisis principal (5).

Desde un punto de vista regulatorio, se consideró que determinados enfoques extremadamente conservadores para el manejo de datos faltantes, como el jump-to-reference, pueden no ser los más apropiados en el contexto de un tratamiento potencialmente modificador de la enfermedad, en el que no se espera una pérdida completa e inmediata del efecto tras la interrupción del tratamiento. Los argumentos aportados por el desarrollador en este sentido se consideraron plausibles desde el punto de vista estadístico y clínico; no obstante, estos razonamientos no permiten eliminar completamente las incertidumbres existentes respecto a la robustez global del conjunto de datos de eficacia (5).

En cuanto a los análisis por subgrupos, incluyendo aquellos basados en la edad, el régimen de dosificación y los niveles de exposición alcanzados, no estaban potenciados y deben interpretarse con cautela. Aunque en términos generales los resultados fueron coherentes con los del análisis principal, se identificaron señales no consistentes en determinados subgrupos, como una tendencia desfavorable en la prueba de marcha de 6 minutos en pacientes más jóvenes. Asimismo, los análisis basados en los niveles dosis finales (A, B y C) favorecieron numéricamente a givinostat frente a placebo, pero no mostraron una relación dosis-respuesta clara. El estudio no estaba diseñado ni potenciado para comparar de forma concluyente los distintos regímenes posológicos (Régimen 1 frente al Régimen 2), ni los pacientes fueron aleatorizados por dosis.

En relación con los efectos a largo plazo, los análisis post hoc de hitos de progresión de la enfermedad, basados en datos del estudio de extensión abierto y en comparaciones con cohortes externas de historia natural, sugieren un posible retraso de entre aproximadamente 2,0 y 3,3 años en la aparición de pérdida de la capacidad de levantarse del suelo, pérdida de la capacidad de deambulación y pérdida de la capacidad de realizar la prueba de los 4SC, respectivamente (19). Sin embargo, estos datos deben considerarse exclusivamente de apoyo, dado el diseño abierto del estudio, la ausencia de un comparador concurrente, el carácter post hoc de los análisis y la disponibilidad de datos únicamente parciales, siendo el ensayo pivotal controlado con placebo de 18 meses la fuente de evidencia más válida desde el punto de vista metodológico.

Desde el punto de vista de la seguridad, en el ensayo pivotal EPIDYS la notificación de EA fue similar en ambos grupos (95 % con givinostat y 93 % con placebo), con un perfil diferencial principalmente a expensas de trastornos gastrointestinales y de EA de especial interés como la trombocitopenia/disminución del recuento plaquetario y la hipertrigliceridemia/aumento de triglicéridos, generalmente manejables mediante monitorización y ajustes posológicos (5,15).

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, la autorización de comercialización de givinostat en la Unión Europea es de carácter condicional (14), lo que refleja que la evidencia disponible, aunque indicativa de un efecto beneficioso sobre la progresión funcional de la DMD, presenta incertidumbres en relación con la robustez estadística del efecto y con la confirmación de un impacto modificador de la enfermedad a largo plazo. En este contexto, la validez del beneficio clínico observado queda supeditada a la generación de datos adicionales que permitan confirmar y caracterizar de forma más completa su perfil beneficio-riesgo.

En relación con la estrategia terapéutica actual de la DMD, los corticosteroides sistémicos constituyen el estándar de tratamiento en la práctica clínica (1,7,11), pese a no disponer de autorización específica para esta indicación en la Unión Europea. La evidencia disponible indica que su uso se asocia a la preservación de la fuerza muscular, incluyendo la función de las extremidades superiores, a una menor progresión de la escoliosis y a un retraso en la afectación cardíaca y respiratoria. Los corticosteroides más utilizados en este contexto son la prednisona y el deflazacort, administrados habitualmente en regímenes diarios (prednisona 0,75 mg/kg/día o deflazacort 0,9 mg/kg/día) o, en el caso de la prednisona, en pautas intermitentes.

La eficacia de la prednisona fue establecida inicialmente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (22), que incluyó a 103 niños con DMD de entre 5 y 15 años. En este estudio, tanto la dosis de 0,75 mg/kg/día como la de 1,5 mg/kg/día se asociaron a mejoras significativas y de magnitud similar en las puntuaciones globales de fuerza y función muscular frente a placebo. A los seis meses, el grupo tratado con prednisona a dosis altas presentó mejores resultados en el tiempo para levantarse desde decúbito supino, caminar 9 metros y subir cuatro escalones, así como una mayor capacidad vital forzada, con significación estadística en todas las comparaciones. Los EA más frecuentes fueron aumento de peso, cambios cushingoides e hirsutismo.

En cuanto al deflazacort, los datos procedentes del estudio comparativo aleatorizado (23) sugieren una eficacia funcional similar a la de la prednisona. En este estudio, ambos corticosteroides mostraron mejoras comparables en la función motora y el rendimiento funcional frente a una cohorte no tratada. Desde el punto de vista de la seguridad, el aumento ponderal fue significativamente menor con deflazacort que con prednisona, mientras que el tratamiento con deflazacort se asoció a una mayor desaceleración del crecimiento y a una mayor frecuencia de cataratas.

La comparación entre distintos regímenes de corticosteroides fue evaluada posteriormente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos que incluyó a 196 niños de 4 a 7 años sin tratamiento previo con esteroides (24). En este estudio, los regímenes diarios de prednisona y deflazacort demostraron una mayor eficacia global que un régimen intermitente de prednisona (10 días de tratamiento seguidos de 10 días de descanso), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos diarios. Las diferencias se atribuyeron principalmente a mejoras en la velocidad para levantarse del suelo, con un incremento medio de 0,06 levantamientos/segundo frente al régimen intermitente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la capacidad vital forzada ni en la satisfacción global con el tratamiento. El perfil de seguridad fue coherente con el conocido para los corticosteroides, con una mayor desaceleración del crecimiento y una mayor frecuencia de cataratas asociadas al deflazacort.

Pese a los beneficios funcionales observados, una proporción relevante de pacientes no tolera el tratamiento crónico con corticosteroides debido a la aparición de efectos adversos dosis-dependientes y acumulativos. En la práctica clínica, las dosis suelen ajustarse de forma progresiva con el crecimiento del paciente, siempre que la toxicidad sea manejable, manteniéndose durante la fase no ambulatoria en ausencia de efectos adversos relevantes, o reduciéndose aproximadamente un 30 % antes de considerar su retirada en caso de toxicidad difícilmente controlable, lo que limita su tolerabilidad a largo plazo y condiciona la efectividad real del tratamiento en una proporción significativa de pacientes (1,7,11).

Vamorolona, un corticosteroide disociado desarrollado con el objetivo de preservar la eficacia antiinflamatoria reduciendo los efectos adversos clásicos de los glucocorticoides, aprobado por la EMA en diciembre de 2023 para pacientes con DMD a partir de los 4 años, ha mostrado eficacia funcional en un ensayo clínico pivotal de fase 2b en niños ambulatorios con DMD(25), con mejoras estadísticamente significativas en variables motoras a la dosis de 6 mg/kg/día. No obstante, la evidencia disponible se basa en un único estudio confirmatorio de corta duración, con datos de extensión no controlados, lo que introduce incertidumbres relevantes sobre la sostenibilidad del efecto y su impacto en hitos clínicamente significativos. Desde el punto de vista de la seguridad, aunque vamorolona mostró un perfil

diferenciado respecto a los corticosteroides convencionales, persistieron efectos adversos relacionados con la exposición esteroidea, especialmente a dosis más altas (25).

Conclusión

La DMD es una enfermedad neuromuscular rara, grave y de evolución progresiva, caracterizada por una degeneración continua de la musculatura esquelética. Los síntomas suelen manifestarse a partir de los 3 años de edad, la historia natural de la enfermedad conlleva una pérdida progresiva de la función motora, con pérdida de la deambulación generalmente antes de la adolescencia, seguida de complicaciones respiratorias y cardíacas que condicionan de forma determinante la morbilidad. En la actualidad, no se dispone de tratamientos autorizados en la UE capaces de revertir o detener de manera definitiva la progresión de la enfermedad. El manejo terapéutico se basa fundamentalmente en un abordaje multidisciplinar de soporte y en el uso de glucocorticoides sistémicos, como prednisona o deflazacort, que constituyen el estándar de tratamiento en la práctica clínica, pese a no contar con autorización específica para esta indicación en Europa, y cuyo uso prolongado se asocia a una carga relevante de toxicidad. Por otra parte, vamorolona, es un corticosteroide disociado desarrollado con el objetivo de preservar la eficacia antiinflamatoria reduciendo los efectos adversos clásicos de los glucocorticoides, que fue aprobado por la EMA en diciembre de 2023 para pacientes con DMD a partir de los 4 años.

Givinostat (Duvyzat®) ha recibido una autorización de comercialización condicional en la UE para el tratamiento de pacientes ambulatorios con DMD a partir de los 6 años de edad, en tratamiento concomitante estable con corticosteroides. Esta autorización refleja que, si bien los datos disponibles sugieren un posible beneficio clínico, persisten incertidumbres relevantes en relación con la robustez de la evidencia y con la confirmación de un efecto modificador de la enfermedad a largo plazo.

La evidencia principal de eficacia que sustenta la autorización de givinostat procede del ensayo clínico pivotal de fase 3 EPIDYS, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 18 meses, realizado en pacientes ambulatorios a partir de los 6 años de edad en tratamiento concomitante estable con corticosteroides.

El criterio de valoración primario del estudio EPIDYS fue el cambio desde el valor basal en el tiempo necesario para subir cuatro escalones (4SC) tras 18 meses de tratamiento. En el análisis primario preespecificado, basado en valores transformados logarítmicamente, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de givinostat frente a placebo (razón de medias geométricas de mínimos cuadrados: 0,86; IC 95 %: 0,75–0,99; $p = 0,0374$), lo que se traduce en un menor empeoramiento funcional relativo en el grupo tratado, estimado en torno al 14 %. Los análisis complementarios en escala no transformada mostraron resultados concordantes en cuanto a la dirección del efecto y una separación progresiva entre grupos a partir de la semana 48. No obstante, tras el ajuste por multiplicidad, los criterios de valoración secundarios clave no alcanzaron significación estadística confirmatoria, por lo que los resultados observados en variables funcionales adicionales deben interpretarse con cautela y considerarse de carácter exploratorio.

La interpretación de la eficacia de givinostat se ve condicionada por limitaciones metodológicas relevantes. Entre ellas destacan la dependencia del análisis primario de una transformación logarítmica, que dificulta la interpretación clínica directa de la magnitud del efecto, así como la sensibilidad de los resultados a distintas estrategias de manejo de datos faltantes. En análisis de sensibilidad más conservadores, incluyendo imputación tipo jump-to-reference, la significación estadística del efecto no se mantuvo de forma consistente, observándose una atenuación de los estimadores y una ampliación de los intervalos de confianza. Asimismo, la evidencia de efectos a largo plazo procede de análisis post hoc basados en estudios de extensión abiertos y comparaciones con cohortes externas de historia natural, que sugieren un posible retraso en determinados hitos funcionales, pero que deben considerarse únicamente de apoyo dada su limitada validez metodológica.

Desde el punto de vista de la seguridad, givinostat se asoció a una elevada frecuencia de EA, tanto en el estudio pivotal como en los análisis integrados, con un perfil diferencial frente a placebo caracterizado principalmente por trastornos gastrointestinales y por EASI como la trombocitopenia o disminución del recuento plaquetario y la hipertrigliceridemia o aumento de triglicéridos. Estos eventos fueron, en general, de intensidad leve a moderada y manejables mediante monitorización clínica y ajustes posológicos. No se identificaron nuevas señales de seguridad graves con la exposición prolongada en los datos disponibles hasta la fecha, si bien la caracterización completa del perfil de seguridad a largo plazo requiere seguimiento adicional.

En relación con los efectos a largo plazo, los análisis post hoc de hitos de progresión de la enfermedad, basados en datos del estudio de extensión abierto y en comparaciones con cohortes externas de historia natural, sugieren un posible retraso en la aparición de determinados hitos funcionales, como la pérdida de la deambulación. Sin embargo, estos resultados deben considerarse únicamente de apoyo, dado el diseño abierto del estudio, la ausencia de un comparador concurrente y el carácter exploratorio de los análisis, siendo el ensayo pivotal controlado con placebo la fuente de evidencia más sólida desde el punto de vista metodológico.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere la existencia de un efecto favorable de givinostat sobre la progresión funcional en pacientes ambulantes con DMD, en el contexto de una elevada necesidad médica no cubierta. No obstante, persisten incertidumbres relevantes en relación con la robustez estadística de la demostración de eficacia y con la confirmación de un impacto modificador de la enfermedad a largo plazo, lo que ha motivado la concesión de una autorización condicional.

Desde el punto de vista del posicionamiento terapéutico, vamorolona y givinostat responden a estrategias farmacológicas conceptualmente diferentes. Vamorolona se ha desarrollado como una alternativa a los corticosteroides convencionales, con el objetivo de mantener su eficacia funcional reduciendo determinados efectos adversos asociados al tratamiento esteroideo. Por el contrario, givinostat se ha evaluado como un tratamiento añadido al estándar de cuidado, administrado de forma concomitante con corticosteroides, con un mecanismo de acción no esteroideo y un potencial efecto sobre la progresión estructural de la enfermedad.

Por lo tanto, givinostat podría considerarse una opción terapéutica adicional en combinación con el tratamiento estándar con corticosteroides en pacientes ambulantes a partir de los 6 años de edad con DMD.

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, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM), Duchenne Parent Project España y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Figura A1. Evolución del tiempo medio (segundos) para subir cuatro escalones estándar (4SC) por grupo de tratamiento a lo largo del tiempo (población ITT – población diana. (5)

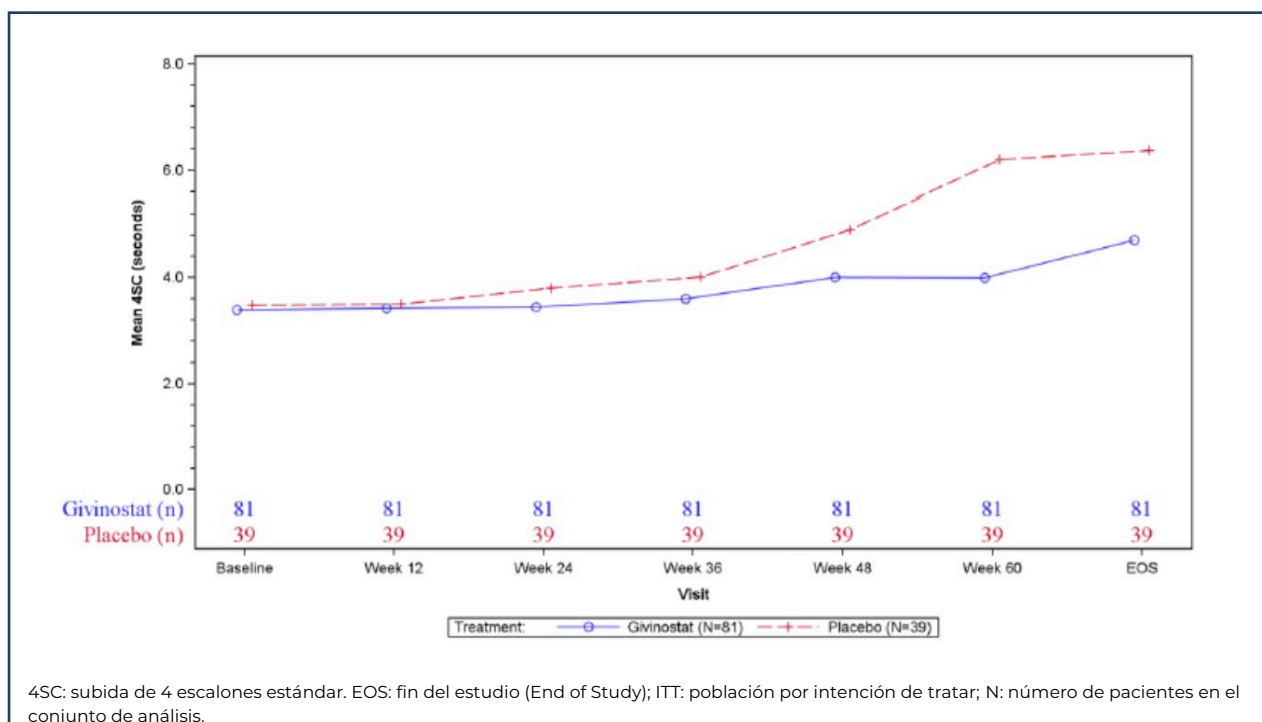


Tabla A2. Resultados del estudio EPIDYS. Resumen de los valores de p y de los intervalos de confianza ajustados para el efecto del tratamiento en cada criterio de valoración secundario clave a los 18 meses, según el procedimiento de Hochberg (conjunto de análisis ITT – población diana). (5)

Criterio de valoración	Valor p	IC ajustado	Alfa ajustado	Significativo
Distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT)	0,3723	-12,071; 31,983	0,500	No
Tiempo para incorporarse desde el suelo	0,3044	-10,497; 3,942	0,0250	No
Fuerza muscular: flexión global de codo	0,1818	-0,069; 0,241	0,0167	No
Fuerza muscular: extensión global de rodilla	0,0902	-0,090; 0,462	0,0125	No
Fracción grasa del músculo vasto lateral	0,0354	-6,519; 0,674	0,0100	No
Puntuación total de la NSAA	0,0209	-0,282; 4,110	0,0083	No
Pérdida funcional acumulada	0,0202	0,350; 1,081	0,0071	No

Se presentan valores p bilaterales correspondientes al efecto del tratamiento obtenido a partir del análisis apropiado para cada criterio de valoración. Conforme al procedimiento de Hochberg, la significación se determinó comparando cada valor p bilateral con un nivel de significación de 0,05/i, donde i representa la posición del criterio en el orden descendente de los valores p (de menor a mayor significación). Tan pronto como el criterio en la posición i presentó un valor p <0,05/i, dicho criterio y todos los criterios siguientes se considerarían significativos. Se presentan intervalos de confianza bilaterales ajustados al 95 %/i para los efectos del tratamiento. Para el criterio “fracción grasa del músculo vasto lateral”, el análisis se realizó en la cohorte con resonancia magnética.

Tabla A3. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas (15,26–28).

Nombre	Duvyzat® (Givinostat)	Agamree® (Vamorolona)	Prednisona	Deflazacort
Presentación	Suspensión oral Cada mililitro contiene 8,86 mg de givinostat (en forma de hidrocloreuro monohidrato).	40 mg/ml suspensión oral.	Prednisona 2,5 mg comprimidos EFG prednisona 5 mg comprimidos EFG prednisona 10 mg comprimidos prednisona 30 mg comprimidos EFG.	Deflazacort 6 mg. comprimidos EFG Deflazacort 30 mg comprimidos EFG.
Posología	De 15 kg a menos de 20 kg: 22,2 mg dos veces al día (2,5 ml dos veces al día). De 20 kg a menos de 40 kg: 31 mg dos veces al día (3,5 ml dos veces al día) De 40 kg a menos de 60 kg: 44,3 mg dos veces al día (5 ml dos veces al día) 60 kg o más: 53,2 mg dos veces al día (6 ml dos veces al día)	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; 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

Indicación	Para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes ambulatorios a partir de 6 años de edad y con tratamiento concomitante de corticoesteroides.	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.
Efectos Adversos	Muy frecuentes: trombocitopenia, hipertrigliceridemia, diarrea, vómitos, dolor abdominal, pirexia. Frecuentes: gastroenteritis, disminución del apetito, ansiedad, mareo, hematoma, estreñimiento, eritema, erupción, mialgia, artralgia, debilidad muscular, fatiga, tiotropina en sangre elevada.	Muy frecuentes: Síndrome de Cushing, aumento de peso, aumento del apetito, irritabilidad y vómitos. 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.
Utilización de Recursos	Jeringa oral proporcionada con el medicamento.	Jeringa oral proporcionada con el medicamento.		
Conveniencia	Vía oral. Antes de su uso, la suspensión se debe agitar durante al menos 30 segundos girando el frasco 180° unas 40 veces, y se debe comprobar visualmente la homogeneidad de la suspensión. Medir con jeringa oral	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

		y dispensar directamente en la boca.	tomas con preferencia después de las comidas y al acostarse. puede ser administrada en forma de dosis única por la mañana.	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. 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
--	--	--------------------------------------	--	---

Tabla A4. Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas.

Peso ^(a)	Primera modificación de la dosis ^(b)		Segunda modificación de la dosis ^(c)	
	Posología	Volumen de suspensión oral	Posología	Volumen de suspensión oral
De 15 kg a menos de 20 kg	17,7 mg dos veces al día	2 ml dos veces al día	13,3 mg dos veces al día	1,5 ml dos veces al día
De 20 kg a menos de 40 kg	22,2 mg dos veces al día	2,5 ml dos veces al día	17,7 mg dos veces al día	2 ml dos veces al día
De 40 kg a menos de 60 kg	31 mg dos veces al día	3,5 ml dos veces al día	26,6 mg dos veces al día	3 ml dos veces al día
60 kg o más	39,9 mg dos veces al día	4,5 ml dos veces al día	35,4 mg dos veces al día	4 ml dos veces al día
^(a) Basado en el peso corporal real. ^(b) Si las reacciones adversas persisten después de la primera modificación de la dosis, continuar con la segunda modificación de la dosis. ^(c) Si las reacciones adversas persisten después de la segunda modificación de la dosis, se debe suspender el tratamiento con Duvyza®t.				

Referencias

1. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Neurología*. 1 de septiembre de 2019;34(7):469-81.
2. Salas AC. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatría Contin*. 1 de marzo de 2014;12(2):47-54.
3. 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*. 1 de junio de 2014;24(6):482-91.
4. Vaillend C, Aoki Y, Mercuri E, Hendriksen J, Totorou K, Goyenville A, et al. Duchenne muscular dystrophy: recent insights in brain related comorbidities. *Nat Commun*. 3 de febrero de 2025;16(1):1298.
5. European Medicines Agency (EMA). Duvyzat - Public Assessment Report [Internet]. Amsterdam, NL: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2025 abr [citado 5 de noviembre de 2025]. Report No.: EMA/CHMP/176222/2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Rae-Grant A, van Zuuren EJ, Valentine S. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. Massachusetts, USA: DynaMed, LLC; 2025 jun.
7. Leiva-Cepas F, Montaña Martínez A, López-López I. Puesta al día en distrofia muscular de Duchenne. *Med Fam SEMERGEN*. 1 de octubre de 2021;47(7):472-81.
8. Darras BT, Chiriboga CA, Servais L, Baranello G, Bertini E, Day JW, et al. Pooled Safety Data from the Risdiplam Clinical Trial Development Program. *Neurology* [Internet]. 2022;98(18 SUPPL). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638416583&from=export>
9. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 1 de marzo de 2018;17(3):251-67.
10. Darras, Basil Theodore. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Clinical features and diagnosis. En: UpToDate [Internet]. Firth, Helen V. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2025 [citado 4 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis>
11. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology*. 7 de diciembre de 2021;97(23):e2304-14.
12. European Medicines Agency. Summary of Opinion – Duvyzat (givinostat) [Internet]. Amsterdam, NL: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2025 abr [citado 5 de noviembre de 2025]. Report No.: EMA/CHMP/90149/2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-duvyzat_en.pdf
13. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report – Duvyzat (givinostat) [Internet]. Amsterdam, NL: Committee for Orphan Medicinal Products (COMP); 2025 abr [citado 5 de noviembre de 2025]. Report No.: EMA/OD/0000178186. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/duvyzat-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
14. Comisión Europea. Decisión de Ejecución de la Comisión de 6.6.2025 por la que se concede una autorización condicional de comercialización, conforme al Reglamento (CE) n° 726/2004, al medicamento huérfano para uso humano «DUVYZAT – givinostat» [Internet]. Bruselas: Comisión Europea; 2025 jun p. 15/01/2026. Report No.: C(2025) 3776 final. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1930.htm>
15. European Medicines Agency (EMA). Duvyzat – European public assessment report (EPAR) – Product information [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency (EMA); 2025 jun [citado 5 de noviembre de 2025]. (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/duvyzat-epar-product-information_es.pdf
16. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. 2023 [citado 2 de enero de 2026]. EudraCT Number 2016-000401-36 – Clinical trial results. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000401-36/results>
17. Mercuri E, Vilchez JJ, Boespflug-Tanguy O, Zaidman CM, Mah JK, Goemans N, et al. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 1 de abril de 2024;23(4):393-403.

18. Italfarmaco. Open Label, Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy Study of GIVINOSTAT in All DMD Patients Who Have Been Previously Treated in One of the GIVINOSTAT Studies [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03373968); 2025 abr [citado 12 de enero de 2026]. Report No.: NCT03373968. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03373968>
19. McDonald CM, Guglieri M, Vučinić D, Acsadi G, Brandsema JF, Bruno C, et al. Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons. *Ann Clin Transl Neurol*. noviembre de 2025;12(11):2335-48.
20. Italfarmaco. Information on Reported Cases of Patient Deaths Among Duchenne Muscular Dystrophy Patients Receiving Duvyzat® ▼ (givinostat) [Internet]. 2025 [citado 9 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://cureduchenne.org/general/letter-from-italfarmaco-about-patient-deaths-while-taking-givinostat/>
21. Guglieri M, Childs AM, Manzur A, Willis T, Muntoni F. A Statement from NorthStar on Givinostat [Internet]. NS Network (NorthStar); 2025 oct [citado 9 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.musculardystrophyuk.org/app/uploads/2025/10/Update-on-Givinostat-for-families-22-October-2025-final.pdf>
22. Mendell JR, Moxley RT, Criggs 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*. 15 de junio de 1989;320(24):1592-7.
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*. septiembre de 2000;23(9):1344-7.
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*. 19 de abril de 2022;327(15):1456-68.
25. 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. *JAMA Neurol*. octubre de 2022;79(10):1005-14.
26. European Medicines Agency. Agamree - European public assessment report (EPAR) – Product information [Internet]. Amsterdam, NL: EMA; 2023 dic [citado 15 de enero de 2026] p. 34. (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)). Report No.: Agamree-Product Information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/agamree-epar-product-information_es.pdf
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica - Prednisona [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2020 may [citado 15 de enero de 2026] p. 12. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75644/FT_75644.html
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica - Deflazacort [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2020 jul p. 7. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73873/FT_73873.html.pdf