

# **Golodirsén en personas con distrofia muscular tipo Duchenne**

**Evaluación rápida de tecnología en salud**  
**Versión 1. octubre, 2025**

*Centro de evidencia e investigación para las decisiones  
en salud*

**PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN**

## Vicepresidencia Global de Excelencia en Salud

### **Nancy Yomayusa González**

MD. Especialista en Medicina Interna,  
Nefrología y Trasplante  
Instituto Global para la Excelencia en  
el Cuidado de la salud Keralty– IGEC-K

## Grupo desarrollador

### Equipo Metodológico

#### **Adriana Patricia Rodríguez Cárdenas**

MSc. Epidemiología Clínica  
Centro de Evidencia e Investigación para  
las Decisiones en Salud  
Instituto Global para la Excelencia en el  
Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K

#### **Kelly Rocío Chacón Acevedo**

MSc. Epidemiología Clínica  
Director Centro de Evidencia e  
Investigación para Decisiones en Salud  
Instituto Global para la Excelencia en el  
Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K

#### **Lina Sofía Morón-Duarte**

Enf. MSc. PhD. Epidemiología Clínica  
Centro de Evidencia e Investigación para  
las Decisiones en Salud  
Instituto Global para la Excelencia en el  
Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K

#### **Andrea Castillo Niuman**

MD. Especialista en Epidemiología.  
MSc. Bioética  
Director de Gestión de Conocimiento.  
EPS Sanitas

#### **Alexander Barrera.**

MD. Especialista en Epidemiología  
Dirección Gestión del Conocimiento  
Vicepresidencia de Riesgo en Salud  
EPS Sanitas

## Equipo Temático

#### **Eugenia Espinosa Garcia**

Esp. Neurología Pediátrica  
Profesor titular Universidad Militar Nueva  
Granada

#### **Manuel Alejandro Luna**

MD. Especialista en Neurología Pediátrica.  
MSc. Bioética  
MSc. Epilepsia  
Clínica Infantil Santa María del Lago

#### **Juan Javier López Rivera**

MD. Especialista en Genética  
Dirección Médica del Laboratorio  
especializado. Laboratorio Clínico  
Clínica ColSanitas

**Comité de Gestión en Salud****Dora Cilia Romero Acosta**

MD. Especialista en Epidemiología.  
MSc. Salud Pública.  
Gestora Nacional de Enfermedades  
Huérfanas.  
Grupo de Gestión del Riesgo en salud.  
EPS Sanitas.

**Hebert James Bernal Castro**

MD. MSc. Neurociencias.  
Gestor de Enfermedades  
Huérfanas neurológicas.  
Subgerencia de Alto Costo  
Gerencia de Riesgo Individual  
EPS Sanitas.

**Mauricio Alejandro Pinto**

MD. Gerente Clínica  
Clínica Infantil Santa María del Lago

## Aval

Comisión Global de Excelencia en Cuidado de la Salud

### 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 del proceso (de índole financiera, intelectual, de filiación o familiar).

### Declaración de independencia editorial

El Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K y 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 e Investigación para las Decisiones en Salud. Keralty. Golodirsén (Vyondys 53®) en personas con distrofia muscular tipo Duchenne. Evaluación rápida de tecnología en salud. Versión 1. octubre, 2025.

### Derechos de uso

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 Keralty-Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K respalda una organización, producto o servicio específico.

## 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 - IGEC-K – 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 evidencias, 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).

**Keralty Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K 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 problémico, 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

Resumen	2
Introducción	4
Objetivo	5
Pregunta	5
Descripción de la tecnología	5
Metodología	6
Criterios de elegibilidad	6
Fuentes de información	6
Búsqueda de información	6
Tamización, selección y extracción	7
Evaluación de calidad y nivel de evidencia	7
Resultados	8
Síntesis de la evidencia	8
Conclusiones	11
Recomendaciones	12
Bibliografía	13
Anexos	15
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos	15
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.	17
Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos	18
Anexo 4. Síntesis de la evidencia de los estudios incluidos	19

### Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO	5
Tabla 2. Estudios clínicos de Golodirsén registrados en ClinicalTrials	8

## Siglas y abreviaturas

6MWT	Prueba de marcha de 6 minutos
AUC	Área bajo la curva
CLR	Aclaramiento renal
Cmax	Concentración máxima en plasma
CVF	Capacidad vital forzada
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
DS	Desviación estándar
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECG	Electrocardiograma
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ETES	Evaluación de Tecnología en Salud GPC Guías de Práctica Clínica
FDA	La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
FVC% <sub>p</sub>	Porcentaje de capacidad vital forzada predicha
ITT	Intención de tratar
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
PDPF	Porcentaje de fibras positivas para distrofina
PEM	Presión espiratoria máxima
PIM	Presión inspiratoria máxima
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
TEAE	Eventos adversos emergentes del tratamiento

## Resumen

### Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno genético hereditario ligado al cromosoma X. Caracterizada por la presencia de mutaciones en el gen de la distrofina provocando una degeneración progresiva de las fibras musculares y debilitamiento gradual de los músculos.

### Objetivo

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

### Metodología

Se realizó una evaluación de tecnología de acuerdo con las directrices del Manual del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty (IGEC-K).

### Resultados

Se incluyeron 2 publicaciones: un estudio clínico con 2 partes. La primera consistió en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética. Le siguió un ensayo abierto a largo plazo (168 semanas), cuyo objetivo fue analizar la expresión de distrofina, la función motora mediante la prueba de la caminata de 6 minutos (6MWT), los cambios en la proporción de la capacidad vital forzada predicha (FVC%p) y la seguridad. Los resultados destacaron que Golodirsén fue bien tolerado; la mayoría de los eventos adversos fueron leves, no relacionados con el medicamento, no se reportaron problemas graves ni muertes. La producción de distrofina aumentó 16 veces respecto a los valores basales (*Línea de base: 0.095%, DS: 0.068%, Rango 0.02 a 0.31%; postratamiento: 1.019%, DS 1.033%, Rango 0.09 a 4.30%;  $p < 0.001$* ). Se observó una correlación positiva entre los cambios en la proteína y el porcentaje de fibras positivas para distrofina (PDPF) (Spearman  $r = 0.663$ ,  $p < 0.001$ ). Además, la omisión del exón 53 aumentó 28.9 veces en la semana 48 respecto al valor basal ( $p < 0.001$ ). En cuanto a la función motora, las personas tratadas con Golodirsén perdieron 99 metros en la 6MWT luego de 3 años y mostraron menor porcentaje de pérdida de deambulación en comparación con los controles históricos (9% vs 26%). Igualmente, la función pulmonar en el grupo tratado disminuyó en 8.4%. Sin embargo, limitaciones metodológicas, como el tamaño reducido de la muestra, la naturaleza abierta de la segunda parte y los posibles sesgos relacionados con el patrocinio, generan algunas preocupaciones.

### Conclusiones

La evidencia clínica disponible muestra que Golodirsén es un medicamento bien tolerado y con clara actividad biológica. Específicamente, el tratamiento induce un

aumento tanto en el exón 53 como en la producción de proteína distrofina. A nivel de eficacia clínica preliminar, se observan tendencias alentadoras; el grupo tratado con Golodirsén mostró una menor disminución en la caminata de 6 minutos en comparación con controles históricos, aunque este resultado no alcanzó significancia estadística, lo mismo sucedió con la proporción de pérdida de la deambulaci3n. Sin embargo, esta evidencia biol3gica y funcional preliminar contrasta con la postura cl3nica actual, que no recomienda el uso de Golodirsén hasta que nueva evidencia de mayor peso soporte su implementaci3n. Esta cautela subraya una brecha fundamental: la necesidad de traducir el aumento de distrofina en un beneficio cl3nico tangible y estadísticamente significativo para los pacientes.

**Palabras clave** Duchenne muscular dystrophy, Golodirsén, oligonucleotides, antisense, clinical trial.

## Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular degenerativa, recesiva y ligada al cromosoma X, con una incidencia estimada de 1 en cada 3500 a 5000 recién nacidos varones en todo el mundo(1). Es causada por mutaciones en el gen DMD, que codifica la distrofina, una proteína esencial para la estabilidad estructural de las fibras musculares. Estas mutaciones generan errores de lectura en el ARN mensajero (ARNm), impidiendo la síntesis de una distrofina funcional, lo que provoca degeneración muscular progresiva, debilidad y pérdida de la capacidad de deambulación (2).

Los síntomas de la DMD suelen manifestarse entre los 2 y los 5 años, con signos como dificultad para correr, caídas frecuentes y deterioro progresivo de las funciones motoras. Entre los 8 y los 12 años, la mayoría de los pacientes pierden la capacidad de caminar, y en la segunda o tercera década de vida, la insuficiencia respiratoria y la miocardiopatía se vuelve potencialmente mortales (3).

A nivel molecular, la presencia de distrofina afecta el complejo distrofina-glicoproteína (DGC), una estructura estabilizadora clave en la membrana de las células de las fibras musculares. Sin esta estructura, las fibras musculares experimentan un estrés mecánico repetido, lo que provoca inestabilidad en el sarcolema, inflamación crónica y la necrosis(2). Con el tiempo, las fibras musculares son reemplazadas por tejidos fibróticos y adiposos, contribuyendo a la pérdida progresiva de la función muscular en los pacientes con DMD.

Actualmente, no existe cura para la DMD, pero las estrategias terapéuticas buscan ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas, lo que permite orientar los tratamientos según el tipo de mutación. Una de las estrategias prometedoras es la omisión de exones, que permite restaurar parcialmente la producción de distrofina en pacientes con mutaciones específicas (4). La omisión del exón 53 es particularmente relevante porque alrededor del 8% de los pacientes con DMD presentan mutaciones susceptibles a esta estrategia. Se ha observado que estos pacientes tienen un fenotipo clínico más severo, con un inicio temprano del deterioro muscular, menor fuerza y función y una pérdida más rápida de la deambulación en comparación con otros pacientes con DMD (5,6)

Golodirsén es un oligómero de morfolino fosforodiamidato (PMO) diseñado para unirse de manera específica al exón 53 del pre-ARNm de distrofina, facilitando su omisión durante el procesamiento del ARNm. Esto permite restaurar parcialmente el marco de lectura del gen DMD, promoviendo la distrofina truncada pero funcional, lo que puede ralentizar la progresión de la enfermedad en pacientes con mutaciones susceptibles (7-9). Este medicamento representa una opción terapéutica prometedora, aunque su uso está limitado a pacientes con mutaciones específicas en el gen DMD.

Golodirsén se encuentra en ensayos clínicos de fase avanzada para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo. Los estudios previos han demostrado un aumento significativo en

la expresión de distrofina, aunque se requieren más datos sobre los beneficios clínicos funcionales antes de establecer su uso generalizado.

## Objetivo

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

## Pregunta

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

A continuación, la **Tabla 1**. Describe la pregunta de investigación de acuerdo con los componentes propuestos 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>	Golodirsén
<b>Comparador(es)</b>	Placebo o tratamiento estándar
<b>Desenlaces</b>	<b>Eficacia</b> Función motora Función respiratoria Calidad de vida relacionada con la salud Mortalidad <b>Seguridad</b> Eventos adversos Eventos adversos serios

Fuente: Elaboración propia

## Descripción de la tecnología

Golodirsén, comercializado como Vyondys 53®, emplea la tecnología patentada por Sarepta para el tratamiento de la DMD, basada en un oligonucleótido antisentido, específicamente un oligómero de morfolino fosforodiamidato (PMO), diseñado para unirse al exón 53 del gen de la distrofina. Su mecanismo de acción induce la exclusión del exón 53 durante el procesamiento del ARNm, restaurando parcialmente el marco de lectura y permitiendo la producción de una distrofina truncada pero funcional, con el objetivo de ralentizar la progresión de la enfermedad (10). Está dirigido al 8% de los pacientes con DMD que tienen mutaciones corregibles por este salto del exón 53.

En diciembre de 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) otorgó a Golodirsén una aprobación acelerada, basada en un aumento en la producción de distrofina en el músculo esquelético de pacientes susceptibles de omisión del exón 53. Esta aprobación se fundamentó en la necesidad urgente de nuevas opciones

terapéuticas para enfermedades raras y debilitantes como la DMD (5,10). No obstante, la eficacia clínica a largo plazo aun requiere confirmación mediante estudios adicionales.

Por el contrario, la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) no ha autorizado la comercialización de Golodirsén, ya que su Comité de Medicamentos de uso humano, exige evidencia sólida que demuestre beneficios clínicos significativos, especialmente en la mejora de la función motora y en la desaceleración de la progresión de la DMD. Hasta la fecha, Golodirsén no cuenta con una opinión positiva ni ha sido aprobado en la base de datos pública de la EMA, reflejando los estrictos criterios regulatorios europeos para la aprobación de terapias basadas en biomarcadores (11,12).

En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) solo permite el acceso mediante medicamentos vitales no disponibles teniendo en cuenta que son medicamentos para el tratamiento de enfermedades huérfanas (13).

## Metodología

Se realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria de acuerdo con las directrices del Manual del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K.

## Criterios de elegibilidad

### Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a estudios clínicos con o sin aleatorización. La búsqueda se realizó en PubMed (Anexo 1).

### Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 30 de enero de 2025, de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población: personas con distrofia muscular tipo Duchenne
- Intervención: Golodirsén o Vyondys 53®
- Comparación: Placebo o tratamiento estándar
- Tipos de estudios: Estudios clínicos con o sin aleatorización
- Idioma: sin restricción.
- Tiempo: sin restricción
- Formato de publicación: sin restricción

La sintaxis de búsqueda utilizada se puede encontrar en el **Anexo 1**. La búsqueda no se restringió en tiempo ni idioma. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

## 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 preseleccionadas 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.

## Evaluación de calidad y nivel de evidencia

La evaluación del riesgo de sesgos del ECA, se utilizó la herramienta RoB 2 de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad del estudio incluido (14)(Anexo 3). El estudio clínico no aleatorizado, fue evaluado en su calidad metodológica con el instrumento "Riesgo Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions" ROBINS-I (15)(Anexo 3). La evaluación fue realizada por una sola evaluadora.

La primera parte del estudio NCT02310906 (8). Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo presenta limitaciones que lo clasifican con algunas preocupaciones en cuanto al sesgo según el análisis realizado con la herramienta RoB 2. Debido a que no se informaron los detalles sobre la generación de secuencias y la ocultación de la asignación. La aleatorización se llevó a cabo utilizando un sistema interactivo de respuesta de voz, que reduce el sesgo, pero la falta de transparencia en la ocultación de la asignación plantea preocupaciones. 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. Aunque se presentan los análisis de los resultados primarios y secundarios, la financiación por Sarepta Therapeutics, introduce un posible conflicto de interés.

En la segunda parte del estudio NCT02310906 (6). Con diseño abierto, multicéntrico a largo plazo (3 años). Se presentan preocupaciones significativas por la no aleatorización y estimaciones de la eficacia del sesgo de confusión críticas no ajustadas, como por ejemplo el uso de corticosteroides, la disminución de la distancia de la prueba de caminata de 6 minutos y el no control de factores pronósticos. También hay riesgo de sesgo de selección de los participantes, a pesar de que la selección se alinea con la población objetivo, pero el emparejamiento de controles post hoc y la falta de aleatorización introducen un riesgo de sesgo moderado debido a las posibles diferencias en las características de referencia no medidas. Las mediciones objetivas de distrofina son de bajo riesgo, pero las evaluaciones no enmascaradas de la distancia de la caminata de 6 minutos y porcentaje de capacidad vital forzada pronosticada introducen un posible sesgo debido a la influencia del evaluador. Finalmente, el riesgo de sesgo global fue crítico debido a los factores de confusión, lo que reduce la confianza en las comparaciones de eficacia, aunque los hallazgos de seguridad son más sólidos.

Frente al sesgo de selección de resultados reportados, si bien se presentan los análisis de los resultados primarios y secundarios, este estudio fue patrocinado por el fabricante de la tecnología, Sarepta Therapeutics.

## Resultados

Se identificaron 159 documentos en total, de los cuales 156 provienen de bases de datos electrónicas (PubMed y Scopus) y 3 documentos mediante métodos complementarios. Tras la revisión inicial, se excluyeron 144 referencias y 15 artículos fueron evaluados en texto completo. Finalmente, incluyeron 2 publicaciones 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**).

## Síntesis de la evidencia

Se incluyeron 2 publicaciones de un estudio clínico: la primera parte, un ensayo aleatorizado (8) y la segunda parte, un estudio no aleatorizado (6). Actualmente, la información disponible sobre Golodirsén proviene exclusivamente de ensayos clínicos. Sin embargo, la mayoría de los ensayos registrados en ClinicalTrials.gov, no cuentan con resultados publicados para Golodirsén (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Estudios clínicos de Golodirsén registrados en ClinicalTrials**

Identificador de estudio clínico	Tipo de estudio/Fase	Estado	Intervenciones	Nota
NCT02310906	Intervencional fase 1 y 2	Completado Mar/2019	SRP-4053 (Golodirsén)	Publicaciones Frank 2020 (8) y Servais 2022 (6)
NCT04179409	Intervencional fase 2	Completado Sep/2023	Amondys 45- Casimersen Exondys 51- Eterplirsén Vyondys 53 - Golodirsén	
NCT02500381	Intervencional fase 3	Activo, sin reclutamiento Oct/2025	SRP-4045- Casimersen SRP-4053- Golodirsén	El patrocinador ha decidido centrar sus recursos en otras áreas de la terapia.
NCT04708314	Intervencional fase 4	Terminado	Golodirsén	El patrocinador ha decidido centrar sus recursos en otras áreas de la terapia.

Identificador de estudio clínico	Tipo de estudio/Fase	Estado	Intervenciones	Nota
NCT06606340	Observacional	Inscripción por invitación	Eterplisen Golodirsén Casimersén	Finaliza en 2033
NCT03532542	Intervencional fase 3	Terminado Jul/2023	Casimersén Golodirsén	El ensayo se suspendió para reducir la carga clínica de los participantes y, al mismo tiempo, garantizar la continuidad del tratamiento mediante un programa de acceso posterior al ensayo con casimersén y Golodirsén, disponibles comercialmente. El estudio no se interrumpió debido a problemas de seguridad.

### Estudio NCT02310906

Frank et al. publicaron en 2020(8) un ensayo clínico multicéntrico de dos partes. La primera parte fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de 4 niveles de dosis creciente de Golodirsén o placebo durante 12 semanas de tratamiento en 12 pacientes con DMD susceptibles de omisión del exón 53.

Esta parte incluyó personas de 6 a 15 años con DMD, confirmada mediante pruebas genéticas que verificaban la susceptibilidad a la omisión del exón 53. Los criterios de inclusión requerían una distancia media de la prueba de caminata de 6 minutos mayor de 250 metros, evaluación ambulatoria North Star mayor a 17 o un tiempo de Gower inferior a 7 segundos. Además, se exigió una función cardíaca estable, un porcentaje de capacidad vital forzada de al menos 50%, ausencia de necesidad de ventilación nocturna y un régimen estable de corticosteroides orales durante al menos 24 semanas antes del inicio. Se excluyeron aquellos pacientes que recibían tratamientos distintos a corticosteroides que pudieran afectar la función muscular, aquellos con cirugías mayores planificadas o con una fase de la enfermedad clínicamente significativa que interfiriera con la participación en el estudio.

En esta fase, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir dosis creciente de golodirsén o placebo durante 2 semanas por nivel: 4 mg/kg en las semanas 1 y 2, 10 mg/kg en las semanas 3 y 4, 20mg/kg en las semanas 5 y 6 y 30 mg/kg a partir de la semana 7 hasta completar las 12 semanas.

El ECA no reportó eventos adversos graves ni muertes. Todos los pacientes presentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento; solo dos se clasificaron como moderados: una infección por *Staphylococcus aureus* en un catéter y pirexia.

La farmacocinética mostró que Golodirsén se eliminó rápidamente del organismo, la mayor parte del fármaco se excretó a las 4 horas tras su administración, y las concentraciones a las 24 horas estaban cerca del límite inferior de cuantificación (10ng/ml).

En cuanto a la actividad biológica, se observaron aumentos estadísticamente significativos de aproximadamente 16 veces sobre el valor basal en la expresión de la proteína distrofina medida por Western blot a las 48 semanas, con una media del 1,019 % (DS: 1.033%; rango 0.09 a 4.30%), frente a un valor basal de 0.095% (DS: 0.068%;  $p < 0.001$ ).

La puntuación de fibras positivas para distrofina (PFPD) también aumentó significativamente ( $p < 0.001$ ), pasando de un nivel inicial medio de 1.430% (DS: 2.042; rango: 0.06%-9.75%) a 10.471% (DS: 10.102; rango: 0.87%-32.59%) en la semana 48, un incremento medio por paciente de 13.461 veces (DE: 11.9171; rango: 1.88-49.67). Esto confirmó que la distrofina se localizó correctamente en la membrana muscular, indicando funcionalidad.

RT-PCR reveló que el porcentaje medio de omisión del exón 53 aumentó de 2.590% (DS: 4.0864%; rango 0.00% a 14.69%) al inicio del estudio a 18.953% (DS: 13.2245%; rango 2.62% a 48.03 %) en la semana 48, un aumento medio por paciente de 28.897 veces (DS: 39.6763; rango 2.59 a 150.36).

Aunque el estudio no tuvo poder estadístico para evaluar la eficacia clínica definitiva, pues estaba en curso y faltaban semanas para su conclusión, los resultados preliminares sugieren que Golodirsén, un oligómero de morfolino fosforodiamidato (PMO), incrementa la expresión y localización sarcolemal de distrofina mediante la omisión del exón 53. Esto valida el potencial de los oligonucleótidos antisentido PMO en DMD, sugiriendo que retrasa la pérdida de capacidad ambulatoria y función pulmonar frente a controles históricos.

Servais et al. en 2022(6) publicaron los resultados de la segunda parte del ensayo clínico NCT02310906, un estudio abierto para evaluar la eficacia biológica, clínica y la seguridad de Golodirsén (30 mg/kg/semana) en 25 pacientes con DMD susceptibles a la omisión del exón 53 (12 de la primera parte y 13 nuevos que ingresaron en la segunda parte del estudio). También incluyeron un grupo no tratado de 14 pacientes con mutaciones no susceptibles a esta omisión del exón 53 para explorar biomarcadores. El principal objetivo evaluó cambios en la deambulaci3n desde el inicio hasta la semana 144 mediante la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) y la pérdida de deambulaci3n segun la Evaluaci3n

Ambulatoria North Star. Los objetivos secundarios abarcan la función respiratoria (FVC%p) y la seguridad.

El perfil de seguridad fue favorable: no se reportaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, anafilaxia ni hipersensibilidad severa. Las reacciones posiblemente vinculadas a Golodirsén incluyeron pirexia, erupción cutánea, taquicardia, eritema y disminución de la presión arterial, todas leves. No hubo evidencia de toxicidad renal grave ni interrupciones del tratamiento por eventos adversos.

El tratamiento aumentó significativamente la distrofina en 16 veces, de 0.095% a 1.019% de niveles normales en la semana 48 ( $p < 0.001$ ), según Western blot. La omisión del exón 53 creció 28.9 veces ( $p < 0.001$ ) y las fibras positivas para distrofina, 13.5 veces ( $p < 0.001$ ).

En la 6MWT, la distancia disminuyó en promedio 99.0 m en los tratados frente a 181.4 m en controles externos ( $p = 0.067$ ). La pérdida de deambulación fue del 9% (2/23) en los tratados versus 26% (5/19) en el grupo no tratado ( $p = 0.21$ ). La FVC%p disminuyó un 8.4% en 3 años (de 92.7% a 83.8%).

## Conclusiones

- La aprobación acelerada de Golodirsén por la FDA en 2019 se basó en resultados favorables que mostraban un aumento en la producción de distrofina. No obstante, este tipo de aprobación requiere un seguimiento a largo plazo para confirmar que el incremento de distrofina se correlaciona con beneficios clínicos sostenibles, como la preservación de la función motora y respiratoria en las personas con mutaciones genéticas de omisión del exón 53 en DMD.
- Golodirsén fue bien tolerado durante el tratamiento a largo plazo (189 semanas) en personas con DMD, la mayoría de los eventos adversos fueron leves, no graves y no se reportaron interrupciones ni muertes.
- La farmacocinética de Golodirsén se elimina rápidamente del organismo y la mayor parte del medicamento se excreta a las 4 horas de su administración.
- En relación con la eficacia biológica, el tratamiento con Golodirsén indujo eficazmente la omisión del exón 53, lo que resultó en un aumento estadísticamente significativo de la producción de proteína distrofina, validado mediante Western blot. Aunque este aumento fue modesto en relación con los niveles normales, la inmunohistoquímica confirmó la correcta localización de la nueva proteína en el sarcolema, un prerrequisito esencial para su función motora. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, no se cuenta con evidencia sólida de impacto en función motora, calidad de vida o supervivencia.

- En cuanto a la eficacia clínica, los pacientes tratados con Golodirsén experimentaron un deterioro más lento de la función motora, la función respiratoria y la pérdida de la deambulación. Sin embargo, la falta de estudios con grupo control dificulta establecer conclusiones sólidas respecto a la eficacia comparada con la progresión natural de la enfermedad.
- La evidencia sobre Golodirsén proviene de un ensayo clínico que evalúa seguridad, tolerabilidad, eficacia biológica y clínica en personas con DMD. Sin embargo, hasta la fecha no se han reportado nuevos resultados con un tamaño de muestra más grande y con un seguimiento más prolongado que permita conocer el real beneficio. Es necesario la realización de estudios de fase III y IV o de vida real con diseños robustos y periodos de seguimiento prolongados que evalúen de forma sólida la eficacia, la seguridad y el impacto de Golodirsén en la calidad de vida de las personas con DMD.

## Recomendaciones

1. Se recomienda que la evaluación integral de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) se realice bajo los principios del cuidado centrado en la persona, sustentada en una historia clínica completa y rigurosa que integre de forma explícita las necesidades multidimensionales del paciente. Asimismo, deberá fundamentarse en los principios de la práctica clínica basada en la evidencia, mediante el uso sistemático de herramientas diagnósticas validadas, protocolos estandarizados de seguimiento y metas terapéuticas claramente definidas, apoyadas en indicadores clínicos, funcionales y de calidad de vida.
2. No se recomienda el uso de Golodirsén en pacientes con Distrofia muscular de Duchenne al menos hasta que nueva evidencia soporte su uso.
3. 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.

## Bibliografía

1. Rossi R, Torelli S, Moore M, Ala P, Morgan J, Malhotra J, et al. Golodirsén restores DMD transcript imbalance in Duchenne Muscular Dystrophy patient muscle cells. *Skelet Muscle*. 2024 Nov 29;14(1):28.
2. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and Genetics of Dystrophin and Dystrophin-Related Proteins in Muscle. *Physiol Rev*. 2002 Apr 1;82(2):291–329.
3. 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*. 2010 Jan;9(1):77–93.
4. Ricci G, Bello L, Torri F, Schirinzi E, Pegoraro E, Siciliano G. Therapeutic opportunities and clinical outcome measures in Duchenne muscular dystrophy. *Neurological Sciences*. 2022 Dec 24;43(S2):625–33.
5. Aartsma-Rus A, Corey DR. The 10th Oligonucleotide Therapy Approved: Golodirsén for Duchenne Muscular Dystrophy. *Nucleic Acid Ther* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Feb 24];30(2):67–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043902/>
6. Servais L, Mercuri E, Straub V, Guglieri M, Seferian AM, Scoto M, et al. Long-Term Safety and Efficacy Data of Golodirsén in Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A First-in-human, Multicenter, Two-Part, Open-Label, Phase 1/2 Trial. *Nucleic Acid Ther*. 2022 Feb 1;32(1):29–39.
7. Vita GL, Vita G. Is it the right time for an infant screening for Duchenne muscular dystrophy? *Neurological Sciences*. 2020 Jul 28;41(7):1677–83.
8. Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, et al. Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2020 May 26;94(21).
9. Sabrina Haque U, Kohut M, Yokota T. Comprehensive review of adverse reactions and toxicology in ASO-based therapies for Duchenne Muscular Dystrophy: From FDA-approved drugs to peptide-conjugated ASO. *Curr Res Toxicol*. 2024;7:100182.
10. FDA. FDA grants accelerated approval to first targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation [Internet]. 2019 Dec [cited 2025 Feb 24]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>
11. Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Center. GOSH research brings Duchenne muscular dystrophy drug one step closer to UK patients. Great Ormond

Street Hospital Biomedical Research Center [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2025 Feb 24]; Available from: <https://www.gosh.nhs.uk/our-research/our-research-infrastructure/nhr-great-ormond-street-hospital-brc/brc-news/gosh-research-brings-duchenne-muscular-dystrophy-drug-one-step-closer-uk-patients/>

12. European Medicines Agency 2021. Orphan Maintenance Assessment report. EMA.
13. INVIMA. Medicamentos vitales no disponibles [Internet]. 2025 [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/medicamentos-vitales-no-disponibles>
14. Cochrane 2022. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool.
15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.

## Anexos

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

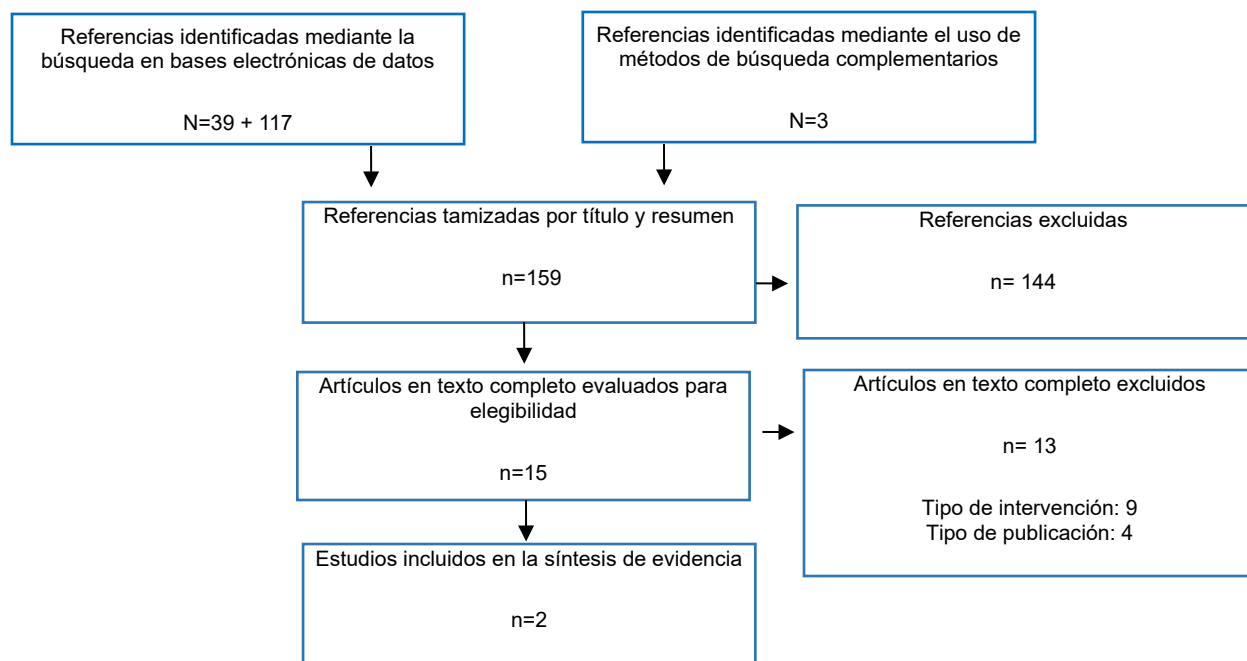
<b>Tipo de búsqueda</b>	Electrónica
<b>Base de datos</b>	PubMed
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/01/2025
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricción de lenguaje</b>	Sin restricción
<b>Otros límites</b>	Sin restricción
<b>Estrategia de búsqueda</b>	"muscular dystrophy, duchenne"[MeSH Terms] AND ("golodirsen"[Supplementary Concept] OR "golodirsen"[All Fields] OR ("golodirsen"[Supplementary Concept] OR "golodirsen"[All Fields] OR "vyondys 53"[All Fields]))
<b>Referencias identificadas</b>	39

Fuente: Elaboración propia.

<b>Tipo de búsqueda</b>	Electrónica
<b>Base de datos</b>	Scopus
<b>Fecha de búsqueda</b>	30/01/2025
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricción de lenguaje</b>	Sin restricción

<b>Otros límites</b>	Sin restricción
<b>Estrategia de búsqueda</b>	<p>( TITLE-ABS-KEY ( golodirsen ) AND TITLE-ABS-KEY ( muscular AND dystrophy, AND duchenne ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Golodirsen" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Duchenne Muscular Dystrophy" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) )</p>
<b>Referencias identificadas</b>	117

## 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 incluidos

Evaluación de riesgo de sesgo de estudios aleatorizados RoB 2

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
<b>Frank 2020</b> (8)	Algunas consideraciones	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas consideraciones	Algunas consideraciones

Fuente: Elaboración propia.

Evaluación de riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados ROBINS-I

Estudio	Confusión	Clasificación de la intervención	Selección de participantes dentro del estudio	Desviaciones de la intervención prevista	Datos faltantes	Medición de los resultados	Selección de resultado informado	Riesgo global
<b>Servais 2022</b> (6)	Crítico	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Crítico

Fuente: Elaboración propia.

## Anexo 4. Síntesis de la evidencia de los estudios incluidos

Autor/año	Estudio	País	Brazos Parte 1	Pacientes por brazo	seguimiento	Brazos parte 2	Pacientes por brazo	Seguimiento	Resultados de seguridad	Resultados de biológicos y clínicos	Resultados de proteína distrofina
Frank 2020	NCT02310906	Reino Unido	Golodirsén 4, 10, 20 y 30 mg/kg	8	12 semanas + 8 semanas hasta la revisión por la junta	Golodirsén 30 mg/kg/wk IV	8	144 semanas	No se presentaron EA graves: todos los pacientes reportaron al menos 1 EA emergente del tratamiento, ninguno fue serio. 2 EAET moderado: infección por <i>Staphylococcus aureus</i> en el catéter y pirexia	Se observó un aumento proporcional a la dosis: <b>Cmax</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Con la dosis más baja de 4 mg/kg: 8.501 ng/mL</li> <li>Con la dosis más alta de 30 mg/kg: 56.550 ng/mL</li> </ul> La mayor parte del fármaco recuperado del estudio se excretó en las primeras 4 horas. El porcentaje de dosis de Golodirsén recuperadas en orina durante 24 horas estuvo entre 54.5% y 60.4%.  <b>CLR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 1- 4 mg/kg - 54.5%</li> <li>Semana 3 - 10 mg/kg - 54.7%</li> <li>Semana 5 - 20 mg/kg - 60.6%</li> <li>Semana 7 - 30 mg/kg - 59.0% del aclaramiento sistémico total</li> </ul>	Se observaron aumentos estadísticamente significativos de aproximadamente 16 veces sobre el valor basal en la expresión de la proteína distrofina de novo medida por Western blot en la semana 48: Media línea de base: 0.095% (DS: 0.068%; rango 0.02 % a 0.31%). Media de lo normal: 1,019 % (DS: 1.033%; rango 0.09 % a 4.30 %) p<0.001.  PDPF: La proteína distrofina de novo se localizó correctamente en el sarcolema con un aumento significativo en el cambio medio en PDPF desde el inicio hasta el 10.471% (semana 48), para un aumento medio de 13.461 veces.  <b>RT-PCR: El porcentaje medio de omisión de exón</b> en todos los pacientes aumentó de 2.590% (DE: 4.0864%; rango 0.00% a 14.69%) al inicio del estudio a 18.953% (DS: 13.2245%; rango 2.62% a 48.03 %) en la parte 2, semana 48, lo que representa un <b>aumento medio por paciente de 28.897 veces</b> (DS: 39.6763; rango de 2.59 a 150.36) en la omisión del exón 53.
			Placebo	4		Golodirsén 30 mg/kg/wk IV	4				
Servais 2022			Brazo parte 1 (12 pacientes) +			Golodirsén 30 mg/kg/wk IV	13		Todos los pacientes presentaron eventos adversos (EA), en su mayoría leves, no graves y no relacionados con el Golodirsén  <b>TEAE (n=9/25; 36%):</b> pirexia 3 (12%) Cefalea 2 (8%) Proteinuria 2 (8%) Sincope 1 (4%) Eritema 1 (4%) Rash 1 (4%) Exfoliación en la piel 1 (4%) Taquicardia 1 (4%) Gastroenteritis 1 (4%)	Eficacia funcional - Análisis post hoc (19 pacientes)  Disminución de 6MWT a la semana 144: -99.0 m (Golodirsén) vs. -181.4 m (controles históricos, P=0.067). Línea de base vs semana 144 <ul style="list-style-type: none"> <li>Golodirsén: -99.0 m (DS, 123.8; rango -368 a 144) después de 3 años (P = 0,067).</li> <li>Controles históricos: -181.4 m (DS 151.6; rango, -401 a 56)</li> </ul> Pérdida de deambulaci3n: 9% (2/25) en los tratados	Eficacia biol3gica:  La prote3na distrofina aument3 16,0 veces (desde 0,095% niveles basales hasta 1,019% de lo normal, P<0,001) en la semana 48 (Western blot) y se observ3 una correlaci3n positiva entre el ex3n 53 y la producci3n de distrofina (0,50 de Spearman, P<0,02).  La expresi3n g3nica de DMD en las 48 semanas de tratamiento:
			No tratados	14							

						<p>Presión sanguínea baja 1 (4%) Hiperglicemia 1 (4%)</p> <p>No hay interrupciones relacionadas con la seguridad ni muertes; Se produjeron reacciones leves relacionadas con la perfusión, pero se resolvieron sin intervención.</p> <p>No hay toxicidad renal grave; Dos casos de proteinuria transitoria se resolvieron espontáneamente.</p> <p>Los puertos utilizados en 7 pacientes (94% de cumplimiento de la dosis) presentaron EA leves (p. ej., hematomas, dolor).</p>	<p>con Golodirsén vs. 26% (5/19) en los controles (P=0,21).</p> <p>La FVC%p</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Golodirsén: disminuyó un 8.4% a la semana 144 (92.7%±24 al 83.8%±23.2)</li> <li>• Grupo no tratado: disminuyó un 20% (97.9±18.3 al 77.5±18.6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento la omisión del exón: 28,9 veces (p&lt;0,001).</li> <li>• Aumento la proteína distrofina: 16 veces alcanzando cerca del 1% (p&lt;0.001).</li> <li>• Aumento el porcentaje de fibras positivas: 13.5 veces (p&lt;0.001).</li> </ul> <p>La regeneración de las miofibras fetal/de desarrollo disminuyó (no significativa).</p>
--	--	--	--	--	--	--	---	--

Fuente: Elaboración propia. Media±DS.