



# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA GOLODIRSEN

Uso del Vyondys-53 en pacientes con DMD

DESCRIPCIÓN BREVE  
El golodirsén es una terapia antisentido que no mejora la calidad de vida ni los síntomas de la Distrofia muscular de Duchenne  
IGEC  
2020



Instituto Global de  
Excelencia Clínica

## Tabla de contenido de evaluación de Tecnología del Golodirsén

<b>Resumen Ejecutivo</b>	<b>2</b>
<b>Metodología</b>	<b>2</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>2</b>
Terapia Antisentido	2
Distrofia Muscular de Duchenne	3
Distrofina	3
Descripción de la tecnología.	4
<b>PICOTS de la Evaluación</b>	<b>4</b>
<b>Estudios Clínicos</b>	<b>5</b>
<b>Resultados</b>	<b>7</b>
Reacciones Adversas	7
Resultados Clínicos	7
Otros resultados evaluados	7
<b>Conclusiones:</b>	<b>8</b>
<b>Referencias</b>	<b>8</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>10</b>
Anexo 1 Tabla 1. Clasificación de la Evidencia para Tratamientos	10
Anexo 2 Evaluación de la evidencia GRADE	11
Anexo 3 Ecuación de Búsqueda	12
Anexo 4 Análisis PESTLEE	12
Anexo 5 Evaluación de impacto en calidad de vida y supervivencia	14
Anexo 6 Toxicidad	14
Anexo 7 Análisis CATWOE	14
Anexo 8. Análisis incidencia, prevalencia, mortalidad y morbilidad	15

## Evaluación de Tecnología del Golodirsén (Vyondys 53)

### Resumen Ejecutivo

No hay evidencia de mejoría clínica o de calidad de vida con el uso del vyondys-53 (golodirsén). Los resultados esperados del uso del medicamento aumento en los niveles de la proteína distrofina son extremadamente variables.

### Metodología

Se realiza una evaluación de tecnología de acuerdo con lo establecido en el documento manual metodológico de evaluación de tecnologías en salud Matriz de Análisis de decisión Multicriterio del Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC).

De forma resumida se indican los pasos empleados:

1. Identificar claramente la tecnología y uso específico
2. Elaborar el PICOTS
3. Elaborar el CATWOE de la Tecnología (Anexo)
4. Establecer la ecuación de búsqueda (Anexo)
4. Establecer la incidencia y prevalencia del problema que va a resolver la tecnología. (Anexo)
5. Establecer la severidad de la enfermedad que se atenderá con la tecnología (Anexo)
6. Establecer la evaluación ética del uso de la tecnología (Anexo)
7. Establecer la evaluación social del uso de la tecnología (Anexo)
8. Establecer la evaluación legal del uso de la tecnología (Anexo)
9. Establecer la evaluación ambiental del uso de la tecnología (Anexo)
10. Establecer el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología (Anexo)
11. Establecer la Sobrevivencia aportada por la tecnología a los pacientes. (Anexo)
12. Establecer el efecto en el bienestar del cuidador/la familia. (Anexo)
13. Los estudios se evalúan empleando la metodología GRADE (Anexo)

### Antecedentes

### Terapia Antisentido

La terapia antisentido se basa en el uso de oligonucleótidos (pequeños fragmentos de ácido nucleico (13-25 nucleótidos), antisentido, complementarios para una secuencia específica de un gen, con objeto de unirse al mRNA del mismo gen y evitar así la producción de una proteína mutada (Lim & Yokota, 2018; Nguyen & Yokota, 2017). Las terapias aprobadas con oligonucleótidos van en una clara tendencia de aumento año a año (Al Shaer et al., 2020), pero con retos importantes con

relación a lograr producir las cantidades de proteína funcional suficientes para lograr efectos terapéuticos (Aslesh et al., 2020; Dzierlega. & Yokota 2020).

## Distrofia Muscular de Duchenne

La distrofia de duchenne es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, que se caracteriza por un inicio entre los 2 a 5 años caracterizado por pérdida de fuerza muscular progresivo que lleva a falla cardíaca y respiratoria en el curso de las siguientes dos décadas (Łoboda & Dulak, 2020). La distrofia de duchenne (DMD) se presenta con una frecuencia de 1 en 3.000 nacidos (Minsalud, 2014) y en general se afectan sólo los varones. La prevalencia varía entre 1,9 (USA) y 10,9 (Francia) (Ryder et al., 2017) por cada 100.000 varones, y la mediana de supervivencia está alrededor de 40,95 años (Ryder et al., 2017).

El gen de la distrofia de duchenne (gen DMD) es uno de los más grandes del ser humano, y se puede afectar en múltiples puntos (Muntoni et al., 2003). Es decir, un paciente con enfermedad de duchenne puede presentar una mutación única o múltiples.

La expresión de la enfermedad no tiene una correlación directa con el tipo de mutación genética (Muntoni et al., 2003), dos personas con idéntica mutación del gen DMD pueden presentar cuadros clínicos completamente diferentes (Hwang & Yokota, 2019). Los estudios que correlacionan genotipo con fenotipo aún tienen un largo camino por recorrer (Sheik & Yokota, 2020).

Actualmente se están explorando desarrollos tecnológicos terapéuticos que superarán los obstáculos de la correlación genotipo-fenotipo y se esperan estén listos para su aplicación práctica antes de una década, tales como CRISPR entre otros (Min et al., 2019; Rodrigues & Yokota, 2018).

Un programa de tamizaje universal para recién nacidos varones en busca de la mutación del gen DMD parece una idea controversial, se estima que de 30.000 niños tamizados facilitarían el diagnóstico temprano de 5 a 8 niños (Vita & Vita, 2020).

### Estadios de la enfermedad de Duchenne según Bushby et al (2010)

Estadio	Características
Etapa 1: Presintomático	No muestra signos físicos de la enfermedad
	En esta etapa se puede sospechar el diagnóstico basado en los antecedentes familiares o en la creatina quinasa elevada, y confirmarlo mediante pruebas genéticas.
Etapa 2: Ambulatorio temprano	Muestra el signo de Gowers (se apoya en las manos para levantarse), andar de pato, caminar con los dedos del pie. Puede subir escaleras
	No hay compromiso respiratorio o cardíaco
	Raras complicaciones ortopédicas
Etapa 3: Ambulatorio tardío	El diagnóstico más comúnmente hecho en esta etapa
	La marcha cada vez más laboriosa
	Pérdida de la capacidad para subir escaleras y elevarse del suelo. Puede necesitar intervención ortopédica para las contracturas. Algún riesgo de compromiso respiratorio y cardíaco
Etapa 4: No ambulatoria temprana	Puede ser capaz de autopropulsarse
	Capaz de mantener la postura
	Puede desarrollar escoliosis y requerir una intervención quirúrgica. Aumentando el riesgo de compromiso respiratorio o cardíaco
Etapa 5: Tardío no ambulatorio	Función limitada de las extremidades superiores
	Dificultad para mantener la postura
	Alta probabilidad de compromiso respiratorio o cardíaco

Fuente: Bushby et al (2010).

## Distrofina

La distrofina de extensión completa es una proteína muy larga, con forma de varilla, constituida por 3.685 aminoácidos. En un músculo esquelético sano, la distrofina representa sólo el 0,002% del total de las proteínas musculares (Łoboda & Dulak, 2020).

La distrofina es parte de los costámeros. El costámero es un complejo proteico componente estructural y funcional de las células del músculo estriado el cual conecta el sarcómero del músculo a la membrana celular, los costámeros unen físicamente los sarcómeros, que generan la fuerza, con el sarcolema en las células del músculo estriado. La función del complejo de la glicoproteína Distrofina (DGC) es proporcionar un acoplamiento mecánico fuerte del citoesqueleto intracelular a la matriz extracelular (Carter et al., 2018). Si la distrofina está ausente, se afecta el balance de todo el complejo desapareciendo algunas de las otras proteínas.

La distrofina, un componente crucial de una proteína enlaza el citoesqueleto del músculo con la matriz extracelular, y mejora el daño de la membrana muscular durante la excentricidad contracción (Frank et al., 2020). El efecto de la pérdida de distrofina es progresivo desgaste muscular.

## Descripción de la tecnología.

Golodirsén es un oligonucleótido sintético en antisentido de la subclase de PMO (Fosforodiamida morfolino oligómero), diseñado para causar la omisión del exón 53 durante el procesamiento del ARNm del gen de la distrofina, que codifica una proteína esencial para la integridad muscular (Livertox, 2020; Heo, 2020).

El golodirsén contiene 25 subunidades enlazadas. La secuencia de bases desde el extremo 5' hasta el extremo 3' es GTTGCCCTCCGTCTGAAGGTGTC. La fórmula molecular del golodirsén es C305H481N138O112P25 y el peso molecular es 8647,28 daltones (FDA, 2020)

De acuerdo con su ficha técnica la inyección de vyondys 53 (golodirsén) es una solución concentrada estéril, acuosa, sin conservantes, para diluirla antes de su administración intravenosa. Vyondys 53 es un líquido incoloro de claro a ligeramente opalescente. vyondys 53 se suministra en viales de una sola dosis que contienen 100 mg de golodirsén (50 mg/mL). vyondys 53 está formulado como una solución salina isotónica tamponada con fosfato con una osmolalidad de 260 a 320 mOSM y un pH de 7,5. Cada mililitro de vyondys 53 contiene: 50 mg de golodirsén; 0,2 mg de cloruro de potasio; 0,2 mg de fosfato de potasio monobásico; 8 mg de cloruro de sodio; y 1,14 mg de fosfato de sodio dibásico, anhidro, en agua para inyectar. El producto puede contener ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH. (FDA, 2020).

El golodirsén tras evaluación de la FDA recibió bajo aprobación acelerada basada en un aumento de la producción de distrofina en el músculo esquelético observado en pacientes tratados con vyondys 53. La continuación de la aprobación de esta indicación por la FDA puede estar condicionada a la verificación de un beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

## PICOTS de la Evaluación

**Población:** personas con enfermedad de Duchenne diagnosticada con mutación del gen de la distrofina

**Intervención:** uso de golodirsén

**Comparador:** otras terapias con oligonucleótidos, corticosteroides + manejo médico no farmacológico y no hacer nada.

**Outcomes:** mortalidad, problemas cardíacos, problemas respiratorios, actividades de la vida diaria, carga para el cuidador (mantener empleo, cuidados necesarios en el hogar), educación y trabajo (posibilidad de asistir a actividades de educación formal o trabajo), movilidad general, eventos adversos y eventos adversos serios, calidad de vida. Se adicionó dado el efecto esperado específico del medicamento el nivel de distrofina.

**Tiempo:** dada la naturaleza nueva de los medicamentos antisentido se incluyen estudios de cualquier tiempo de duración.

**Settings (Ambientes):** se incluyen manejo ambulatorio (consultorio y casa), así como hospitalización.

## Estudios Clínicos

Al revisar la evidencia sobre el golodirsén se encontraron 4 estudios clínicos registrados en la plataforma de clinical trials (ver tabla), 1 estudio completo de cohorte multicéntrico doble ciego y 3 estudios en proceso de reclutamiento y participación por invitación.

El medicamento vyondys 53 (golodirsén) ha sido aprobado para uso de forma condicionada por la FDA con base 2 estudios doble ciego controlados por placebo. Sólo de uno de ellos se encontró la publicación. En los dos estudios todos los pacientes eran varones y tenían distrofia muscular de duchenne con una mutación confirmada del gen DMD susceptible a la omisión del exón 53. La edad de entrada al estudio era de 6 a 13 años. La mayoría (86%) de los pacientes eran caucásicos.

El estudio publicado de Frank et al (2020) sobre el efecto del vyondis 53 en la producción de distrofina (NCT02310906) se dividió en dos partes. La parte 1 del estudio fue un estudio doble ciego, controlado por placebo, de titulación de dosis en 12 pacientes con DMD. Los pacientes tratados con vyondys 53 recibieron cuatro niveles de dosis crecientes, que iban desde 4 mg/kg/semana (menos de la dosis recomendada) a 30 mg/kg/semana por infusión intravenosa durante 2 semanas en cada nivel de dosis. Mientras que la parte 2 fue un estudio abierto de 168 semanas que evaluó la eficacia y seguridad de vyondys 53 a una dosis de 30 mg/kg/semana en los 12 pacientes inscritos en la Parte 1, más 13 pacientes adicionales de tratamiento con DMD susceptibles de omitir el exón 53. Al entrar en el estudio (ya sea en la Parte 1 o en la Parte 2), los pacientes tenían una edad media de 8 años y estaban en una dosis estable de corticosteroides durante al menos 6 meses. La eficacia se evaluó sobre la base del cambio con respecto a la línea de base en el nivel de proteína de la distrofina (medido como % del nivel de distrofina en sujetos sanos, es decir, % de lo normal) en la semana 48 de la Parte 2. Se obtuvieron biopsias musculares en la línea de base antes del tratamiento y en la

semana 48 de la parte 2 en todos los pacientes tratados con vyondys 53 (n=25) y se analizaron los niveles de proteína de la distrofina mediante Western blot. Los niveles medios de distrofina aumentaron del 0,10% (DE 0,07) de lo normal al inicio del tratamiento al 1,02% (DE 1,03) de lo normal en la semana 48 del estudio 1 Parte 2, con un cambio medio en la distrofina del 0,92% (DE 1,01) de los niveles normales ( $p < 0,001$ ); el cambio medio con respecto al inicio del tratamiento fue del 0,88% (Frank et al., 2020).

En el estudio 2 usado para la aprobación por la FDA, del cual no se encontró publicación de resultados en revista indexada ni en literatura gris explorada salvo la hecha por la misma FDA en su proceso interno de evaluación, los pacientes recibieron vyondys 53 (n=33) 30 mg/kg o placebo (n=17) IV una vez por semana hasta 96 semanas, después de lo cual todos los pacientes recibieron vyondys 53 a una dosis de 30 mg/kg (FDA, 2020).

Frank et al (2020) autoclasificaron el estudio como de clase IV en cuanto a la evidencia de que logra que se omita el exón y se produzca la distrofina, es decir de alto riesgo de sesgo y que la validez externa del estudio debe ser ponderada por el tratante (Ver tabla de clasificación de evidencia en anexo 1).

En la tabla de estudios Clínicos reportados en Clinical Trials se encuentran aquellos que se han registrado sólo del primero hay resultados y corresponden al artículo de Frank et al (2020).

**Tabla de estudios Clínicos reportados en Clinical Trials**

Título	Status	Intervenciones	Ubicación	URL
Phase I/II Study of SRP-4053 in DMD Patients	Completo	Drug: Placebo Drug: SRP-4053	, United States Institute de Myologie, Paris, France  Italy  United Kingdom Newcastle University Hospital, Newcastle, United Kingdom	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310906</a>
Study of SRP-4045 and SRP-4053 in DMD Patients	Reclutando	Drug: SRP-4045 Drug: SRP-4053 Drug: Placebo	United States], Australia, Belgium Sofia-Grad, Bulgaria  Canada  Brno, Czechia Fakultni nemocnice v Motole, Praha, Czechia  France  Germany Munich, Germany Greece], Budapest, Hungary S Israel  Italy, Mazowieckie, Poland Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain  Göteborg, Sweden Stockholm, Sweden United Kingdom United Kingdom	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500381</a>
A 48-Week, Open Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Casimersen, Eteplirsén and Golodirsén in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy Carrying Eligible DMD Duplications	Incorporando por invitación	Drug: Casimersen Drug: Eteplirsén Drug: Golodirsén	Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, United States	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179409</a>
An Extension Study to Evaluate Casimersen or Golodirsén in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy	Incorporando por invitación	Drug: Casimersen Drug: Golodirsén	United States UZ Gent, Gent, Oost-Vlaanderen, Belgium UZ Leuven, Leuven, Belgium Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, Milano, Italy Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Cataluña, Spain  United Kingdom	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532542</a>

Fuente: adaptación a partir de datos de Clinical Trials.

## Resultados

### Reacciones Adversas

Las reacciones adversas del golodirsén (vyondys 53) reportadas son las encontradas en el estudio de Frank et al (2020) y las de la FDA en su evaluación de aprobación. Los eventos adversos del uso del golodirsén son significativamente superiores a los del placebo.

#### Tabla reacciones adversas de vyondys 53 versus placebo

Reacción Adversa	VYONDYS 53 (N = 41) %	Placebo (N = 21) %
Dolor de cabeza	41	10
Pirexia	41	14
Caidas	29	19
Dolor abdominal	27	10
Nasofaringitis	27	14
Tos	27	19
Vómitos	27	19
Náuseas	20	10

Fuente: FDA (2020).

### Resultados Clínicos

Se evaluaron los desenlaces clínicos más significativos para los pacientes con distrofia muscular de duchenne. En la evidencia revisada no se encontró resultado que mostrará mejoría clínica en ningún de los trazadores evaluados.

#### Tabla Resultados clínicos del uso de Golodirsén en pacientes con distrofia de duchenne.

Resultado evaluado	Golodirsén (Vyondys 53)
Mortalidad	no hay evidencia de efecto de mejoría
Problemas cardíacos	no hay evidencia de efecto de mejoría
Problemas respiratorios	no hay evidencia de efecto de mejoría
Actividades de la vida diaria	no hay evidencia de efecto de mejoría
Carga para el cuidador	no hay evidencia de efecto de mejoría
Asistencia al trabajo	no hay evidencia de efecto de mejoría
Asistencia a educación	no hay evidencia de efecto de mejoría
movilidad general	no hay evidencia de efecto de mejoría
calidad de vida	no hay evidencia de efecto de mejoría

Fuente: elaboración propia a partir de la evaluación de los estudios.

### Otros resultados evaluados

El aumento de distrofina varió ampliamente en los pacientes pese a que todos los participantes tenían la misma mutación en el exon 53 del gen DMD,

Resultado evaluado	Golodirsén (Vyondys 53)
Aumento de distrofina	Un aumento de 0,88% del valor normal tras 48 semanas.

Fuente: elaboración propia a partir de la evaluación de los estudios.

### Conclusiones:

1. En los estudios revisados no se reportaron resultados clínicos de mejoría en los pacientes, sólo se publicaron los eventos adversos en relación a placebo y la producción de distrofina.
2. La variación de resultados en la producción de distrofina entre pacientes que recibieron el golodirsén es alta, indicando una alta heterogeneidad en la respuesta al medicamento.
3. Otras tecnologías en especial las genéticas se encuentran avanzando de forma veloz y prometedora limitando el impacto de terapias con oligonucleótidos en la enfermedad de duchenne.
4. No hay beneficio en supervivencia ni en calidad de vida con el uso del medicamento golodirsén en pacientes con enfermedad de duchenne.
5. Sí hay evidencia de toxicidad con el uso del golodirsén.
6. No hay evidencia de ganancia neta con el uso del golodirsén para el cuidador del paciente, su familia o la sociedad en su conjunto.

### Referencias

1. Al Shaer, D., Al Musaimi, O., Albericio, F., & de la Torre, B. G. (2020). 2019 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(3), 40. <https://doi.org/10.3390/ph13030040>
2. Aslesh, T., Maruyama, R., & Yokota, T. (2018). Skipping Multiple Exons to Treat DMD-Promises and Challenges. *Biomedicines*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010001>
3. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J., Constantin, C., & DMD Care Considerations Working Group (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet. Neurology*, 9(1), 77–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
4. Carter, J. C., Sheehan, D. W., Prochoroff, A., & Birnkrant, D. J. (2018). Muscular Dystrophies. *Clinics in chest medicine*, 39(2), 377–389. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.01.004>
5. Dzierlega, K., & Yokota, T. (2020). Optimization of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy. *Gene therapy*, 10.1038/s41434-020-0156-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41434-020-0156-6>
6. Food and Drugs Administration (FDA). (2019). Highlights of prescribing information. VYONDYS 53 (golodirsén) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2019. Consultado el 10 de septiembre de 2020 en [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211970s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211970s000lbl.pdf)

7. Frank, D. E., Schnell, F. J., Akana, C., El-Husayni, S. H., Desjardins, C. A., Morgan, J., Charleston, J. S., Sardone, V., Domingos, J., Dickson, G., Straub, V., Guglieri, M., Mercuri, E., Servais, L., Muntoni, F., & SKIP-NMD Study Group (2020). Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 94(21), e2270–e2282. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009233>
8. Heo Y. A. (2020). Golodirsén: First Approval. *Drugs*, 80(3), 329–333. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01267-2>
9. Hwang, J., & Yokota, T. (2019). Recent advancements in exon-skipping therapies using antisense oligonucleotides and genome editing for the treatment of various muscular dystrophies. *Expert reviews in molecular medicine*, 21, e5. <https://doi.org/10.1017/erm.2019.5>
10. Lim, K., & Yokota, T. (2018). Invention and Early History of Exon Skipping and Splice Modulation. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1828, 3–30. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8651-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8651-4_1)
11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Golodirsén. [Updated 2020 Feb 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555332>
12. Łoboda, A., & Dulak, J. (2020). Muscle and cardiac therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: past, present, and future. *Pharmacological reports : PR*, 10.1007/s43440-020-00134-x. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00134-x>
13. Min, Y. L., Basel-Duby, R., & Olson, E. N. (2019). CRISPR Correction of Duchenne Muscular Dystrophy. *Annual review of medicine*, 70, 239–255. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-081117-010451>
14. Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud). Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación – Colciencias. (2014). Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. 2015. Guía No. 37, ISBN: 978-958-8838-97-7 Bogotá, Colombia. Consultado el 12 de septiembre de 2020 en [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_563/GPC\\_distrofia/GPC\\_DM\\_37\\_usuarios.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_distrofia/GPC_DM_37_usuarios.pdf)
15. Muntoni, F., Torelli, S., & Ferlini, A. (2003). Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *The Lancet. Neurology*, 2(12), 731–740. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00585-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00585-4)
16. Nguyen, Q., & Yokota, T. (2017). Immortalized Muscle Cell Model to Test the Exon Skipping Efficacy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of personalized medicine*, 7(4), 13. <https://doi.org/10.3390/jpm7040013>
17. Rodrigues, M., & Yokota, T. (2018). An Overview of Recent Advances and Clinical Applications of Exon Skipping and Splice Modulation for Muscular Dystrophy and Various Genetic Diseases. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1828, 31–55. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8651-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8651-4_2)
18. Ryder, S., Leadley, R. M., Armstrong, N., Westwood, M., de Kock, S., Butt, T., Jain, M., & Kleijnen, J. (2017). The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0631-3>
19. Sheikh, O., & Yokota, T. (2020). Advances in Genetic Characterization and Genotype-Phenotype Correlation of Duchenne and Becker Muscular Dystrophy in the Personalized Medicine Era. *Journal of personalized medicine*, 10(3), E111. <https://doi.org/10.3390/jpm10030111>
20. Vita, G. L., & Vita, G. (2020). Is it the right time for an infant screening for Duchenne muscular dystrophy?. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of*

## ANEXOS

Anexo 1 Tabla 1. Clasificación de la Evidencia para Tratamientos

Clase	Estudios de la terapia		
	Riesgo de sesgo	Diseño del estudio	Criterios
I	Bajo riesgo...	RCT de buena calidad	Generación de secuencias aleatorias
	El estudio se adhiere a los principios comunes de diseño de alta calidad, ejecución y evitación de sesgos		Ocultación de la asignación
Análisis de la intención de tratamiento			
Evaluación ciega o independiente de resultados importantes			
Las cointervenciones se aplican por igual			
- Tasa de F/U del 80%+.			
Tamaño adecuado de la muestra			
II	Riesgo moderadamente bajo	RCT de calidad moderada o pobre	Violación de uno de los criterios de buena calidad del RCT
	El estudio tiene potencial para cierto sesgo; el estudio no cumple todos los criterios para la clase I, pero las deficiencias no es probable que invaliden los resultados o introduzcan un sesgo significativo	Una cohorte de buena calidad	- Evaluación ciega o independiente en un estudio prospectivo, o uso de datos fiables en un estudio retrospectivo
Las cointervenciones se aplican por igual			
- Tasa de F/U del 80%+.			
Tamaño adecuado de la muestra			
III	Riesgo moderado	Cohorte de calidad moderada o pobre	Violación de cualquiera de los criterios de buena calidad de la cohorte
	El estudio tiene defectos significativos en el diseño y/o la ejecución que aumentan el potencial de sesgo que puede invalidar los resultados del estudio	Control de casos	Cualquier diseño de Control de casos
IV		Alto riesgo	Serie de casos
	El estudio tiene un potencial significativo de sesgo; la falta de un grupo de comparación impide la evaluación directa de resultados importantes		

- a. La evaluación de resultados es independiente del juicio del personal sanitario. Los datos fiables son datos como la mortalidad o la reoperación.
- b. Los autores deben proporcionar una descripción de las características de base sólidas, y el control de las que están distribuidas de manera desigual entre los grupos de tratamiento.


## Anexo 2 Evaluación de la evidencia GRADE

**Autor(es):** Frank, Diane E et al.

**Bibliografía:** Frank, D. E., Schnell, F. J., Akana, C., El-Husayni, S. H., Desjardins, C. A., Morgan, J., Charleston, J. S., Sardone, V., Domingos, J., Dickson, G., Straub, V., Guglieri, M., Mercuri, E., Servais, L., Muntoni, F., & SKIP-NMD Study Group (2020). Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 94(21), e2270–e2282. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009233>

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento con Golodirsén	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto		

### Aumento de distrofina

1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	es serio <sup>b</sup>	es serio <sup>c</sup>	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	Primera fase (n=8) Segunda fase (n=25 pacientes) : 12= de la primera fase 13= reclutados en la segunda fase	Primera fase (n=4)	no estimable	Un aumento de 0,88% del valor normal tras 48 semanas. (resultado de los 25 pacientes)	 MUY BAJA <sup>e</sup>	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	---------	---	--------------------	--------------	---	--	---------

### Explicaciones

- Fue realizado en dos fases, la primera fue aleatorizada y doble ciego, sin embargo, en la segunda fase fue abierto y todos los pacientes elegibles (incluidos los de la fase 1) recibieron etiqueta abierta del tratamiento con golodirsén, sin comparador-placebo. Posiblemente sesgo de detección: no se especificó si hubo cegamiento para la evaluación de los resultados en la segunda fase.
- El aumento de distrofina varió ampliamente en los pacientes
- En cuanto a la intervención, fue parecida pero no idéntica para todos los pacientes, teniendo en cuenta que los de la fase 1 (brazo de tratamiento) venían recibiendo el tratamiento y posteriormente en la fase 2 continuaron recibéndolo
- Tamaño de muestra pequeño.
- Definición de GRADE: Poca confianza en el efecto o resultado estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado

### Anexo 3 Ecuación de Búsqueda

Ecuación de Búsqueda- 1	Search: <b>golodirsen</b> Filters: <b>Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review</b> "golodirsen"[All Fields]
Ecuación de Búsqueda- 2	Search: vyondys 53 Filters: Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review "golodirsen"[All Fields] OR "vyondys 53"[All Fields] Translations vyondys 53: "golodirsen"[All Fields] OR "vyondys 53"[All Fields]
Ecuación de Búsqueda- 3	Search: vyondys 53 AND DUCHENNE Filters: Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review ("golodirsen"[All Fields] OR "vyondys 53"[All Fields]) AND ("duchenne"[All Fields] OR "duchenne s"[All Fields] OR "duchennes"[All Fields]) Translations vyondys 53: "golodirsen"[All Fields] OR "vyondys 53"[All Fields] DUCHENNE: "duchenne"[All Fields] OR "duchenne's"[All Fields] OR "duchennes"[All Fields]

### Anexo 4 Análisis PESTLEE

¿Cuál es el nombre de la tecnología a evaluar?	Golodirsen
¿es el cambio tecnológico propuesto parecido a algo implementado o existente previamente?	No

¿ El gobierno actual tiene una posición contraria desde el punto de vista ideológico a la incorporación de esta tecnología ?	No
¿ El gobierno actual tiene una estrategia de control de precios que puede impedir el acceso de la tecnología?	Sí
¿El gobierno tiene una iniciativa regulatoria en curso o prevista en el corto plazo (inferior a 2 años) para la tecnología o una categoría más amplia que la incluya?	Tal vez
En caso de haber contestado sí a cualquiera de los interrogantes anteriores, explique el porqué	
¿El contexto macroeconómico actual es favorable a la introducción de una nueva tecnología?	No
Explique en un párrafo su justificación de la respuesta previa (recuerde incluir como las siguientes variables empleo, nivel de precios, tipo de cambio y tasa de interés)	Desempleo creciente, un solo productor y precios elevados y tecnología sin resultados clínicos.
¿la adopción de la tecnologías implica un cambio en las costumbres o creencias arraigadas ?	No
¿el uso de la tecnología va en contravía de una creencia o costumbre ?	No
¿uso de la tecnología es aceptable por las élites locales?	Sí
¿el uso de la tecnología es aceptable por los grupos no pertenecientes a las élites locales ?	Sí
¿ La tecnología de interés reemplaza a una existente?	No
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál o cuáles reemplaza	
¿La tecnología en evaluación complementa a otra existente?	Sí
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál(es) tecnología(s) complementa	corticosteroides y manejo de terapia física
¿Cómo cree que esta tecnología afecta a otras existentes ?Escriba su concepto .	las complementa no las reemplaza.
¿el uso de la tecnología implica un cambio en la legislación ?	No
¿ el uso de la tecnología va en contravía de una ley o normativa ?	No
¿Requiere para la implementación de la tecnología un cambio normativo?	Sí
¿Viola el principio de autonomía de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de beneficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de no maleficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	Sí
¿Algún paciente se perjudica por la implementación de la tecnología?	No
¿Algún individuo se perjudica por la implementación de la tecnología?(obligatoriamente se juzgan individuos distintos a los pacientes)	No
¿Viola el principio de justicia de los pacientes la implementación de la tecnología?	Sí
¿es reutilizable la tecnología?	No
si la tecnología es reutilizable, ¿cuántas veces puede hacerse reuso tras desinfección?	Cero
Estime, ¿qué materiales componen la tecnología? puede escoger más de una	es un medicamento
¿Existen en la organización mecanismos para eliminar la tecnología, una vez ha cumplido su vida útil?	No
¿El uso de la tecnología puede inducir la violación del valor Compasión?	No

## Anexo 5 Evaluación de impacto en calidad de vida y supervivencia

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	Golodirsén
¿Con qué comparadores se está evaluando la QOL, OS, PFS, WB CG?	calidad de vida global y movilidad
¿Cuál es el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología ?	Sin evidencia de impacto en la calidad de vida
¿Cuál escala se uso para la evaluación de calidad de vida de los pacientes?	movilidad marcha en seis minutos
¿Cuál es la Supervivencia total aportada por la tecnología a los pacientes?	Desconocida
¿Cuál es la Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLPE) o supervivencia libre de la enfermedad ?	No evidencia de incremento de Supervivencia libre de Enfermedad (SLE)
¿En qué medida la tecnología mejora el bienestar del cuidador?	No hay evidencia de incremento del bienestar del cuidador

## Anexo 6 Toxicidad

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	Golodirsén
¿Cuál es la indicación para la que se está evaluando la tecnología?	distrofia muscular de duchenne con mutación en exón 53
¿Cuál es tratamiento (tecnología actual) que se usa actualmente?	corticosteroides y cuidados de terapia y soporte
¿En comparación con la tecnología actual (tratamiento de hoy día) cómo son los efectos colaterales de la nueva tecnología propuesta o en evaluación?	Más preocupaciones de seguridad o más eventos adversos

## Anexo 7 Análisis CATWOE

¿Cuál es la tecnología objeto de análisis?	Golodirsén
¿Quiénes son los beneficiarios directos de la tecnología?	pacientes con distrofia muscular de duchenne mutación en exon 53
¿Y cómo su uso afecta a los beneficiarios?	aumentar la cantidad de proteína de distrofina, puede causar problemas de toxicidad. No hay evidencia de beneficio clínico.
¿Quiénes implementarán la tecnología?	la tecnología la implementarán médicos tratantes que la ordenarán para su uso en centros de aplicación de medicamentos.

¿Qué es necesario impactar para el éxito de la tecnología?	para el éxito de la tecnología se requiere primero que la producción de distrofina llegue a niveles funcionales. Se desconoce cual es el nivel de distrofina necesario para recuperar la funcionalidad motora. Igualmente se requiere que la tecnología se aplique bajo seguimiento y control estricto.
¿Cuál es el propósito de la tecnología ?	Aumentar los niveles de distrofina muscular con el propósito potencial de que se recupere la funcionalidad motora perdida en la enfermedad de duchenne.
¿Cuál es la vision global de usar o no la tecnología	Al usar esta tecnología se pretende evitar la pérdida de calidad de vida relacionada con la inmovilidad y prevenir la muerte prematura de los pacientes que padecen la distrofia muscular de duchenne.
¿Cuáles son los impactos más amplios de usar o no la tecnología?	usar esta tecnología implica dirigir importantes recursos de la sociedad al beneficio de unos pocos individuos.
¿Quién posee la tecnología que está siendo investigada ?	está tecnología es propiedad de una sólo empresa Sarepta, <a href="https://investorrelations.sarepta.com/?_ga=2.236022978.2143892602.1600622046-590921801.1599844711">https://investorrelations.sarepta.com/?_ga=2.236022978.2143892602.1600622046-590921801.1599844711</a>
¿Qué papel jugará en su implementación, evaluación, seguimiento el dueño de la tecnología que está siendo investigada?	ninguno, sólo proveerá el medicamento. Probablemente hará seguimiento de resultados a través de su médico tratante.
¿Cuáles son las demandas y restricciones externas al Sistema en que se desplegará la tecnología ?	esta es una tecnología sin cobertura en el sistema de seguridad social en salud, es una tecnología sin resultados en salud probados. Dirigir recursos hacia esta tecnología hace que necesariamente se retiren de otras áreas y pacientes.

#### Anexo 8. Análisis incidencia, prevalencia, mortalidad y morbilidad

¿Cuál es la patología que se resolverá con la tecnología?	Distrofia muscular de Duchenne mutación exón 53
¿Cuál es la tecnología que se está evaluando?	Golodirsén
¿Cuál es la incidencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	0,00033
¿Cuál es la prevalencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	0,00009
¿Cuál es la mortalidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	hay brecha de conocimiento estudios plantean una disminución de la mortalidad de acuerdo con el año de nacimiento entre más reciente menor mortalidad, para los nacidos en el decenio de 1980, el 40,2% habría muerto a los 20 años y el 50,8% a los 25 años.
¿Cuál es la morbilidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	100%