

# Eteplirsen en personas con distrofia muscular tipo Duchenne

## Evaluación de tecnología sanitaria

### Versión 1. Marzo, 2025

Centro de evidencia, investigación e innovación para  
las decisiones en salud

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

## Grupo desarrollador

### Expertos temáticos

Juan Javier López.

MD. especialista en genética.

EPS Sanitas

Sergio Francisco Ramírez.

MD. especialista en Neurología.

Asesor científico Colsanitas

Manuel Alejandro Luna.

MD. especialista en neurología. MSc

Bioética.

EPS Sanitas

Ángelo López.

MD. especialista en Pediatría

Jefe de pediatría

Centros Médicos Colsanitas.

Nancy Huertas.

Química Farmaceuta. MSc

Directora de gestión farmacéutica

Subgerencia de gestión en salud

Instituto Global para la Excelencia en el

Cuidado de la Salud Keralty -IGEC-K.

Presidencia de Salud e Innovación

Nancy Yomayusa González

MD. Especialista en Medicina Interna y

Nefrología

Vicepresidente de Excelencia Clínicas

Instituto Global para la Excelencia en el

Cuidado de la salud Keralty -IGEC-K.

Presidencia de Salud e Innovación

### Equipo Metodológico

Ana María Rojas Gómez

DDS. MSc. Epidemiología Clínica

Centro de Evidencia, Investigación e

Innovación para Decisiones en Salud -

CEIIDS

Instituto Global para la Excelencia en el

Cuidado de la salud Keralty -IGEC-K.

Presidencia de Salud e Innovación

Kelly Rocio Chacón-Acevedo

Ft. MSc. Epidemiología Clínica

Director del Centro de Evidencia,

Investigación e Innovación para Decisiones

en Salud -CEIIDS

Instituto Global para la Excelencia en el

Cuidado de la salud Keralty

Presidencia de Salud e Innovación

Lina Sofía Morón-Duarte

Enf. MSc. PhD Epidemióloga Clínica

Director de proyectos en salud

Centro de Evidencia, Investigación e

Innovación para las Decisiones en Salud -

CEIIDS

Instituto Global para la Excelencia en el

Cuidado de la salud Keralty -IGEC-K.

Presidencia de Salud e Innovación

Alexander Barrera

MD. Epidemiólogo

Dirección de Gestión del conocimiento.

Vicepresidencia de riesgo

EPS Sanitas

Andrea Castillo Niuman

MD. epidemióloga. MSc. Bioética

Director Gestión de Conocimiento.

EPS Sanitas

## Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty- IGEC·K no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

## Declaración de independencia editorial

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

## Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

## Citar como:

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty. Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Eteplirsén en personas con distrofia muscular tipo Duchenne. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Versión 1. Marzo, 2025.

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, la evidencia aquí consolidada debe ser adaptada o ajustada conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica arriba.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty respalda una organización, producto o servicio específicos.

## Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty–Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencia, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

**Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos.** Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como

responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problemático, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

## Contenido

### Tabla de contenido

Resumen .....	4
1. Introducción.....	5
2. Objetivo .....	7
3. Pregunta .....	7
4. Descripción de la tecnología .....	7
5. Aspectos regulatorios .....	8
6. Metodología .....	10
6.1. Criterios de elegibilidad .....	10
6.1.1.Fuentes de información .....	10
6.1.2.Búsqueda de información.....	10
6.1.3.Tamización, selección y extracción.....	10
6.1.4.Evaluación de calidad y nivel de evidencia .....	10
7. Resultados .....	13
7.1. Búsqueda, tamización y selección .....	13
7.2. Síntesis de la evidencia .....	13
8. Conclusiones .....	24
9. Consideraciones adicionales .....	26
10. Recomendaciones .....	28
11. Bibliografía .....	29
12. Anexos.....	33
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudiosclínicos .....	33
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda,tamización y selección de estudios. ...	35
Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos no aleatorizados y aleatorizados. ....	36
Anexo 4. Estudios incluidos y excluidos .....	40

### Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO .....	7
Tabla 2. Resultados del farmacocinéticos del estudio 4658-102 .....	22
Tabla 3. Búsqueda en PubMed .....	33
Tabla 4. Búsqueda en Embase .....	33
Tabla 5. Evaluación de riesgo de sesgo de no aleatorizados .....	36
Tabla 6. Evaluación de riesgo de sesgo en ECAs según artículos .....	36
Tabla 7. Tabla GRADE .....	37
Tabla 8. Características generales de los estudios incluidos .....	40
Tabla 9. Estudios excluidos .....	41

CONFIDENCIAL

## Siglas y abreviaturas

DMD	Distrofia muscular de Duchenne
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETES	Evaluación de Tecnología en Salud
GPC	Guías de Práctica Clínica
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
6MWT	Prueba de marcha de 6 minutos
ITT	Intención de tratar
CVF	Capacidad vital forzada
Cmax	Concentración máxima en plasma
AUC	Área bajo la curva
PIM	Presión inspiratoria máxima
PEM	Presión espiratoria máxima
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
ECG	Electrocardiograma

## Resumen

**Introducción:** la distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética neuromuscular progresiva causada por mutaciones en el gen DMD, que resultan en la ausencia o producción deficiente de distrofina. Esto conduce a la degeneración muscular, pérdida de función y complicaciones respiratorias y cardíacas. Actualmente, eteplirsén, un oligonucleótido antisentido, se considera una opción terapéutica para un subgrupo específico de personas con mutaciones susceptibles al skipping del exón 51.

**Objetivo:** sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Eteplirsén en personas con distrofia muscular tipo Duchenne.

**Metodología:** se realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty2023.

**Resultados:** se incluyeron 8 estudios clínicos: un ensayo controlado aleatorizado (Estudio 201) y siete estudios abiertos de un solo brazo. Entre ellos, destacan los estudios pivotaes PROMOVI y 201-202, los cuales evalúan la eficacia y seguridad de eteplirsén. Los resultados clínicos muestran que eteplirsén incrementa significativamente los niveles de distrofina en biopsias musculares, con aumentos promedio del 51.6 ng/mL ( $p < 0.01$ ). Además, se observó una progresión más lenta en la pérdida de función motora medida mediante la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT). Los eventos adversos más frecuentemente reportados incluyen cefalea, nasofaringitis y proteinuria transitoria. Sin embargo, las limitaciones metodológicas, como la falta de grupos control aleatorizados, el tamaño reducido de las muestras y la heterogeneidad en los desenlaces, generan incertidumbre en la interpretación de los resultados.

**Conclusiones:** la evidencia clínica disponible sugiere que eteplirsén puede representar una alternativa terapéutica para personas con DMD susceptibles al skipping del exón 51, al incrementar los niveles de distrofina y ralentizar la pérdida de función motora. No obstante, se requiere mayor investigación de alta calidad para confirmar su impacto en desenlaces clínicos funcionales y su eficacia a largo plazo.

**Palabras clave:** Distrofia muscular, Duchenne, Revisión sistemática rápida, Evaluación de tecnología en salud.

## 1. Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética neuromuscular severa caracterizada por una degeneración progresiva del músculo esquelético, que conduce a debilidad muscular, pérdida de movilidad y, en etapas avanzadas, insuficiencia respiratoria y cardíaca. Es causada por mutaciones en el gen DMD, que codifica la distrofina, una proteína esencial para la integridad de las fibras musculares. La ausencia o producción deficiente de distrofina provoca un daño continuo en las fibras musculares que no puede ser reparado, desencadenando el avance de la enfermedad (1,2). La DMD es una de las enfermedades genéticas más comunes en la infancia, con una incidencia global estimada de 1 en 5,000 recién nacidos varones (3,4).

La DMD afecta principalmente a los varones debido a su patrón de herencia ligado al cromosoma X. Los primeros síntomas suelen manifestarse entre los 2 y 5 años de edad, con dificultades para caminar, debilidad muscular progresiva y pseudo-hipertrofia de las pantorrillas (5). A medida que avanza la enfermedad, las personas pierden la capacidad de caminar y pueden requerir de silla de ruedas antes de los 12 años. Las complicaciones respiratorias y cardíacas son las principales causas de mortalidad, con una esperanza de vida promedio que rara vez supera los 30 años sin intervención adecuada (6,7).

El diagnóstico de la DMD se basa en la historia clínica, signos clínicos, análisis genético y biopsias musculares. La confirmación genética de mutaciones en el gen DMD permite clasificar a las personas según la región afectada del gen, lo que es clave para determinar la elegibilidad para terapias específicas como el skipping de exones (8). Las pruebas funcionales, como la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) y las evaluaciones de función respiratoria, se utilizan para monitorizar la progresión de la enfermedad y evaluar la eficacia de los tratamientos (9).

Actualmente, el tratamiento de la DMD incluye un manejo multidisciplinario que combina terapia física, respiratoria, farmacológica y soporte psicológico. Los glucocorticoides, como prednisona y deflazacort, son el tratamiento estándar para retrasar la progresión de la enfermedad, al reducir la inflamación y preservar la función muscular por más tiempo (10). Sin embargo, estos medicamentos tienen efectos secundarios significativos, como aumento de peso y osteoporosis, lo que ha impulsado la búsqueda de terapias más específicas (11,12).

En este contexto, han surgido terapias dirigidas como los oligonucleótidos antisentido y la terapia génica. Eteplirsén, un oligonucleótido antisentido diseñado para promover el skipping del exón 51 en el ARN mensajero del gen DMD, permite la producción de una distrofina parcialmente funcional, mejorando potencialmente los resultados clínicos en personas con mutaciones específicas (13). Este mecanismo ha sido evaluado en múltiples estudios clínicos, desde ensayos exploratorios hasta estudios pivotaes, lo que refleja el creciente interés en terapias basadas en modificaciones genéticas (14).

Por lo tanto, es necesario comprender la evidencia que soporta el uso de esta alternativa terapéutica en términos de eficacia y seguridad de tal manera que

CONFIDENCIAL

## 2. Objetivo

Sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de eteplirsen en personas con distrofia muscular tipo Duchenne.

## 3. Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de eteplirsen en personas con distrofia muscular tipo Duchenne?

A continuación, en la *Tabla 1*, se describe la pregunta de investigación de acuerdo a los componentes propuesto en la estructura PICO.

**Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO**

<b>Población</b>	Personas con distrofia muscular tipo Duchenne.
<b>Intervención</b>	Eteplirsen
<b>Comparador(es)</b>	Placebo o tratamiento estándar
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Eficacia</b></p> <p>Función motora Función respiratoria Calidad de vida relacionada con la salud Mortalidad</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Eventos adversos Eventos adversos serios</p>

Fuente: Elaboración propia

## 4. Descripción de la tecnología

Eteplirsen es un oligonucleótido morfolino fosforodiamidato diseñado para inducir el "salto" del exón 51 del ARNm de la distrofina, permitiendo la producción de una versión truncada pero funcional de la proteína distrofina, esencial para la integridad muscular. Este tratamiento está indicado para aproximadamente el 13-14% de las personas con DMD con deleciones específicas en el gen DMD (13,15). Estudios iniciales mostraron que eteplirsen incrementa significativamente las fibras musculares positivas para distrofina tras 24 y 48 semanas de tratamiento (23% y hasta 52%, respectivamente, en comparación con valores iniciales), acompañado de estabilización en la distancia caminada en la prueba de seis minutos (6MWT), sugiriendo un beneficio clínico (13,15,16). Este mecanismo se basa en estrategias previas de terapia de salto de exón, demostradas en modelos preclínicos y estudios en humanos (17,18).

## 5. Aspectos regulatorios

### **Evaluación regulatoria por la FDA**

Eteplirsén, comercializado bajo el nombre de Exondys 51, fue aprobado por la FDA el 19 de septiembre de 2016 mediante el programa de aprobación acelerada para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes con mutaciones confirmadas en el gen DMD que son susceptibles al skipping del exón 51(19). La base de esta aprobación fue el aumento en los niveles de distrofina observados en el músculo esquelético de algunos pacientes tratados con eteplirsén, según lo reportado en los ensayos clínicos. Sin embargo, la FDA especificó que no se ha establecido un beneficio clínico claro, y la aprobación está condicionada a la presentación de datos confirmatorios que demuestren dicho beneficio en estudios adicionales.

En 2018, la FDA aprobó cambios en el etiquetado para incluir información relacionada con reacciones de hipersensibilidad(20). Estas reacciones, identificadas en los ensayos clínicos y en el contexto post-comercialización, incluyen fiebre, enrojecimiento, disnea, tos, broncoespasmo, urticaria, erupciones cutáneas e hipotensión. En respuesta a estos eventos, se realizaron revisiones en las secciones de advertencias y precauciones, así como en las instrucciones de dosificación y administración, para recomendar medidas como ralentizar la infusión o interrumpir el tratamiento en caso de presentarse reacciones adversas.

El etiquetado actualizado incluye información sobre la dosis recomendada de 30 mg/kg administrada semanalmente mediante infusión intravenosa, así como detalles sobre la preparación y administración del producto. Además, se destaca que Exondys 51 no contiene conservantes y debe utilizarse inmediatamente después de la dilución.

### **Evaluación regulatoria por parte de EMA**

La evaluación regulatoria de la EMA sobre eteplirsén inició cuando Sarepta Therapeutics presentó una solicitud de autorización de comercialización el 30 de noviembre de 2016 bajo el procedimiento centralizado(21). La compañía solicitó una autorización condicional de comercialización (CMA), argumentando que eteplirsén, designado como medicamento huérfano en 2008, podría tratar a pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) con mutaciones en el gen DMD susceptibles al skipping del exón 51.

En mayo de 2018, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió una opinión negativa debido a la falta de evidencia concluyente sobre la eficacia clínica de eteplirsén y a limitaciones en los datos de seguridad(22). Tras la reexaminación realizada en septiembre de 2018, el CHMP confirmó su opinión inicial, indicando que el medicamento no cumplía con los criterios para la autorización condicional en la Unión Europea. Esta decisión subrayó la necesidad de más estudios confirmatorios.

El Plan de Investigación Pediátrica (PIP) original, aprobado en 2016, incluía estudios para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de eteplirsén en pacientes pediátricos. En 2019, la EMA aceptó modificaciones al PIP (23), incluyendo ajustes en las medidas y plazos, así como una exención para pacientes menores de seis meses debido a la falta de viabilidad clínica.

Los estudios clínicos realizados no lograron demostrar mejoras significativas en resultados funcionales clave, como la capacidad para caminar (medida por la prueba de marcha de seis minutos), en comparación con los controles(21,22). Además, los datos relacionados con la producción de distrofina se consideraron insuficientes para establecer un beneficio clínico claro. Por otro lado, la toxicidad renal se identificó como una preocupación importante en los estudios preclínicos y clínicos, lo que generó dudas sobre la seguridad a largo plazo del medicamento.

Finalmente, la EMA rechazó la autorización de eteplirsén debido a la insuficiencia de datos que respaldaran su eficacia clínica y seguridad en pacientes con DMD. Las incertidumbres relacionadas con los efectos beneficiosos y riesgos desfavorables llevaron a un balance beneficio-riesgo desfavorable.

### **Evaluación por parte de NICE:**

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha evaluado eteplirsén para el tratamiento de la DMD y concluyó que no debería recomendarse para uso rutinario en el National Health Service (NHS) del Reino Unido debido a incertidumbres en su eficacia a largo plazo y a su rentabilidad. NICE reconoció que existe una necesidad clínica insatisfecha para este grupo de personas, pero indicó que el costo del medicamento no se alinea con los criterios de eficiencia del sistema de salud británico. Sin embargo, permite su uso bajo un acuerdo de acceso controlado, mientras se recopilan más datos sobre su eficacia y costo-efectividad (24).

Los datos preliminares revisados por NICE destacaron una mejora modesta en los niveles de distrofina, pero las limitaciones metodológicas, como la ausencia de controles aleatorizados y el reducido tamaño de las muestras, plantearon incertidumbres significativas. Además, NICE enfatizó la necesidad de evaluar la relación entre los cambios en la distrofina y los desenlaces clínicos funcionales, como la capacidad de ambulación (24).

### **Evaluaciones regulatorias en Colombia (INVIMA)**

En Colombia, eteplirsén está clasificado como un medicamento vital no disponible. Esto implica que carece de registro sanitario, pero puede ser utilizado en programas especiales o investigaciones bajo condiciones estrictamente controladas. El INVIMA destacó que los datos actuales presentan incertidumbres en torno a su efectividad clínica y seguridad, lo que limita su aprobación para uso rutinario (25).

El INVIMA también señaló que las evaluaciones de eteplirsén están influenciadas por la falta de estudios a largo plazo y el reducido tamaño muestral en los ensayos clínicos. Se enfatiza que su uso debe restringirse a protocolos de investigación

hasta que se generen datos más robustos (25).

## 6. Metodología

Se realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Keralty, 2023.

### 6.1. Criterios de elegibilidad

#### 6.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida estudios clínicos con o sin aleatorización. La búsqueda se realizó en Pubmed y Embase. La sintaxis de búsqueda utilizada se puede encontrar en el **Anexo 1**.

#### 6.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 3 de diciembre de 2024, de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Población: personas con distrofia muscular tipo Duchenne
- ✓ Intervención: Eteplirsén
- ✓ Comparación: Placebo o tratamiento estándar
- ✓ Tipos de estudios: Estudios clínicos con o sin aleatorización
- ✓ Idioma: sin restricción.
- ✓ Tiempo: sin restricción
- ✓ Formato de publicación: reportes completos.

El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

#### 6.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de los estudios, para esto la revisora verificó que cada documento cumpliera los criterios de elegibilidad. Los hallazgos de la evidencia disponible fueron resumidos de forma narrativa y a partir de tablas.

#### 6.1.4. Evaluación de calidad y nivel de evidencia

## Riesgo de sesgo

Los estudios clínicos no aleatorizados, fueron evaluados en su calidad metodológica con el instrumento "Riesgo Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions" ROBINS-I (9) (**Anexo 3**). Para la evaluación del sesgo de riesgo para el ECA, se utilizó la versión 2 de la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los estudios incluidos (10) (**Anexo 3**). La evaluación fue realizada por una sola evaluadora.

La metodología del Estudio 201 (Mendell et al. 2013, Mendell et al. 2016, NCT01396239) presenta limitaciones que lo clasifican con alto riesgo de sesgo en algunos dominios según el análisis realizado con la herramienta RoB 2. Por ejemplo, el tamaño reducido de la muestra (n=12) limita la generalización de los resultados y aumenta el riesgo de que las características basales no se equilibren completamente entre los grupos. Aunque el estudio fue diseñado como un ensayo controlado aleatorizado, no se proporciona suficiente detalle sobre la generación de la secuencia aleatoria y el ocultamiento de la asignación, lo que introduce algunas preocupaciones en estos dominios.

El cegamiento en la evaluación de los resultados también presenta limitaciones importantes, particularmente en desenlaces subjetivos como la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), donde la falta de cegamiento podría haber influido en la medición de los resultados. Por lo tanto, este dominio se clasifica como alto riesgo.

En cuanto al manejo de datos incompletos, aunque no se reportaron pérdidas significativas en el periodo inicial de 24 semanas, la extensión del estudio (Estudio 202) mostró pérdidas de datos que no se manejaron bajo un enfoque por intención de tratar (ITT). Esto introduce algunas preocupaciones relacionadas con el sesgo de desgaste y el sesgo de selección de resultados. Además, el reporte de desenlaces exploratorios en la fase de extensión, no predefinidos en el protocolo, sugiere un riesgo de notificación selectiva.

Finalmente, el estudio fue financiado por Sarepta Therapeutics, lo que introduce algunas preocupaciones relacionadas con posibles conflictos de interés. Este factor, junto con el diseño limitado del estudio y el bajo tamaño muestral, genera incertidumbre. En conjunto, estos factores clasifican el estudio con alto riesgo de sesgo en el dominio general.

El análisis del riesgo de sesgo de los estudios PROMOVI, Estudio 202, AVI-4658-28, AVI-4658-33, Study 204, 4658-102-OLE, y 4658-102 se realizó utilizando la herramienta ROBINS-I, identificando múltiples limitaciones metodológicas en los dominios evaluados.

El estudio PROMOVI presentó un alto riesgo de sesgo debido a importantes limitaciones en la confusión y selección de los participantes. No se controlaron adecuadamente factores de confusión clave, y las diferencias en las características basales de los grupos participantes introdujeron un sesgo significativo. Además, se

observaron desviaciones de las intervenciones previstas y errores en la clasificación de las mismas, lo que incrementó el riesgo en la fase de intervención. Aunque los datos faltantes fueron manejados de manera adecuada, la selección en los resultados informados priorizó desenlaces no preespecificados, aumentando el riesgo global a crítico.

En el caso del Estudio 202, aunque se realizaron ajustes parciales para controlar la confusión y selección, persistieron limitaciones moderadas en ambos dominios. Las intervenciones fueron clasificadas correctamente, pero existieron pequeñas desviaciones en su implementación. Los datos faltantes fueron imputados de forma adecuada, pero la inclusión de desenlaces no predefinidos en el protocolo aumentó el riesgo en el dominio de selección de resultados informados, resultando en un riesgo global moderado.

El **Estudio 204** fue un ensayo abierto, no aleatorizado y de un solo grupo, diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de eteplirsén en personas con DMD avanzada. Aunque el diseño proporcionó información valiosa sobre la seguridad a largo plazo de eteplirsén, presenta varias limitaciones que impactan el riesgo de sesgo. La ausencia de un grupo control concurrente introduce un alto riesgo de sesgo en la selección de desenlaces, ya que las comparaciones solo pudieron realizarse de manera descriptiva. Además, la falta de enmascaramiento incrementa el riesgo de sesgo en la medición de desenlaces, particularmente en desenlaces subjetivos como los eventos adversos reportados. El análisis de laboratorio y los parámetros clínicos, aunque bien definidos, fueron susceptibles a sesgo de informe selectivo, ya que no se publicaron todos los resultados planificados inicialmente en el protocolo. Finalmente, la financiación exclusiva de Sarepta Therapeutics añade un posible sesgo de conflicto de interés, aumentando la probabilidad de favorecer resultados positivos.

El **Estudio 4658-102**, un ensayo multicéntrico y de diseño abierto, evaluó la seguridad y farmacocinética de eteplirsén en personas pediátricas con mutaciones susceptibles al skipping del exón 51. Aunque se implementaron procedimientos rigurosos para la recolección de datos de seguridad y farmacocinética, la ausencia de un grupo control introduce limitaciones significativas en la capacidad de evaluar la eficacia comparativa. El diseño de un solo grupo y la falta de enmascaramiento generan un riesgo alto de sesgo en la medición de desenlaces y en el manejo de datos incompletos, ya que no se describió claramente cómo se manejaron los casos perdidos durante el seguimiento. Además, la dependencia exclusiva en la financiación del patrocinador del estudio genera preocupaciones relacionadas con el sesgo de patrocinio, ya que no se establecieron mecanismos independientes para verificar los resultados.

El **Estudio 4658-102-OLE**, una extensión abierta del estudio 4658-102, evaluó la seguridad y eficacia continuas de eteplirsén. Este diseño de extensión presenta varias limitaciones inherentes al hecho de que todos los participantes recibieron la intervención sin un grupo placebo para comparación. Esto introduce un alto riesgo de sesgo en la selección de desenlaces y en la medición de resultados, ya que la percepción de mejoría puede ser influenciada por el conocimiento de recibir el

tratamiento. Además, aunque los desenlaces de seguridad fueron reportados, los resultados de eficacia se presentaron como exploratorios y descriptivos, limitando la generalización de los hallazgos. Nuevamente, la financiación exclusiva por parte de Sarepta Therapeutics plantea un sesgo de patrocinio significativo.

## Evaluación de certeza de la evidencia

Para la evaluación de la certeza de la evidencia por desenlaces se usaron los perfiles GRADE a través del software GRADEpro, sus respectivas tablas pueden ser presentadas como el **Anexo 3**(26). Los estudios evaluados, incluyendo ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios no aleatorizados, presentan limitaciones metodológicas significativas, lo que resultó en clasificaciones de certeza bajas o muy bajas. Entre las principales razones de disminución de certeza se identificaron riesgos de sesgo muy serios, inconsistencia en los resultados y tamaños de muestra reducidos. Adicionalmente, la ausencia de grupo comparador en algunos estudios y el manejo inadecuado de datos faltantes incrementaron la incertidumbre en las estimaciones.

En cuanto a los desenlaces críticos, como mortalidad, la evidencia fue limitada debido a la falta de eventos reportados, clasificándose con certeza muy baja. Para la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), los estudios reportaron resultados heterogéneos entre las dosis de eteplirsén y el placebo, con imprecisión en sus estimadores y un alto riesgo de sesgo. En el caso de las fibras positivas para distrofina, aunque se observaron aumentos dosis-dependientes en algunos estudios, las limitaciones metodológicas afectaron la calidad de los hallazgos. Los eventos adversos y adversos serios también fueron evaluados, mostrando un riesgo global muy alto debido a problemas en la selección de desenlaces y en la medición.

## 7. Resultados

### 7.1. Búsqueda, tamización y selección

Se identificaron 279 documentos en total, de los cuales 276 provienen de bases de datos electrónicas (PubMed y Embase) y 5 mediante métodos complementarios. Tras la revisión inicial, se excluyeron 217 referencias y 64 artículos fueron evaluados en texto completo. Finalmente, se incluyeron 9 estudios (10–15,27,28) en la síntesis de la evidencia para este documento. Se muestran los resultados de la búsqueda, tamización y selección de la evidencia en el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**. Se presenta la lista de estudios excluidos en el **Anexo 3**

### 7.2. Síntesis de la evidencia

Se incluyeron 8(10–15,27,28) estudios clínicos: uno (14,29) es un ensayo controlado aleatorizado (Estudio 201) y siete estudios no aleatorizados (10–15,27,28). El Estudio 202(30) es una extensión del Estudio 201, reportado en las mismas publicaciones, abarcando las fases 1 y 2 de seguimiento en la misma cohorte de personas. Entre los demás estudios, destacan AVI-4658-33(12) y AVI-

4658-28(10), diseñados como exploratorios iniciales para evaluar la seguridad y eficacia preliminar. Por otro lado, Study 204, 4658-102(28), y 4658-102-OLE(28) evalúan diferentes aspectos de seguridad y eficacia del tratamiento con eteplirsén en etapas avanzadas y pediátricas. Finalmente, el estudio PROMOVI(15) es considerado pivotal debido a su enfoque en personas con distrofia muscular de Duchenne, aunque presenta limitaciones metodológicas importantes. La tabla 1 contiene información resumida de los estudios incluidos (**Anexo 4**). Estos estudios se describen a continuación:

### **Estudio PROMOVI - NCT02255552**

McDonald et al. en 2021(15), publicaron un ensayo clínico multicéntrico abierto y no aleatorizado denominado PROMOVI (NCT02255552 (31)) para evaluar la eficacia y seguridad de eteplirsén en personas con distrofia muscular de Duchenne susceptibles de omisión del exón 51. Participaron 79 personas tratadas con eteplirsén y 30 en el grupo de control sin tratamiento. El ensayo tuvo una duración de 96 semanas y fue llevado a cabo en 40 sitios en los Estados Unidos. Los criterios de inclusión requerían que las personas tuvieran entre 7 y 16 años, mutaciones específicas susceptibles de omisión del exón 51 y que estuvieran recibiendo una dosis estable de corticosteroides durante al menos 24 semanas antes del inicio del estudio. Se excluyeron personas que hubieran recibido tratamientos experimentales recientes o que tuvieran comorbilidades graves como disfunción renal o fracción de eyección ventricular izquierda <50%.

Los desenlaces primarios incluyeron cambios en la capacidad vital forzada (CVF%) y en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), mientras que los desenlaces secundarios analizaron niveles de distrofina y eventos adversos graves. La CVF% es la cantidad total de aire exhalado durante una prueba de espirometría, mientras que la 6MWT mide la distancia recorrida en 6 minutos como indicador de función motora. Los niveles de distrofina se analizaron mediante biopsias musculares, y los eventos adversos se evaluaron según su gravedad y relación con el tratamiento.

En el grupo tratado, el cambio promedio en la CVF% predicha fue de  $-3.41 \pm 12.40$ , en comparación con  $-2.46 \pm 9.60$  en el grupo de control. La distancia promedio recorrida en la 6MWT disminuyó en  $117.91 \pm 128.49$  metros en el grupo tratado, frente a  $133.56 \pm 129.33$  metros en el grupo de control. Además, los niveles de distrofina aumentaron significativamente en el grupo tratado, alcanzando un promedio de 7.236 ng/mL tras 96 semanas, mientras que no se analizaron datos de este tipo en el grupo de control. En cuanto al puntaje NSAA, el cambio promedio fue de  $-7.23 \pm 5.17$  en el grupo tratado y  $-8.44 \pm 9.81$  en el grupo de control, reflejando una menor pérdida funcional en el grupo tratado. Finalmente, el 10.1% de las personas tratadas experimentaron proteinuria transitoria como evento adverso, la cual se resolvió en la mayoría de los casos al final del estudio.

Este estudio fue financiado por Sarepta Therapeutics, Inc., y aunque sus resultados

muestran un perfil de seguridad favorable y mejoras en algunos desenlaces funcionales, las limitaciones incluyen la ausencia de un grupo de control genótipicamente emparejado, lo que podría influir en la interpretación de los hallazgos.

### **Estudio 201 - NCT01396239 y estudio 202 - NCT01540409**

Mendell et al., en 2016 (14), reportaron los resultados de los estudios 201 y 202, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de eteplirsén, un oligonucleótido morfolino fosforodiamidato, en personas con DMD susceptibles de omisión del exón 51. Estos estudios incluyeron un ensayo controlado aleatorizado (Estudio 201, NCT01396239) (29) y su extensión abierta (Estudio 202, NCT01540409) (30), ambos financiados por Sarepta Therapeutics.

El Estudio 201 incluyó a 12 personas con DMD atendidas ambulatoriamente, de 7 a 13 años de edad, con mutaciones confirmadas susceptibles de omisión del exón 51 y que estuvieran en terapia estable con corticosteroides durante al menos 24 semanas. Las personas fueron asignadas a tres cohortes (n=4 cada una) para recibir eteplirsén en dosis de 30 mg/kg o 50 mg/kg, o placebo, administrado semanalmente durante 24 semanas. Posteriormente, en el Estudio 202, todas las personas recibieron eteplirsén en un diseño abierto.

Los desenlaces primarios incluyeron cambios en la distancia caminada en la Prueba de Caminata de 6 Minutos (6MWT), mientras que los desenlaces secundarios analizaron la función respiratoria (CVF, PIM, PEM), los niveles de distrofina y los eventos adversos emergentes. A los 36 meses, las personas tratadas con eteplirsén mostraron una disminución más lenta en la 6MWT comparado con controles históricos emparejados, con una diferencia media de 151 metros ( $p < 0.01$ ). Además, el porcentaje de personas que perdió la capacidad de deambular fue significativamente menor en el grupo tratado (16.7%) comparado con los controles históricos (46.2%).

En términos de función respiratoria, las personas tratadas mantuvieron una estabilidad relativa en los parámetros de CVF, PIM y PEM a lo largo de los 36 meses, con declives menores a los esperados en el curso natural de la enfermedad. Los niveles de distrofina aumentaron significativamente en biopsias musculares post-tratamiento.

El perfil de seguridad fue favorable, sin eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los eventos más frecuentes incluyeron cefalea (n=8), proteinuria leve y transitoria (n=6) y dolor en procedimientos. No se reportaron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos.

Mendell et al., en 2016 (14), reportaron los resultados del Estudio 202 (NCT01540409) (30), un ensayo de un solo grupo, abierto y no aleatorizado, diseñado como extensión del Estudio 201 para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de eteplirsén en personas con DMD. El estudio incluyó a 12 personas de entre 7 y 13 años, con mutaciones confirmadas susceptibles de omisión del exón 51 y en terapia estable con corticosteroides durante al menos 24 semanas. Las

personas recibieron infusiones intravenosas semanales de eteplirsén en dosis de 30 mg/kg o 50 mg/kg durante 48 semanas.

Los desenlaces principales incluyeron cambios en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), niveles de distrofina y eventos adversos graves. Según los datos reportados en el estudio de Mendell et al. (2016), en el grupo tratado con eteplirsén, la evaluación de los resultados de la 6MWT mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ , según ANCOVA y Wilcoxon rank sum test) y clínicamente relevante en la disminución de la distancia recorrida en comparación con un grupo control histórico. A los 36 meses, esta diferencia alcanzó 151 metros en el cambio medio desde la línea base ( $p < 0.01$ ). Del registro del ensayo clínico se reportó que la distancia promedio recorrida en la 6MWT disminuyó en -199.0 metros en el grupo tratado con eteplirsén 30 mg/kg, en comparación con -258.0 metros en el grupo tratado con eteplirsén 50 mg/kg. Además, los niveles de distrofina alcanzaron una media de 51.69 ng/mL en biopsias musculares post-tratamiento. Sin embargo, no se incluyeron valores  $p$  ni estimaciones que permitan evaluar la diferencia entre los grupos. Se reportaron 6 eventos adversos graves, principalmente proteinuria transitoria y cefaleas, sin interrupciones del tratamiento.

Durante un período de aproximadamente 3 años de evaluación, las infusiones semanales de eteplirsén fueron bien toleradas. No se informaron eventos adversos sistémicos graves relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron dolores de cabeza (8/12), dolor asociado a procedimientos como biopsias y colocación de catéteres (7/12) y proteinuria leve (6/12). En algunos casos, se observaron trombosis en los catéteres de puerto tunelizado, náuseas leves y eritema transitorio, pero ninguno de estos eventos requirió la suspensión del tratamiento.

Este estudio, financiado por Sarepta Therapeutics, Inc., mostró que eteplirsén es seguro y bien tolerado a largo plazo, con beneficios sostenidos en los niveles de distrofina y una menor pérdida de la función motora en comparación con controles históricos. Sin embargo, el tamaño muestral reducido y la falta de un grupo control aleatorizado limitan la generalización de los hallazgos.

### **Estudio AVI-4658-28 - NCT00844597**

Cirak et al., en 2011 (10), publicaron los resultados de un ensayo clínico fase I/II (NCT00844597) (32) que evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia bioquímica de AVI-4658 (eteplirsén), un oligonucleótido antisentido dirigido al exón 51, en personas pediátricos con DMD. Este estudio no aleatorizado, con modelo de intervención de un solo grupo y enmascaramiento simple, incluyó 7 personas masculinas de entre 10 y 17 años con mutaciones susceptibles de corrección mediante el salto del exón 51. El objetivo principal fue restaurar la expresión de distrofina en el músculo extensor digitorum brevis (EDB) y evaluar la seguridad del tratamiento.

El estudio constó de dos partes principales. En la primera parte, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de cada nivel de dosis en cohortes pequeñas de personas antes de proceder a niveles más altos. En la segunda parte, se analizaron los cambios en la expresión de distrofina en las biopsias musculares obtenidas antes

y después del tratamiento. Las cohortes incluyeron entre 3 y 4 personas, con las dosis más altas (10 y 20 mg/kg) asignadas a las últimas cohortes para evaluar la respuesta dosis-dependiente.

Los desenlaces principales fueron la seguridad, tolerabilidad y restauración de distrofina. Los niveles de distrofina aumentaron significativamente de manera dosis-dependiente, alcanzando hasta el 18% de los niveles normales en personas tratados con 20 mg/kg.

Además, 11 de 17 personas evidenciaron un aumento en el porcentaje de fibras positivas para distrofina evaluado mediante IHC. Este desenlace permitió a los investigadores evaluar la eficacia considerando el cambio en el porcentaje de fibras positivas para distrofina en la semana 14 tras 12 dosis semanales de Eterplirsén, representando la proporción de personas con dicho aumento.

En cuanto a los eventos adversos serios, únicamente se registró un caso en la Cohorte 3, sin eventos reportados en las otras cohortes. Los eventos adversos más comunes incluyeron reacciones leves en el sitio de infusión y cefaleas transitorias

Entre las limitaciones, destaca el tamaño reducido de cada cohorte y la corta duración del tratamiento (12 semanas), lo que impidió evaluar el impacto funcional a largo plazo. Además, la ausencia de un grupo control aleatorizado limita la interpretación de los hallazgos en términos comparativos. No se reportaron mejoras funcionales (e.g., 6MWT, calidad de vida, función cardíaca).

### **Estudio AVI-4658-33 - NCT00159250**

Kinali et al., en 2009, (12) publicaron los resultados de un ensayo clínico fase I/II (NCT00159250) (33) diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia bioquímica de AVI-4658, un oligonucleótido antisentido dirigido al exón 51. Este estudio, financiado por Sarepta Therapeutics e Imperial College London, se realizó en el Dubowitz Neuromuscular Centre e incluyó a 7 personas masculinos de entre 10 y 17 años con mutaciones susceptibles de corrección mediante el salto del exón 51.

El ensayo se estructuró como un estudio no aleatorizado con modelo de intervención de un solo grupo y enmascaramiento simple. Las personas se dividieron en dos cohortes según la dosis administrada. En la cohorte de dosis baja, se inyectaron 0.09 mg de AVI-4658, diluidos en 900 µL de solución salina (0.9%), directamente en el músculo extensor digitorum brevis (EDB). En la cohorte de dosis alta, se administraron 0.9 mg siguiendo el mismo protocolo. El músculo EDB contralateral se inyectó con 900 µL de solución salina normal. Las inyecciones fueron realizadas mediante una aguja de EMG, marcando previamente la zona del músculo con una cuadrícula tatuada para garantizar precisión en la administración.

El estudio incluyó evaluaciones sistemáticas de seguridad y eficacia. Se realizaron análisis de laboratorio (hematología, bioquímica, función renal y hepática), resonancias magnéticas musculares para evaluar la preservación del EDB, estudios cardiovasculares (ECG y ecocardiografía) y evaluaciones pulmonares (capacidad vital forzada y saturación de oxígeno). Además, se tomaron biopsias musculares

antes y después del tratamiento, específicamente entre los días 14 y 28, para analizar la restauración de la distrofina mediante inmunohistoquímica y Western Blot.

Los resultados primarios mostraron que AVI-4658 fue seguro y bien tolerado. No se reportaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más comunes incluyeron eritema en el sitio de inyección (tres casos en total, dos en dosis baja y uno en dosis alta), edema leve (un caso en la cohorte de dosis baja) y mioglobinuria transitoria (tres casos en la cohorte de dosis alta). No se observaron cambios significativos en los parámetros clínicos o de laboratorio durante el seguimiento de 120 días.

En términos de eficacia, se observó un incremento significativo en los niveles de distrofina en las biopsias musculares postratamiento. En el grupo de dosis alta, la inmunotinción mostró una fuerte señal de distrofina en los músculos inyectados con AVI-4658, lo que no se observó en los músculos inyectados con solución salina. El análisis cuantitativo de la intensidad de fluorescencia de distrofina mostró un aumento promedio del 17% (rango 11-21%,  $p=0.002$ ) en los músculos tratados con la dosis alta en comparación con los músculos contralaterales inyectados con solución salina. En las personas que recibieron la dosis baja, no hubo una diferencia clara en la expresión de la proteína entre los músculos tratados y los controles.

Entre las limitaciones del estudio, los autores destacaron el tamaño reducido de la muestra y la corta duración del seguimiento, lo que impidió evaluar el impacto funcional del tratamiento (como la mejora en la prueba de caminata de 6 minutos o en la calidad de vida). Además, la falta de un grupo control aleatorizado restringe la interpretación de los resultados comparativo (33).

### **Estudio 204 - NCT02286947**

Sarepta Therapeutics, Inc., en 2020, actualizó los resultados de un estudio clínico (NCT02286947)(11) titulado "Safety Study of Eteplirsén to Treat Advanced Stage Duchenne Muscular Dystrophy". Este ensayo abierto y multicéntrico tuvo como objetivo evaluar la seguridad y tolerabilidad de eteplirsén en personas con DMD avanzada, específicamente en aquellos con mutaciones aptas para el skipping del exón 51.

El estudio fue de diseño intervencional, no aleatorizado y de un solo grupo, con un propósito principal de tratamiento. Las personas recibieron infusiones intravenosas de eteplirsén (30 mg/kg) de manera semanal durante 96 semanas, seguidas de un periodo de extensión de seguridad de hasta 48 semanas. Este ensayo fue financiado por Sarepta Therapeutics, Inc. y se llevó a cabo en nueve centros en los Estados Unidos.

La población del estudio estuvo compuesta por 24 personas masculinas con una edad promedio de 12.9 años (rango: 7-21 años). Los criterios de inclusión incluyeron el diagnóstico confirmado de DMD con una mutación apta para el skipping del exón 51, función cardíaca y pulmonar estable, score  $\leq 4$  en la Escala de Función del Miembro Superior de Brooke, y el uso estable de glucocorticoides o la ausencia de estos durante al menos 24 semanas. Entre los criterios de exclusión

se destacaron el uso reciente de tratamientos alternativos para DMD, cirugía mayor o cambios significativos en fisioterapia en los últimos 3 meses, fracción de capacidad vital forzada (CVF) <40%, y la presencia de comorbilidades clínicas significativas.

En términos de resultados, el 100% de las personas presentó al menos un evento adverso (EA). Los más frecuentes fueron la nasofaringitis (14 personas; 58%), el dolor de espalda (9 casos; 37%), el dolor de cabeza (8 personas; 33%), el vómito (7 personas; 29%) y la erupción cutánea (8 personas; 33%). Los eventos adversos graves reportados incluyeron contractura de extremidades, escoliosis, miocardiopatía y nefrolitiasis (1 persona cada uno; 4%). No se reportaron muertes, y todos los participantes mantuvieron una fracción de eyección  $\geq 55\%$ . Además, se observaron alteraciones significativas en laboratorio, como hemoglobina baja (5 personas; 21%) y creatina quinasa elevada (5 personas; 21%).

### **Estudio 4658-203 - NCT02420379**

Sarepta Therapeutics, Inc., en 2021, actualizó los resultados de otro de sus estudios clínico titulado "Safety Study of Eteplirsén to Treat Early Stage Duchenne Muscular Dystrophy" (NCT02420379) (27). Este ensayo abierto, controlado y no aleatorizado evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de eteplirsén en niños con DMD en etapa temprana. Conducido en Estados Unidos, las personas elegibles presentaban mutaciones genéticas aptas para el skipping del exón 51. Participaron un total de 33 personas distribuidos en dos cohortes: un grupo de intervención con 26 personas que recibió infusiones intravenosas semanales de eteplirsén (30 mg/kg) durante 96 semanas, y un grupo control compuesto por 7 personas con mutaciones no aptas para eteplirsén que fueron observados sin intervención durante el mismo periodo. La edad promedio de los participantes fue de 5 años, con un rango de entre 4 y 6 años. Los criterios de inclusión requerían un diagnóstico confirmado de DMD, estabilidad en el uso de corticosteroides orales (o la ausencia de estos por al menos 12 semanas), y músculos bíceps intactos para la realización de biopsias musculares. Por otro lado, se excluyeron aquellas personas que hubieran utilizado tratamientos farmacológicos que pudieran afectar la fuerza muscular, participado en otros ensayos clínicos en los últimos 6 meses, o planeado cirugías mayores durante el periodo de estudio.

En términos de seguridad, el 100% de las personas en el grupo de intervención presentó al menos un evento adverso (EA), siendo los más comunes la nasofaringitis (16 personas; 61.54%) y las infecciones del tracto respiratorio superior (11 personas; 42%). En el grupo control, el 71% (5 de las 7 personas) también presentó eventos adversos. En el grupo de intervención, los eventos adversos graves incluyeron rabdomiólisis, infecciones virales y cuerpos extraños, afectando a una persona cada uno (4%). No se reportaron eventos adversos graves en el grupo control. Además, se documentaron alteraciones en laboratorio como anemia, cromaturia y deficiencia de hierro en el 12% de las personas del grupo de intervención. A pesar de los eventos adversos observados, no se reportaron alteraciones críticas en los signos vitales ni en los exámenes físicos en ninguno de

los grupos.

En cuanto a los desenlaces de eficacia, los resultados revelaron aumentos significativos en los niveles de distrofina en las personas tratadas con eteplirsén. A las 48 semanas, los niveles de distrofina, medidos mediante Western blot, mostraron un incremento promedio del 0.102 ( $\pm 0.0896\%$ ) respecto a la línea base. Este incremento fue aún más pronunciado a las 96 semanas, alcanzando un promedio del 0.321 ( $\pm 0.4863$ ). Estos valores reflejan el porcentaje de los niveles normales de distrofina presentes en tejidos musculares sanos. Además, la intensidad de las fibras musculares positivas para distrofina, evaluada mediante inmunohistoquímica (IHC), también presentó mejoras significativas. A las 48 semanas, el cambio promedio en la intensidad de las fibras positivas fue del 0.004 ( $\pm 0.0096$ ), mientras que a las 96 semanas este valor incrementó al 0.015 ( $\pm 0.0175$ ). Estos resultados sugieren un efecto acumulativo del tratamiento en la expresión y distribución de distrofina en los tejidos musculares.

CONFIDENCIAL

## **Estudio 4658-102 - NCT03218995**

Sarepta Therapeutics, Inc., en 2021, publicó los resultados del estudio titulado "An Open-Label Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Eteplirsen in Young Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 51 Skipping". Este ensayo clínico (NCT03218995)(34) fue diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de eteplirsen administrado por infusión intravenosa semanal en niños con distrofia muscular de Duchenne (DMD) causada por mutaciones genéticas susceptibles de omitir el exón 51. El estudio, de Fase 2, se llevó a cabo entre el 16 de agosto de 2017 y el 10 de marzo de 2021, y reclutó un total de 15 participantes masculinos de entre 6 meses y 48 meses de edad.

El diseño del estudio incluyó un modelo de asignación a un solo grupo, con administración escalonada de dosis de eteplirsen. Inicialmente, se comenzó con una dosis de 2 mg/kg que se incrementó progresivamente hasta alcanzar 30 mg/kg durante las primeras 10 semanas. Posteriormente, se mantuvo esta dosis durante el resto del ensayo, alcanzando una duración total del tratamiento de hasta 96 semanas. Los participantes se dividieron en dos cohortes de edad: de 6 a menos de 24 meses, y de 24 a 48 meses, lo que permitió evaluar la seguridad y farmacocinética en diferentes rangos etarios.

Los participantes debían contar con un diagnóstico genético confirmado de DMD con mutaciones susceptibles de omitir el exón 51. Además, se requería que estuvieran entre los 6 y 48 meses de edad y que sus tutores legales firmaran un consentimiento informado. Se excluyeron aquellas personas que hubieran recibido tratamientos experimentales previos, presentado comorbilidades médicas significativas, o experimentado alteraciones relevantes en laboratorio o enfermedades que afectarían la fuerza muscular dentro de las 12 semanas previas al estudio.

Se registró que el 100% de los participantes experimentó al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE). Entre los eventos adversos más comunes se incluyeron la nasofaringitis, reportada en 27 casos en la cohorte de mayor edad y 19 en la cohorte de menor edad, así como la fiebre, presente en 21 casos en ambas cohortes. En la cohorte de menores de 24 meses, se observó un caso grave de bronquiolitis, clasificado como un evento adverso grave (EAGs). Sin embargo, no se reportaron discontinuaciones del tratamiento debido a eventos adversos graves.

Los análisis farmacocinéticos evaluaron parámetros clave como la concentración máxima en plasma (C<sub>max</sub>), el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T<sub>max</sub>), el área bajo la curva (AUC<sub>last</sub>) y la excreción urinaria del fármaco. Estos parámetros fueron consistentes con estudios previos, mostrando que eteplirsen alcanzó concentraciones estables en plasma y perfiles predecibles en ambas cohortes.

El estudio fue financiado en su totalidad por Sarepta Therapeutics, Inc. y se llevó a cabo en cuatro centros internacionales ubicados en Bélgica, Francia, Italia y el Reino Unido.

**Tabla 2. Resultados del farmacocinéticos del estudio 4658-102**

<b>Parámetro (Semana 10)</b>	<b>Cohorte 6 a &lt;24 meses</b>	<b>Cohorte 24 a 48 meses</b>
Concentración máxima en plasma (C <sub>max</sub> , µg/mL). Mediana	63.8 *	93.7
Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T <sub>max</sub> , horas) Mediana (Rango)	0.92 (0.50 - 2.75)**	0.58 (0.50 - 1.48)
Área bajo la curva (AUC <sub>last</sub> , µg·h/mL)	85	119
Excreción urinaria (% de la dosis eliminada en 24 horas)-	94700 ± 68500 µg	263000 ± 209000

\* Mediana; \*\* . Media geométrica (Coeficiente geométrico de variación); Media (Desviación estándar). Fuente: elaboración propia

### **Estudio 4658-102-OLE - NCT03985878**

Sarepta Therapeutics, Inc., en 2023, publicó los resultados del estudio clínico titulado "A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Eteplirsén in Participants with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Who Have Completed Study 4658-102" (NCT03985878) (28). Este ensayo abierto, de asignación a un solo grupo, tuvo como objetivo evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de eteplirsén en personas pediátricos masculinos con DMD que completaron el estudio previo 4658-102. Los participantes recibieron infusiones intravenosas semanales de eteplirsén durante un periodo de hasta 162 semanas. Este estudio es parte de un programa de extensión para continuar el tratamiento mientras se esperaba la disponibilidad comercial del medicamento.

La población del estudio consistió en 15 personas con una edad promedio de 3.7 años ( $\pm 1.10$ ). Todos los participantes eran varones y el 60% se identificaron como blancos no hispanos. Este ensayo fue clasificado como un estudio de Fase 2 y se llevó a cabo en cuatro centros de investigación ubicados en Bélgica, Francia, Italia y el Reino Unido. El diseño incluyó una única intervención con eteplirsén y no se utilizó un grupo comparador.

El análisis de seguridad incluyó todos los participantes que recibieron al menos una dosis del medicamento (n=15). Se observó que el 100% de los participantes presentó eventos adversos (EAs). Los eventos adversos graves (EAGs) se reportaron en el 6.67% de las personas (1/15), siendo la influenza el único evento registrado en esta categoría. Además, el 93.33% de las personas (14/15) presentó eventos adversos no graves. Entre estos, los más frecuentes incluyeron nasofaringitis (53.33%), infecciones por coronavirus (46.67%) y rinitis (40%).

Otros eventos adversos notables fueron fiebre (60%), tos (80%) y vómitos (33.33%). En el sistema gastrointestinal, los eventos adversos más comunes incluyeron dolor abdominal superior (26.67%) y diarrea (26.67%). En cuanto a los sistemas respiratorio y musculoesquelético, se reportaron rinorrea (60%) y dolor de espalda (20%), respectivamente.

Aunque el estudio se centró principalmente en la seguridad y tolerabilidad, no se proporcionaron desenlaces específicos relacionados con la eficacia clínica o los

cambios en los niveles de distrofina. Sin embargo, este ensayo fue diseñado como una extensión para proporcionar acceso continuo al tratamiento a las personas que participaron en el estudio inicial 4658-102.

Los datos disponibles indican que eteplirsén posee un perfil de seguridad favorable, con eventos adversos predominantemente leves a moderados, entre los que destacan cefalea, vómitos y reacciones locales en el sitio de infusión, sin requerir la interrupción del tratamiento (15,16). Además, estudios abiertos y el ensayo PROMOVI señalan que eteplirsén ralentiza la progresión de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), sobre todo en la función motora y respiratoria, en comparación con controles históricos no tratados (15,17). En múltiples investigaciones se ha documentado la ausencia de eventos adversos graves relacionados directamente con el fármaco (16–18)

A pesar de estas evidencias alentadoras, persisten limitaciones metodológicas en los estudios realizados. La falta de grupos control aleatorizados, el tamaño de muestra reducido y los diseños abiertos dificultan la interpretación de la magnitud real del beneficio clínico y de la eficacia a largo plazo. Asimismo, el posible sesgo de patrocinio —por parte de la compañía Sarepta Therapeutics— subraya la necesidad de manejar los hallazgos con cautela (35,36).

Por otro lado, la experiencia acumulada en estudios iniciales como AVI-4658-33 y AVI-4658-28 fue fundamental para demostrar la eficacia bioquímica de eteplirsén mediante la restauración parcial de la distrofina en biopsias musculares (15,37). En fases posteriores, estudios como Study 204, 4658-102 y 4658-102-OLE exploraron la seguridad y eficacia en distintos grupos, incluidas personas con DMD avanzada y edades pediátricas tempranas, confirmando la buena tolerabilidad del tratamiento (18,35).

Uno de los ensayos más representativos, el PROMOVI Trial, buscó ampliar la base de evidencia incluyendo personas con mutaciones genéticas más variadas. Aunque su diseño sin grupo control aleatorizado es una limitación importante, proporcionó datos relevantes sobre la seguridad y la tolerabilidad en un espectro clínico más amplio (15). En estos estudios pivotaes se observa que, en general, las personas tratadas con eteplirsén presentan una progresión más lenta de la capacidad motora y mejores resultados en pruebas funcionales, si bien los desenlaces son heterogéneos (13,14).

En síntesis, eteplirsén constituye un avance prometedor al ser la primera terapia aprobada basada en el salto de exón para tratar la DMD (13,27). Sin embargo, la variabilidad en los resultados funcionales y las dudas sobre su impacto a largo plazo evidencian la necesidad de más investigación. Estas futuras evaluaciones deberán contar con poblaciones de estudio más grandes y diseños metodológicos rigurosos que permitan confirmar la solidez de los beneficios clínicos observados y establecer su efectividad en la calidad de vida de las personas con DMD (17). Por último, se considera que la combinación con otras estrategias terapéuticas, como los conjugados con péptidos o terapias génicas, podría potenciar los efectos de eteplirsén, en especial en el fortalecimiento cardíaco y respiratorio (16–18).

## 8. Conclusiones

De acuerdo con la evidencia reportada en este resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad de eteplirsén en personas con distrofia muscular de Duchenne (DMD) susceptibles al skipping del exón 51, se concluye lo siguiente:

La eficacia y seguridad de eteplirsén se han evaluado, principalmente, en estudios como el Estudio 201 y su extensión (Estudio 202), además de ensayos pivotaes, entre ellos PROMOVI. Otros estudios iniciales (p. ej., AVI-4658-33, AVI-4658-28) y avanzados (p. ej., Study 204, 4658-102, 4658-102-OLE) también han aportado información relevante acerca de la producción de distrofina, la progresión de la enfermedad y el perfil de seguridad del fármaco.

### Ensayos 201 y 202:

- El Estudio 201, con diseño aleatorizado y grupo control, mostró un aumento significativo en los niveles de distrofina y una progresión más lenta de la pérdida motora (medida mediante la prueba de caminata de 6 minutos).
- En la extensión (Estudio 202), de diseño abierto y sin grupo comparador, se observó la continuidad de los efectos sobre la distrofina y la función motora. Sin embargo, la falta de un grupo control dificulta establecer conclusiones firmes respecto a la eficacia comparada con la progresión natural de la enfermedad.

### PROMOVI Trial:

- Se diseñó para incluir personas con DMD de características más heterogéneas. Aportó datos relevantes sobre seguridad y tolerabilidad; no obstante, la ausencia de aleatorización con grupo control y el uso de controles históricos limitan la interpretación de la eficacia clínica.

### Otros estudios (AVI-4658-33, AVI-4658-28, Study 204, 4658-102, 4658-102-OLE):

- Estos ensayos proporcionaron información sobre el mecanismo de acción de eteplirsén y su perfil de seguridad en distintas etapas de la enfermedad, incluyendo población pediátrica y con DMD avanzada.
- La mayoría contó con diseños abiertos, muestras pequeñas o ausencia de grupos control, lo cual reduce la capacidad de evaluar la eficacia funcional a largo plazo y aumenta la incertidumbre sobre la generalización de los resultados.

En cuanto a la seguridad, los estudios informaron eventos adversos mayoritariamente leves a moderados, sin hallar complicaciones que requirieran la suspensión del tratamiento en los periodos evaluados. Sin embargo, la evidencia disponible aún es limitada para establecer conclusiones definitivas sobre el perfil de seguridad a largo plazo.

Respecto a la calidad metodológica, se destaca que el Estudio 201 presentó un riesgo moderado de sesgo al ser aleatorizado, mientras que la mayoría de los demás estudios (incluyendo PROMOVI y extensiones abiertas) tienen alto riesgo de

sesgo por falta de grupo comparador, posible sesgo de patrocinio y/o diseños de un solo brazo.

En conclusión, eteplirsén ha mostrado efectos positivos potenciales, como el aumento de los niveles de distrofina y una progresión más lenta de la pérdida motora en personas con DMD que presentan mutaciones susceptibles al skipping del exón 51. Sin embargo, las limitaciones metodológicas de la mayoría de los estudios, así como el reducido tamaño de muestra y la ausencia de grupos control, generan incertidumbre sobre la magnitud real de su beneficio clínico. Es necesaria la realización de estudios adicionales, con diseños robustos y periodos de seguimiento prolongados, que evalúen de forma más sólida la eficacia, la seguridad y el impacto de eteplirsén en la calidad de vida de las personas con DMD.

CONFIDENCIAL

## 9. Consideraciones adicionales

A pesar de los avances logrados con **eteplirsén** como terapia modificadora en personas con **distrofia muscular de Duchenne (DMD)** susceptibles al skipping del exón 51, persisten incertidumbres respecto a la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo. Aunque eteplirsén incrementa los niveles de distrofina y reduce la progresión motora en algunos casos, la efectividad global no se ha esclarecido por completo y siguen existiendo necesidades no cubiertas que se deben considerar al momento de indicar esta terapia. Asimismo, aspectos como la calidad de vida y la rentabilidad resultan esenciales, dado el alto costo que puede implicar su uso en diferentes contextos de atención en salud.

- **Iniciación temprana del tratamiento:**

Numerosos estudios señalan que la instauración del tratamiento en etapas iniciales de la enfermedad podría maximizar los beneficios clínicos. No obstante, se requieren más datos para confirmar la uniformidad y suficiencia de la distrofina restaurada a fin de frenar efectivamente la progresión.

- **Visión a largo plazo:**

Incluso en personas tratadas tempranamente, persisten dudas sobre si la restauración de la distrofina previene de manera homogénea la degeneración muscular y la afectación funcional. Por lo tanto, es fundamental un seguimiento integral y constante para evaluar la progresión clínica real y ajustar el manejo según la evolución de cada persona.

- **Necesidad de abordajes complementarios:**

La DMD sigue representando un desafío clínico significativo, incluso con la disponibilidad de terapias como eteplirsén. Este panorama resalta la importancia de investigar y desarrollar terapias complementarias, tal como enfoques de terapia génica y otras estrategias que no dependan exclusivamente de la restauración de la distrofina. Estas alternativas deben dirigirse a cubrir las necesidades clínicas no satisfechas y a ofrecer un manejo integral que aborde de manera más amplia las diversas manifestaciones de la enfermedad.

- **Costo-efectividad y equidad en el acceso:**

Dado el elevado costo de eteplirsén, resulta prioritario promover estrategias que garanticen un uso racional de los recursos, valorando de forma rigurosa la relación costo-efectividad y la sostenibilidad de los sistemas de salud. Además, es fundamental delinear mecanismos que reduzcan la brecha en el acceso a esta terapia.

- **Ética y toma de decisiones informadas:**

El alto costo y la incertidumbre respecto a los beneficios a largo plazo plantean dilemas éticos para los equipos de salud y para las familias. Es imprescindible fomentar un proceso de decisión compartida, donde se comunique con claridad la evidencia disponible, los riesgos potenciales y los posibles resultados, asegurando que la implementación de eteplirsén se centre en la persona y su entorno

### **Ensayos clínicos en curso**

NCT06606340 (EVOLVE)(38): Este estudio fase 4, multicéntrico y observacional, busca evaluar los resultados a largo plazo de eteplirsén, golodirsén y casimersén en personas con DMD tratados bajo condiciones de práctica clínica rutinaria. El ensayo incluye a 300 participantes y tiene una duración estimada hasta diciembre de 2033. Sus desenlaces principales incluyen la pérdida de la capacidad de ambulación, tiempo para levantarse del suelo, función pulmonar (CVF%) y función cardíaca (FEVI).

NCT03992430 (MIS51ON)(39): Este estudio fase 3 aleatorizado evalúa la eficacia y seguridad de diferentes dosis de eteplirsén (30 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg) en 160 participantes. El estudio finalizará en octubre de 2026 y busca comparar cambios en la Escala de Evaluación Ambulatoria North Star (NSAA), así como la capacidad motora (6MWT) y función respiratoria (CVF%).

CONFIDENTIAL

## 10. Recomendaciones

1. Se recomienda que los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne sean evaluados por una junta médica multidisciplinaria siguiendo los lineamientos del Manual metodológico para la conformación de juntas médicas en el manejo de enfermedades huérfanas (EPS sanitas 2024), con el fin de garantizar su manejo integral de manera individualizada, basándose en la mejor evidencia disponible.
2. Se recomienda que todos los casos clínicos sean presentados y evaluados en el marco de una Junta Médica interdisciplinaria, conforme a los lineamientos establecidos en el Manual Metodológico vigente. Esta instancia deberá garantizar una evaluación integral, sistemática y centrada en la persona, sustentada en una historia clínica completa, rigurosa y actualizada, que incorpore de manera explícita las necesidades multidimensionales del paciente y su familia —biológicas, psicológicas, funcionales, sociales y contextuales-.
3. Se recomienda que la evaluación integral e individualizada de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, se realice bajo los principios de una práctica basada en la evidencia, haciendo uso sistemático de herramientas diagnósticas validadas, protocolos de seguimiento clínico, y la formulación de metas terapéuticas claras, así como de indicadores de impacto clínico, funcional y de calidad de vida, que permitan orientar la toma de decisiones hacia los mejores desenlaces posibles para cada caso.
4. No se recomienda el uso rutinario de Eteplirsén en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Se puede considerar su uso únicamente en personas con DMD avanzada que no tengan acceso a otras alternativas terapéuticas, siempre que se realice la evaluación integral que considere la relación riesgo-beneficio, definición de meta terapéutica objetiva, seguimiento entre los 3 y 6 meses de inicio de la terapia para evaluar la continuidad de la misma.
5. Se recomienda realizar estudios de alta calidad metodológica que permitan evaluar rigurosamente la efectividad y seguridad a largo plazo, así como su impacto en desenlaces clínicos de alto valor, funcionalidad, calidad de vida y satisfacción del paciente. Asimismo, resulta imperativo, incorporar estudios de costo-efectividad e impacto presupuestal adaptados a los contextos específicos, para sustentar la toma de decisiones basadas en valor, buscando el balance entre el beneficio para el paciente, su familia y la sostenibilidad del sistema de salud.

## 11. Bibliografía

1. Hoffman EP, Brown RHJ, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 24 de diciembre de 1987;51(6):919-28.
2. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell*. 31 de julio de 1987;50(3):509-17.
3. Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet Lond Engl*. 23 de febrero de 2002;359(9307):687-95.
4. 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 NMD*. junio de 2014;24(6):482-91.
5. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. enero de 2010;9(1):77-93.
6. Biggar WD. Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Rev*. marzo de 2006;27(3):83-8.
7. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord NMD*. diciembre de 2002;12(10):926-9.
8. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 de enero de 2008;(1):CD003725.
9. Mendell JR, Sahenk Z, Malik V, Gomez AM, Flanigan KM, Lowes LP, et al. A phase 1/2a follistatin gene therapy trial for becker muscular dystrophy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. enero de 2015;23(1):192-201.
10. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, Feng L, Torelli S, Anthony K, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet Lond Engl*. 13 de agosto de 2011;378(9791):595-605.
11. An Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Eteplirsén in Patients With Advanced Stage Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2014 [citado 1 de noviembre de 2014]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02286947>

12. Kinali M, Arechavala-Gomez V, Feng L, Cirak S, Hunt D, Adkin C, et al. Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* octubre de 2009;8(10):918-28.
13. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al. Eteplirsén for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2013;74(5):637-47.
14. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, et al. Longitudinal effect of eteplirsén versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* febrero de 2016;79(2):257-71.
15. McDonald CM, Shieh PB, Abdel-Hamid HZ, Connolly AM, Ciafaloni E, Wagner KR, et al. Open-label evaluation of eteplirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping: PROMOVI trial. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(6):989-1001.
16. Charleston JS, Schnell FJ, Dworzak J, Donoghue C, Lewis S, Chen L, et al. Eteplirsén treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production. *Neurology.* 12 de junio de 2018;90(24):e2146-54.
17. Sheikh O, Yokota T. Pharmacology and toxicology of eteplirsén and SRP-5051 for DMD exon 51 skipping: an update. *Arch Toxicol.* 2022;96(1):1-9.
18. Lim KRQ, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsén in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:533-45.
19. FDA. EXONDYS 51 (eteplirsén) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2016 [Internet]. 2022. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/206488s027s028s029lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206488s027s028s029lbl.pdf)
20. FDA. Approval Package for: APPLICATION NUMBER: NDA 206-488/S-006. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH [Internet]. 2018. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/review/2018/206488Orig1s006.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/review/2018/206488Orig1s006.pdf)
21. EMA. EMA/691796/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report. Exondys [Internet]. 2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exondys-epar-refusal-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exondys-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf)
22. EMA. Exondys. Eteplirsén. [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exondys#assessment-history>
23. EMA. EMA/440000/2019. European Medicines Agency decision P/0286/2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p02862019-ema-decision-16-august-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-eteplirsén-emea-001722-pip01-14->

m02\_en.pdf

24. NICE. Eteplirsén for treating Duchenne muscular dystrophy [ID1003] | Guidance [Internet]. NICE; [citado 23 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-hst10007>
25. INVIMA. ACTA No. 07 DE 2022 SEM [Internet]. 2022 [citado 23 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/2023-10/SEM/ACTAS/2022/ACTA%20No.%2007%20DE%202022%20SEM.pdf>
26. GRADE. Copyright © 2020 MU and EPIA rights reserved. GRADEpro software. 2020.
27. An Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Eteplirsén in Early Stage Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2015 [citado 1 de julio de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02420379>
28. An Open-Label Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Eteplirsén in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Who Have Completed Study 4658-102 [Internet]. 2019 [citado 26 de junio de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03985878>
29. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study of AVI-4658(Eteplirsén),in the Treatment of Ambulant Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2011 [citado 2 de julio de 2011]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01396239>
30. Open-Label, Multiple-Dose, Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Eteplirsén in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy Who Participated in Study 4658-US-201 [Internet]. 2012 [citado 28 de febrero de 2012]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01540409>
31. An Open-Label, Multi-Center, Study With a Concurrent Untreated Control Arm to Evaluate the Efficacy and Safety of Eteplirsén in Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2014 [citado 18 de noviembre de 2014]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02255552>
32. Clinical Study to Assess the Safety fo AVI-4658 in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy Due to a Frame-shift Mutation Amenable to Correction by Skipping Exon 51. [Internet]. 2008 [citado 2 de enero de 2009]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00844597>
33. Restoring Dystrophin Expression in Duchenne Muscular Dystrophy: A Phase I/II Clinical Trial Using AVI-4658 [Internet]. 2005 [citado 26 de octubre de 2007]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00159250>
34. An Open-Label Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Eteplirsén in

Young Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 51 Skipping [Internet]. 2017 [citado 16 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03218995>

35. Kesselheim AS, Avorn J. Approving a Problematic Muscular Dystrophy Drug: Implications for FDA Policy. JAMA. 13 de diciembre de 2016;316(22):2357-8.

36. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. febrero de 2010;9(2):177-89.

37. Arechavala-Gomez V, Graham IR, Popplewell LJ, Adams AM, Aartsma-Rus A, Kinali M, et al. Comparative analysis of antisense oligonucleotide sequences for targeted skipping of exon 51 during dystrophin pre-mRNA splicing in human muscle. Hum Gene Ther. septiembre de 2007;18(9):798-810.

38. A Long-term Observational Study Evaluating Sarepta Therapeutics, Inc.'s Exon-Skipping Therapies in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Under Conditions of Routine Clinical Practice [Internet]. 2024 [citado 7 de enero de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06606340>

39. A Randomized, Double-Blind, Dose Finding and Comparison Study of the Safety and Efficacy of High Doses of Eteplirsén, Preceded by an Open-label Dose Escalation, in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy With Deletion Mutations Amenable to Exon 51 Skipping [Internet]. 2019 [citado 13 de julio de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992430>

## 12. Anexos

### Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos

**Tabla 3. Búsqueda en PubMed**

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	<b>PubMed</b>
Fecha de búsqueda	2 de diciembre del 2024
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(etepIirsen*[Title/Abstract] OR exondys51*[Title/Abstract] OR "exondys 51"[Title/Abstract] OR "exondys- 51"[Title/Abstract] OR avi4658*[Title/Abstract] OR "avi 4658"[Title/Abstract] OR "avi- 4658"[Title/Abstract]) AND (duchenne*[Title/Abstract] OR dmd*[Title/Abstract])
Referencias identificadas	141

**Tabla 4. Búsqueda en Embase**

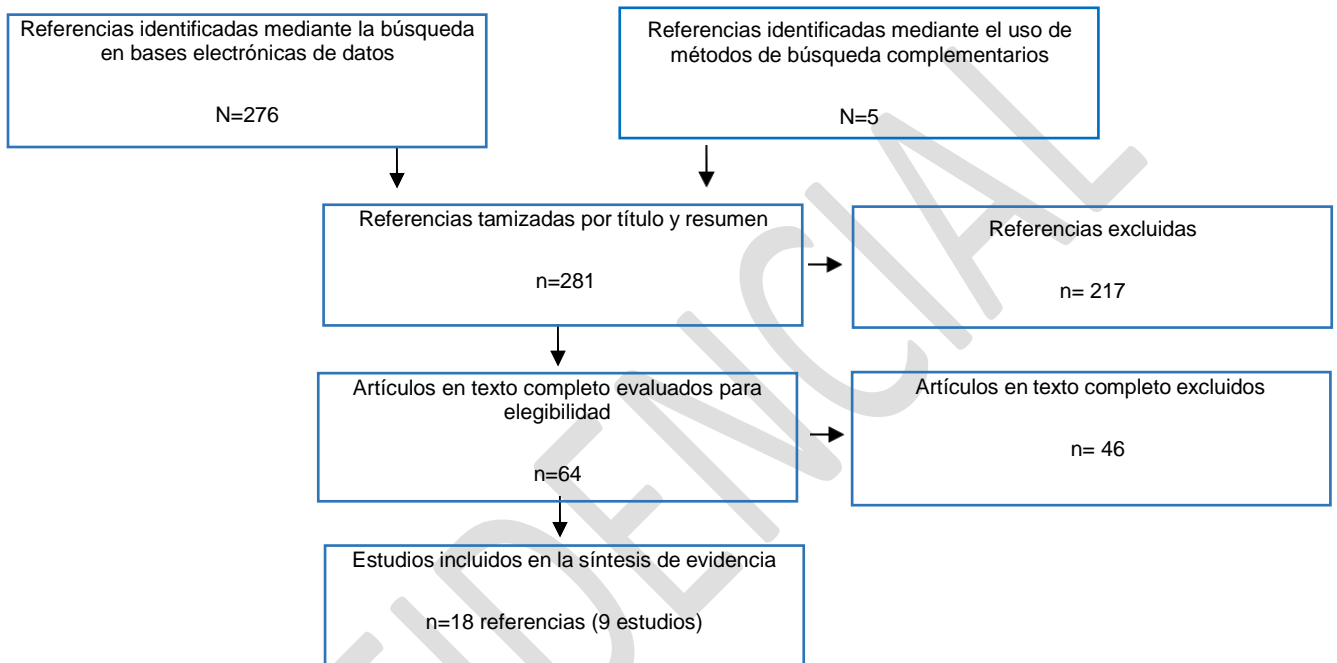
Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	<b>Embase</b>
Fecha de búsqueda	2 de diciembre del 2024
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	No aplica

Estrategia de búsqueda	(eteplirsen* OR exondys51* OR 'exondys 51' OR 'exondys-51' OR avi4658* OR 'avi 4658' OR 'avi-4658'):ab,ti AND (duchenne* OR dmd*):ab,ti
Referencias identificadas	272

Fuente: Elaboración propia

CONFIDENCIAL

## Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia

### Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos no aleatorizados y aleatorizados.

**Tabla 5. Evaluación de riesgo de sesgo de no aleatorizados**

Estudio	Confusión (Pre-intervención)	Selección (Pre-intervención)	Clasificación de las intervenciones (Intervención)	Desviaciones de las intervenciones previstas (Intervención)	Datos faltantes (Post-intervención)	Selección en los resultados informados (Post-intervención)	Riesgo global
PROMOVI	Critico	Critico	Critico	Critico	Moderado	Critico	Critico
Estudio 202	Moderado	Moderado	Critico	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
AVI-4658-28	Critico	Critico	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Critico
AVI-4658-33	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Study 204	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
4658-102-OLE	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
4658-102	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 6. Evaluación de riesgo de sesgo en ECAs según artículos**

Estudio	Proceso de aleatorización	Desviaciones de las intervenciones previstas	Datos de resultado incompletos/faltantes (sesgo de desgaste)	Medición del resultado	Selección del resultado informado	Resumen del riesgo
---------	---------------------------	--	--	------------------------	-----------------------------------	--------------------

Estudio 201	Algunas consideraciones	Algunas consideraciones	Bajo	Alto	Algunas preocupaciones	Alto
-------------	-------------------------	-------------------------	------	------	------------------------	------

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 7. Tabla GRADE**

Autor(es): Pregunta												
Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Eteplirsen	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Mortalidad</b>												
9	ECA y no ECA <sup>a</sup>	muy serio <sub>b,c</sub>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	246		No se reportaron muertes		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>6MWT (RCT)</b>												
1 <sup>1</sup>	ECA	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	4	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eteplirsen 30 mg/kg: -134.8±72.36</li> <li>Eteplirsen 50 mg/kg: -2.3 ±14.95</li> <li>Placebo: -17.3 ±14.3</li> </ul>		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>6MWT (No-RCT)</b>												
2 <sup>2,3</sup>	No ECA <sup>a</sup>	muy serio <sub>c</sub>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	121		<b>Estudio 202:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eteplirsen 30 mg/kg -199.0±113.25</li> <li>Eteplirsen 50 mg/kg -258.0±175.65</li> </ul> <b>PROMOVI:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eteplirsen 30 mg/kg: -117.91 ± 128.49</li> <li>Grupo no tratado: -133.56 ± 129.33</li> </ul>		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>CVF%</b>												
1 <sup>3</sup>	No ECA <sup>a</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	30	79	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eteplirsen 30 mg/kg: -3.41 ± 12.40</li> <li>Grupo no tratado: -2.46 ± 9.60</li> </ul>		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Fibras positivas para distrofina</b>												
3 <sup>4,5,6</sup>	No ECA <sup>a</sup>	muy serio <sub>c</sub>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	59		<b>Estudio AVI-4658-28:</b> 11 de 17 pacientes mostraron un aumento en el porcentaje de fibras distrofina-positivas. <b>Estudio AVI-4658-33:</b> aumento en los niveles de distrofina, dosis-dependiente, alcanzando hasta el 18% de los niveles normales en personas tratados con 20 mg/kg. <b>Estudio 4658-203:</b> se reflejó un cambio desde el inicio en los niveles de intensidad de distrofina de 11 pacientes con una media de 0,015 0,0175		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Autor(es): Pregunta												
Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Eteplirsén	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Calidad de vida</b>												
0	-	-	-	-	- <sup>b</sup>	-	-	-	Desenlace no reportado en los estudios		-	-
<b>Eventos adversos</b>												
1 <sup>s</sup>	No ECA <sup>a</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	7		<b>AVI-4658 0.09 mg:</b> 4 eventos en 2 pacientes <b>AVI-4658 0.9 mg:</b> 4 eventos en 5 pacientes		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Eventos adversos serios</b>												
8 <sup>1,2,3,4,6,7,8</sup>	ECA y No ECA <sup>a</sup>	muy serio <sup>b,c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	239		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Estudio 201:</b> no se reportan eventos adversos serios</li> <li><b>Estudio 202:</b> 30 mg/kg 4/ 6 pacientes; 50 mg/kg 2/6 pacientes</li> <li><b>PROMOVI:</b> 30 mg/kg 11/ 79 pacientes; no tratado 2/30 pacientes</li> <li><b>Estudio AVI-4658-28:</b> se reporta eventos en 1 paciente del grupo que recibe AVI-4658 2.0 mg/kg/semana</li> <li><b>Estudio 4658-203:</b> Eteplirsén 30 mg/kg 4/26 pacientes</li> <li><b>Estudio 204:</b> 4/24 pacientes</li> <li><b>Estudio 4658-102:</b> 1 paciente presentó eventos en el grupo de Eteplirsén. Cohorte 24 a 48 meses</li> <li><b>Estudio 4658-102-OLE:</b> 1/15 pacientes</li> </ul>		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Autor(es): Pregunta												
Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Control	Eteplirsen	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<p>Media <math>\pm</math> desviación estándar</p> <p><i>Explicaciones</i></p> <p>a. Se disminuye un nivel de certeza debido a que son estudios no aleatorizados con preocupaciones metodológicas relacionadas a su diseño (cegamiento, comparador, medición del desenlace, seguimiento, etc)</p> <p>b. Se disminuye un nivel de certeza debido al riesgo de sesgo serio para los dominios como proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, medición del resultado, y selección del resultado información.</p> <p>c. Se disminuyen dos niveles de certeza debido al riesgo de sesgo muy serio en los dominios de confusión, selección, clasificación de las intervenciones, desviaciones de las intervenciones previstas, datos faltantes, selección en los resultados informados.</p> <p>d. Se disminuye un nivel de certeza debido al el tamaño de muestra pequeño</p> <p><i>Referencias</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Estudio 201</li> <li>Estudio 202</li> <li>PROMOVI</li> <li>Estudio AVI-4658-28</li> <li>Estudio AVI-4658-33</li> <li>Estudio 4658-203</li> <li>Estudio 204</li> <li>Estudio 4658-102</li> <li>Estudio 4658-102-OLE</li> </ol>												

## Anexo 4. Estudios incluidos y excluidos

Tabla 8. Características generales de los estudios incluidos

Estudio	Autor, año	País	Brazos	Pacientes por brazo	Total	Seguimiento	Mortalidad	6MWT	CVF%	Fibras positivas para distrofina	Calidad de vida	Eventos adversos	Eventos adversos serios	
Estudio 201 (NCT01396239)	Mendell, 2016	USA	Eteplirsén 30 mg/kg	4	12	24 semanas	0/12	-134.8±72.36	NR		NR		0/12	
			Eteplirsén 50 mg/kg	4				-2.3 ±14.95	NR		NR			
			Placebo	4				-17.3 ±14.3	NR		NR			
Estudio 202 (NCT01540409)	Mendell, 2016	USA	Eteplirsén 30 mg/kg	6	12	48 semanas	0/12	-199.0±113.25 n=4 <sup>1</sup>	NR		NR		4/6	
			Eteplirsén 50 mg/kg	6				-258.0±175.65 n=4	NR		NR	2/6		
PROMOVI	McDonald, 2021	USA	Eteplirsén 30 mg/kg	79	109	96 semanas		-117.91 ± 128.49	-3.41 ± 12.40		NR		11/79	
			Grupo no tratado	30				-133.56 ± 129.33	-2.46 ± 9.60		NR	2/30		
Estudio AVI-4658-28 (NCT00844597)	Cirak, 2011	Reino Unido	AVI-4658 0.5 mg/kg/wk	4	19	12 semanas	NR	NR	NR	NR	11/17			0/4
			AVI-4658 1.0 mg/kg/wk	2										0/2
			AVI-4658 2.0 mg/kg/wk	2										1/2
			AVI-4658 4.0 mg/kg/wk	3										0/3
			AVI-4658 10.0 mg/kg/wk	4										0/4
			AVI-4658 20.0 mg/kg/wk	4										0/4
Estudio AVI-4658-33 (NCT00159250)	Kinali, 2009	Reino Unido	AVI-4658 0.09 mg	2	7	17 semanas	0/2	NR	NR	18%	NR	4 eventos/2 pacientes	NR	
			AVI-4658 0.9 mg	5			0/5					4 eventos/5 pacientes		
Estudio 204 (NCT02286947)	-	USA	Eteplirsén 30 mg/kg	24	24	100 semanas	0/24	NR	NR	NR	NR	NR	4/24	
Estudio 4658-203 (NCT02420379)		USA	Eteplirsén 30 mg/kg	26	33	100 semanas	0/26	NR	NR	0.015 ±0.0175 <sup>2</sup>	NR	NR	4/26	
			Sin intervención	7			0/7						0/7	

Estudio 4658-102 (NCT03218995)	-	Bélgica, Francia, Italia, Reino Unido	Eteplirsén. Cohorte 6 a <24 meses	9	15	100 semanas	0/9	NR	NR	NR	NR	NR	0/9
			Eteplirsén. Cohorte 24 a 48 meses	6			0/6						1/6
Estudio 4658-102-OLE (NCT03985878)	-	Bélgica, Francia, Italia, Reino Unido	Eteplirsén	15	15	162 semanas	0/15	NR	NR	NR	NR	NR	1/15

6MWT: prueba de marcha de 6 minutos; NR: no reporta; <sup>1</sup>Cambio desde la línea base en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT); <sup>2</sup>Cambio con respecto al valor inicial en los niveles de intensidad de la distrofina. Media ± desviación estándar

### Tabla 9. Estudios excluidos

ID	Autor	Título	Año	Razón de la exclusión
R01	Iff J	Survival among patients receiving eteplirsén for up to 8 years for the treatment of Duchenne muscular dystrophy and contextualization with natural history controls	2024	Tipo de diseño
R02	Burnette WB	Survival in eteplirsén-treated Duchenne Muscular Dystrophy patients: Are there benefits beyond steroids?	2024	Tipo de publicación
R03	Grabich S	Interim analysis of EVOLVE: evaluating Eteplirsén, Golodirsén, or Casimersén treatment in patients <7 years old in routine clinical practice	2023	Tipo de publicación
R04	Mercuri E	Safety and tolerability of Eteplirsén in patients 6–48 Months old with DMD amenable to exon 51 skipping: an open-label extension study	2023	Tipo de publicación
R05	Mercuri E	Safety, tolerability and pharmacokinetics of eteplirsén in young boys aged 6–48 months with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping	2023	No tiene el comparador
R06	Patel Y	Eteplirsén, golodirsén, and casimersén show consistent clinical pharmacology properties for the treatment of duchenne muscular dystrophy	2023	Tipo de publicación
R07	Sheikh O	Pharmacology and toxicology of eteplirsén and SRP-5051 for DMD exon 51 skipping: an update	2022	Tipo de diseño
R08	Mitelman O	A Combined Prospective and Retrospective Comparison of Long-Term Functional Outcomes Suggests Delayed Loss of Ambulation and Pulmonary Decline with Long-Term Eteplirsén Treatment	2022	Tipo de diseño
R09	Mercuri E	Eteplirsén Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Young Patients with DMD Amenable to Exon 51 Skipping	2022	Tipo de publicación

ID	Autor	Título	Año	Razón de la exclusión
R10	Iff J	Delay in Duchenne Muscular Dystrophy Progression with Eteplirsen: Longer Time to Loss of Ambulation versus Standard of Care	2021	Sin texto completo
R11	Rossi R	DMD - TREATMENT: EP.145 Evaluation of DMD transcripts after golodirsen treatment of MyoD-converted fibroblasts from 4053-101 clinical trial patients	2021	Tipo de publicación
R12	Koenig E	Open-label evaluation of eteplirsen in males With DMD amenable to exon 51 skipping: PROMOVI	2021	Tipo de publicación
R14	Koenig E	DMD – THERAPY: P.289 Open-label evaluation of eteplirsen in males with DMD amenable to exon 51 Skipping: PROMOVI	2020	Tipo de publicación
R15	Iff J	DMD – THERAPY: P.290 Delay in Duchenne muscular dystrophy progression with eteplirsen: attenuation of pulmonary decline and projected freedom from continuous ventilation	2020	Tipo de publicación
R16	Dzierlega K	Optimization of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy	2020	Tipo de diseño
R17	Iff J	Delays in progression of duchenne muscular dystrophy with eteplirsen treatment: Attenuation of pulmonary function decline and projected freedom from continuous ventilation	2020	Tipo de publicación
R18	Finkel R	O.42Treatment of young boys with Duchenne muscular dystrophy with the NF-κB inhibitor edasalonexent showed a slowing of disease progression as assessed by MRI and functional measures	2019	Tipo de publicación
R19	Aartsma-Rus A	A Sequel to the Eteplirsen Saga: Eteplirsen Is Approved in the United States but Was Not Approved in Europe	2019	Tipo de publicación
R20	Khan N	Eteplirsen treatment attenuates respiratory decline in ambulatory and non-ambulatory patients with duchenne muscular dystrophy	2019	Tipo de diseño
R21	Shimizu-Motohashi Y	Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis	2018	Tipo de diseño
R22	Charleston JS	Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy	2018	No tiene el comparador
R23	Mah J	Safety of Eteplirsen, a phosphorodiamidate morpholino oligomer, in Duchenne Muscular Dystrophy patients amenable to Exon 51 skipping	2018	Tipo de publicación
R24	Gordish-Dressman H	Pulmonary function in patients with advanced-stage Duchenne muscular dystrophy: Eteplirsen-treated patients compared with a natural history cohort	2018	Tipo de publicación

ID	Autor	Título	Año	Razón de la exclusión
R25	Motohashi Y	Assessment of exon skipping for Duchenne muscular dystrophy by systematic review and meta-analysis	2018	Tipo de diseño
R26	Gordish-Dressman H	Pulmonary function in advanced duchenne muscular dystrophy: Eteplirsén-treated patients versus a natural history cohort	2018	No comparador
R28	Charleston JS	Eteplirsén for the treatment of duchenne muscular dystrophy (DMD)	2017	Tipo de diseño
R29	Lim KRQ	Eteplirsén in the treatment of Duchenne muscular dystrophy	2017	Tipo de diseño
R32	Kinane TB	Respiratory function in eteplirsén-treated duchenne muscular dystrophy (DMD) patients compared to natural history	2017	Tipo de diseño
R33	Mendell J	Eteplirsén, a phosphorodiamidate morpholino oligomer (PMO) for duchenne muscular dystrophy (DMD): Clinical update and longitudinal comparison to external controls on six-minute walk test (6MWT)	2016	Tipo de publicación
R34	Kaye E	Clinical update: Eteplirsén, a PMO for DMD	2016	Tipo de diseño
R38	Saoud J	Pharmacokinetic properties of chronic administration of eteplirsén in the treatment of boys with duchenne muscular dystrophy (DMD)	2015	Tipo de publicación
R39	Mendell J	Eteplirsén in duchenne muscular dystrophy (DMD): 144 week update on six-minute walk test (6MWT) and safety	2014	Tipo de publicación
R40	Mendell J	Overview of eteplirsén clinical outcomes in duchenne muscular dystrophy (DMD)	2014	Tipo de publicación
R41	Sazani P	Safety and pharmacokinetic profile of eteplirsén, SRP-4045, and SRP-4053, three phosphorodiamidate morpholino oligomers (PMOs) for the treatment of patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD)	2014	Tipo de diseño
R43	Saoud J	Safety profile and pharmacokinetic properties of eteplirsén in the treatment of boys with duchenne muscular dystrophy	2014	Tipo de publicación
R45	Saoud J	Baseline performance on 6MWT correlates with other functional outcomes in a phase iib study of exon-skipping antisense oligonucleotide eteplirsén for use in duchenne muscular dystrophy (DMD)	2014	Tipo de publicación
R49	Wilton S	Exon skipping and duchenne muscular dystrophy: A clinical trial update	2013	Tipo de diseño

ID	Autor	Título	Año	Razón de la exclusión
R51	Cirak S	Exon skipping and dystrophin restoration in Duchenne Muscular Dystrophy patients after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment	2011	Tipo de publicación
R53	Cirak S	Induction of dystrophin in DMD patients by antisense oligonucleotide AVI-4658 restores the dystrophin glycoprotein complex	2010	Tipo de publicación
R54	Muntoni F	Results of a systemic antisense study in Duchenne muscular dystrophy	2010	Tipo de publicación
R55	Cirak S	Current progress with the systemic administration trial of AVI-4658, a novel Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer (PMO) skipping dystrophin exon 51 in Duchenne muscular dystrophy (DMD)	2010	Tipo de publicación
R56	Kinali M	Restoration of dystrophin in DMD: A single blind placebo-controlled dose escalation study using Morpholino oligomer AVI-4658	2009	Tipo de publicación
R59	Charleston JS	Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production.	2018	Tipo de publicación
R60	Sazani P	Safety Pharmacology and Genotoxicity Evaluation of AVI-4658	2010	Tipo de diseño