

Casimersen (AMONDYS 45™) 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

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
Presidencia de Salud e Innovación

Dora Cilia Romero.
Vicepresidencia de riesgo individual en
salud
EPS Sanitas.

Herbert Bernal.
Vicepresidencia de riesgo individual en
salud
EPS Sanitas.

Juan Javier Lopez.
MD. especialista en genética.

Sergio Francisco Ramirez.
Especialista en Neurología.
Colsanitas

Manuel Alejandro Luna.
MD. especialista en neurología. MSc
Bioética.

Angelo Lopez.
Jefe de pediatría.
Centros Médicos Colsanitas.

Nancy Huertas.
Directora de gestión farmacéutica.
IGEC-K. Subgerencia de gestión en
salud.

Equipo Metodológico

María Paula Gutiérrez Sepúlveda

ND. 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

Kelly Rocío 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

Ana María Rojas Gómez

DDS.MSc. Epidemiología clínica.

Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty

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 de Excelencia Clínica

Alexander Barrera.

Epidemiólogo.

Gestión del conocimiento. Vicepresidencia de riesgo

EPS Sanitas

Andrea Castillo Niuman

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

Keralty Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty 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, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Casimersen en personas con distrofia muscular tipo Duchenne. Revisión Sistemática Rápida de Evidencia Versión 1. Marzo, 2025.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas 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. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

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 más abajo.

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 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).

Keralty 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 sustentan 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

Contenido

Resumen	1
1. Introducción	2
2. Objetivo	3
3. Pregunta	3
4. Descripción de la tecnología	4
Almacenamiento y administración	4
5. Metodología	6
5.1 Criterios de elegibilidad	6
5.1.1 Fuentes de información	6
5.1.2 Búsqueda de información	6
5.1.3 Tamización, selección y extracción	6
5.1.4 Evaluación de calidad	6
6. Resultados	7
6.1 Búsqueda, tamización y selección	7
6.2 Síntesis de la evidencia	7
Evaluación de eficacia	9
Evaluación de seguridad	10
7. Conclusiones	11
8. Consideraciones adicionales	12
9. Recomendaciones	13
10. Implicaciones para la implementación en la práctica clínica	14
11. Bibliografía	15
12. Anexos	17
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos	17
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios	18
Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos aleatorizados	19

Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO	3
Tabla 2. Características y propiedades de Casimersen	4
Tabla 3. Ensayos clínicos clave de Casimersen	8

Siglas y abreviaturas

DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.)
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Colombia)
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
6MWT	Six-Minute Walk Test (Prueba de caminata de 6 minutos)
TEAEs	Treatment-Emergent Adverse Events (Eventos adversos emergentes del tratamiento)
SAEs	Serious Adverse Events (Eventos adversos graves)
PMO	Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer (Oligómero de fosforodiamidato de morfolino)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Elementos de referencia para la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis)

Resumen

Introducción: La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética ligada al cromosoma X que causa degeneración progresiva de los músculos esqueléticos, respiratorios y cardíacos, reduciendo significativamente la esperanza de vida. Casimersen es un oligonucleótido antisentido diseñado para omitir el exón 45 del gen de la distrofina y producir una proteína funcional, representando una posible opción terapéutica para personas con mutaciones específicas.

Objetivo: Sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Casimersen en personas con distrofia muscular tipo Duchenne

Metodología: Se realizó una revisión sistemática rápida, basada en el manual de revisiones sistemáticas rápidas del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty 2023.

Resultados: Se incluyeron 4 reportes en la síntesis narrativa. La evidencia principal proviene del ensayo clínico ESSENCE, un estudio de fase 3 controlado con placebo. Los resultados mostraron un incremento significativo en la producción de distrofina en personas tratados con Casimersen (del 0.93% al 1.74% en la semana 48, $p < 0.001$). Sin embargo, aún no se han publicado datos concluyentes sobre su impacto en la función motora y respiratoria.

En términos de seguridad, el Casimersen fue bien tolerado, con eventos adversos leves a moderados como cefalea, vómito e infecciones respiratorias. No se detectaron efectos adversos graves directamente relacionados con el medicamento. A nivel regulatorio, la FDA aprobó el medicamento en 2021 bajo aprobación acelerada, basado en biomarcadores de eficacia, pero su aprobación definitiva dependerá de estudios confirmatorios. El medicamento no cuenta con aprobación por parte de EMA y del INVIMA.

Conclusiones: El Casimersen es una opción prometedora para tratar la DMD en personas con mutaciones específicas en el exón 45, al aumentar la producción de distrofina. Sin embargo, no hay suficiente evidencia sobre su impacto clínico a largo plazo, por lo que se requieren estudios adicionales para determinar su efectividad en la preservación de la función motora y la calidad de vida. Su implementación en diferentes países debe tener en cuenta aprobaciones regulatorias, evaluación de costo-efectividad y acceso equitativo que asegure atención integral para las personas.

Palabras clave: Distrofia muscular de Duchenne, Casimersen, terapia genética, exon skipping.

1. Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X que afecta aproximadamente a 1 de cada 5.000 varones nacidos vivos, con una esperanza media de 25 años en ausencia de tratamiento (1,2). Se caracteriza por una degeneración progresiva de los músculos esqueléticos, respiratorios y cardíacos debido a mutaciones en el gen de la distrofina, esencial para la integridad de las fibras musculares(3,4). Los primeros signos clínicos suelen manifestarse entre los 2 y 5 años de edad, con retrasos en los hitos motores como la marcha independiente y la capacidad de ponerse de pie desde posición supina(2). Con el tiempo, la pérdida de función muscular progresa hacia una debilidad generalizada que, en última instancia, provoca discapacidad y muerte prematura en muchos de los afectados (3,4).

El diagnóstico de la DMD se basa en la historia clínica, los signos clínicos y el análisis genético y biopsia muscular en algunos casos. 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(5). 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(6).

La DMD actualmente es incurable, sin embargo, el tratamiento se centra en controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de las personas. El uso de corticosteroides, como la prednisona o el deflazacort, ha demostrado ser eficaz para ralentizar la progresión de la debilidad muscular y mejorar la función respiratoria(7). En este contexto, en las últimas décadas, se han desarrollado terapias génicas innovadoras que ofrecen nuevas esperanzas para mejorar el pronóstico de las personas con DMD (1), entre ellas, la prolongación de la capacidad de marcha y la preservación de la función cardíaca(8). Entre estas terapias, Casimersen que es un oligonucleótido antisentido diseñado para omitir el exón 45 del gen de la distrofina, permitiendo la producción de una versión truncada pero funcional de la proteína, destaca como una opción prometedora. Sin embargo, su uso está limitado a personas con mutaciones específicas(1,9).

Este medicamento se encuentra actualmente en fase de ensayos clínicos de eficacia y seguridad a largo plazo. El presente documento tiene el objetivo de revisar y sintetizar la evidencia actualmente disponible sobre Casimersen, teniendo en cuenta las aprobaciones regulatorias vigentes, los resultados de eficacia y seguridad reportados, y las consideraciones clínicas que deben tenerse en cuenta al integrarlo en el manejo de la DMD.

2. Objetivo

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

3. Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Casimersen 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

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

Fuente: Elaboración propia

4. Descripción de la tecnología

Casimersen (AMONDYS 45™) es un oligonucleótido antisentido de la subclase de oligómeros de morfolino fosforodiamidato, desarrollado por Sarepta Therapeutics para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en personas con mutaciones en el gen de la distrofina susceptibles al salto del exón 45. Fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en febrero de 2021 bajo el programa de aprobación acelerada debido a su capacidad demostrada para aumentar la producción de distrofina(8). La *tabla 2* presenta las características principales del casimersen.

Tabla 2. Características y propiedades de Casimersen

Nombres alternativos	Amondys 45; SRP-4045
Clase	Oligonucleótidos antisentido; oligómeros de fosforodiamidato de morfolino
Mecanismo de acción	Se une al exón 45 del pre-ARNm de la distrofina; restaura el marco de lectura abierto (al omitir el exón 45), lo que da como resultado la producción de una proteína de distrofina truncada pero funcional, lo que contribuye a mantener la estabilidad de la membrana del miocito y ralentiza la progresión de la enfermedad en personas con DMD(10).
Vía de administración	Infusión intravenosa (IV) en dosis semanales de 30 mg/kg de peso corporal
Almacenamiento y administración	El Casimersen debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) y no debe congelarse, ya que las temperaturas extremas pueden alterar su estabilidad. Se administra por infusión intravenosa tras su dilución en solución salina normal (NaCl al 0.9%) hasta un volumen total de 100-150 mL. La infusión se realiza durante 35 a 60 minutos utilizando un filtro de línea de 0.2 micras. En caso de omitir una dosis, esta debe administrarse lo antes posible(11).
Eventos adversos más comunes	Infección del tracto respiratorio superior, tos, pirexia, cefalea, artralgia y dolor orofaríngeo

Modificado y traducido de: Shirley 2021(10)

Farmacodinámica

En el ensayo clínico ESSENCE (NCT02530905), se realizó un análisis interino a la semana 48 mediante biopsia muscular para evaluar la eficacia de Casimersen. Los resultados mostraron un incremento significativo en la omisión del exón 45 en las personas tratadas con Casimersen en comparación con el grupo placebo ($p < 0.001$). Además, la expresión de la distrofina evaluada mediante Western blot aumentó del 0.93% (DE 1.67) al 1.74% (DE 1.97) tras 48 semanas de tratamiento. Estudios con inmunofluorescencia también confirmaron la correcta localización de la distrofina en el sarcolema(12).

Farmacocinética

En estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas aumentaron y disminuyeron de manera similar en todas las dosis evaluadas. No se observó acumulación del fármaco con la administración semanal a largo plazo, comparando la semana 7 con la semana 60(13).

Distribución

El Casimersen muestra una distribución independiente de la concentración con una unión a proteínas plasmáticas que varía entre 8.4% y 31.6%. Tras una dosis de 30 mg/kg, el volumen de distribución en estado estacionario es de 367 mL/kg, con una variabilidad del 28.9%(13).

Metabolismo y eliminación

El Casimersen no sufre un metabolismo hepático extenso y no se han detectado metabolitos en plasma ni en orina. Su eliminación ocurre principalmente por vía renal, con más del 90% del fármaco excretado sin cambios en la orina y una eliminación hepática insignificante. El aclaramiento plasmático es de 180 mL/h/kg y la vida media de eliminación es de 3.5 horas(11).

Uso en poblaciones específicas

No hay datos suficientes en humanos o modelos animales sobre el uso de Casimersen durante el embarazo. Dado que la DMD afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, no se dispone de evidencia sobre su uso en personas geriátricos. Estudios en animales han mostrado que dosis elevadas pueden causar daño tubular renal, aunque estos efectos fueron transitorios y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento(14).

5. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la salud Keralty, 2023.

5.1 Criterios de elegibilidad

5.1.1 Fuentes de información

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

5.1.2 Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 20 de diciembre de 2024, de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población: personas con distrofia muscular tipo Duchenne
- Intervención: Casimersen
- 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**.

5.1.3 Tamización, selección y extracción y síntesis de evidencia

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, adicionalmente, mediante el uso de IA y sus aplicaciones para el análisis de texto y procesamiento del lenguaje natural se utilizó la plataforma ChatGPT para la revisión de redacción y ortografía en la síntesis narrativa de la evidencia.

5.1.4 Evaluación de calidad

El ensayo clínico aleatorizado fue evaluado en su calidad metodológica con la versión 2 de la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de

ensayos clínicos aleatorizados (15) (**Anexo 3**). La evaluación fue realizada por una sola evaluadora.

La metodología del ensayo ESSENCE (*Wagner et al 2021*) presenta limitaciones que lo clasifican con algunas preocupaciones en cuanto al sesgo en algunos dominios según el análisis realizado con la herramienta RoB 2. 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, por lo tanto, se considera que existen algunas preocupaciones en este dominio.

En cuanto a la generación de la secuencia aleatoria, el cegamiento de la asignación y el manejo de datos incompletos, se considera como bajo riesgo de sesgo en estos dominios ya que el ensayo reporta la metodología de asignación y cegamiento de las personas, así como el retiro de una persona del grupo placebo luego de 143 semanas de seguimiento y finalmente que no hubo interrupciones causadas por eventos adversos graves.

Para finalizar es importante mencionar que los ensayos clínicos de casimersen son financiados por Sarepta Therapeutics lo cual introduce algunas preocupaciones en cuanto a los conflictos de interés, y por lo tanto, se considera que este ensayo genera algunas preocupaciones en cuanto al riesgo de sesgo.

5.1.5 Declaración de uso de inteligencia artificial

Para la realización de esta evaluación de tecnología se utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa, específicamente en la evaluación del riesgo de sesgo, así como para la síntesis narrativa. Se declara que su uso fue vigilado y revisado de forma responsable.

6. Resultados

6.1 Búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de la búsqueda, tamización y selección de la evidencia en el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**. Se identificaron 547 documentos en total, de los cuales 544 provienen de bases de datos electrónicas (PubMed). Tras la revisión inicial, se excluyeron 522 referencias y 22 artículos fueron evaluados en texto completo. Finalmente, 6 referencias que reportan datos de 4 estudios incluidos en la síntesis de la evidencia para este resumen.

6.2 Síntesis de la evidencia

Como resultado del proceso de búsqueda se incluyó un reporte del ensayo clínico finalizado en 2021, el reporte de aprobación por la FDA, tres ensayos clínicos en curso y 1 resumen con resultados interinos de un ensayo clínico recientemente finalizado.

Actualmente, la información disponible sobre Casimersen proviene principalmente de ensayos clínicos. No se han identificado publicaciones de estudios observacionales que evalúen este medicamento. La evidencia existente se centra en estudios controlados y aleatorizados que investigan la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Casimersen en personas con distrofia muscular de Duchenne

En 2016, Sarepta Therapeutics inició el ensayo clínico de fase 3 ESSENCE (NCT02500381), un estudio global, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Casimersen (SRP-4045) y golodirsén (SRP-4053) en personas con distrofia muscular de Duchenne (DMD) susceptibles a la omisión de los exones 45 o 53, respectivamente. Este ensayo incluyó un período de tratamiento doble ciego de 96 semanas, seguido de una extensión abierta (16).

En 2018, Sarepta Therapeutics anunció resultados preliminares positivos del ensayo ESSENCE, destacando que Casimersen incrementaba la producción de distrofina en personas con DMD susceptibles a la omisión del exón 45(17). Estos hallazgos fortalecieron la base para continuar con el desarrollo clínico del fármaco. Posteriormente, en febrero de 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) otorgó la aprobación acelerada a Casimersen, comercializado como Amondys 45, basándose en datos que demostraban un aumento en la producción de distrofina en personas tratados con este fármaco(11).

La investigación sobre Casimersen continuó con la publicación de datos adicionales en 2022. Un artículo en publicado por *Wagner et al/2021* reportó los resultados de un estudio de fase I/II que evaluó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Casimersen, evidenciando que el medicamento fue generalmente bien tolerado, con eventos adversos principalmente leves o moderados(13). Hasta 2023, los estudios en curso incluyen extensiones abiertas para evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento a largo plazo, con el ensayo ESSENCE estimando su finalización primaria en mayo de ese año, seguido de un monitoreo continuo de los efectos del tratamiento a largo plazo.

En la *Tabla 3* se presentan los ensayos clínicos clave de Casimersen en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Se detallan los fármacos evaluados, la fase del ensayo, el estado de reclutamiento, la ubicación de los estudios, los patrocinadores y los identificadores de los ensayos clínicos correspondientes

Tabla 3. Ensayos clínicos clave de Casimersen

Fármacos	Fase	Estado	Ubicación	Patrocinador	Identificador(es)
Casimersen, golodirsén, placebo	III	Activo/sin reclutamiento	Multinacional	Sarepta Therapeutics	NCT02500381; ESSENCE
Casimersen, golodirsén	III	Finalizado sep. 2024	Multinacional	Sarepta Therapeutics	NCT03532542

Casimersen, eteplirsén, golodirsén	II	Completado	EE. UU.	Kevin Flanigan (Sarepta Therapeutics)	NCT04179409; SRPT-Dup-US-001
Casimersen, placebo	I/II	Completado	EE. UU.	Sarepta Therapeutics	NCT02530905

Modificado y traducido de: Shirley 2021(10)

Evaluación de eficacia

En 2021 fueron publicados los resultados del ensayo clínico fase I/II ESSENCE(13), este ensayo clínico incluyó a 12 participantes masculinos, con edades entre 7 y 21 años, diagnosticados con distrofia muscular de Duchenne (DMD) y una mutación genética susceptible de omitir el exón 45(13). De estos, ocho recibieron Casimersen y cuatro fueron asignados al grupo placebo. Los participantes tenían movilidad limitada o eran no ambulatorios, debían presentar funciones cardíacas y pulmonares estables y haber mantenido una dosis estable de corticosteroides o no haberlos recibido en los 24 meses previos al estudio. Se excluyeron aquellos con tratamientos experimentales previos, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 40 %, intervalo QT corregido mayor o igual a 450 ms, capacidad vital forzada menor al 50 % del valor esperado o que requirieran ventilación nocturna(13).

El estudio tuvo un seguimiento promedio de 144.7 semanas (aproximadamente 2.8 años). En la primera fase, de 12 semanas y con un diseño doble ciego, los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir Casimersen o placebo en dosis escalonadas(13). Posteriormente, todos los participantes pasaron a una fase de extensión abierta con una duración de 132 semanas, en la que recibieron Casimersen para evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo. En total, el tratamiento con Casimersen tuvo una duración media de 139.6 semanas(13).

Los desenlaces de eficacia del ensayo clínico de Casimersen se centraron en la producción de distrofina y omisión del exón 45(12). Los resultados interinos del estudio indicaron que Casimersen incrementó significativamente la producción de distrofina. Mediante análisis por Western blot, se observó que las personas tratadas con Casimersen (30 mg/kg una vez por semana) mostraron un aumento en los niveles de distrofina del 0.93 % al 1.74 % de lo normal en la semana 48, con un cambio promedio desde la línea base de 0.81 % ($p < 0.001$)(12). En contraste, las personas del grupo placebo solo experimentaron un aumento de 0.22 % ($p = 0.09$), con una diferencia entre grupos de 0.59 % ($p = 0.004$)(12). Además, todas las personas tratadas mostraron un incremento en la omisión del exón 45, con una correlación positiva significativa entre este mecanismo y la producción de distrofina ($r = 0.627$, $p < 0.001$), lo que respalda el mecanismo de acción de Casimersen y su impacto potencial en la enfermedad(12).

Evaluación de seguridad

La evaluación de seguridad del Casimersen se centró en la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), eventos adversos graves (SAEs) y la tolerabilidad general del fármaco(13). En el estudio, se realizó una fase doble ciego de 12 semanas con dosis escalonadas de 4, 10, 20 y 30 mg/kg de Casimersen, seguida de una fase de extensión abierta de hasta 132 semanas(13). Durante la fase doble ciego, todos los participantes experimentaron al menos un TEAE leve en su mayoría y no se consideraron relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más comunes en esta etapa fueron dolor asociado al procedimiento, cefalea y vómito(13). Además, la frecuencia de TEAEs relacionados con el tratamiento fue igual en ambos grupos: 25% en las personas tratadas con Casimersen (2 de 8) y 25 % en el grupo placebo (1 de 4), sin relación aparente con la dosis administrada(13).

Durante la fase de extensión abierta, la seguridad del Casimersen siguió siendo favorable, sin que se presentaran muertes ni interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos(13). En la evaluación combinada de la fase doble ciego y la fase abierta, los eventos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, tos, cefalea, dolor asociado a procedimientos, infección de vías respiratorias superiores y vómito(13). En total, tres participantes experimentaron eventos adversos graves, ninguno de los cuales fue atribuido al fármaco. Entre estos eventos, se registraron fracturas óseas en dos personas y un caso de bacteriemia con embolia séptica y trombosis de la vena cava en una persona con un puerto venoso implantado para la administración del medicamento(13). En cuanto a reacciones relacionadas con la infusión, se identificaron en tres personas del grupo Casimersen y dos del grupo placebo, pero todas fueron leves y resolvieron sin complicaciones. No se detectaron señales de toxicidad renal ni alteraciones clínicamente significativas en los parámetros hematológicos, bioquímicos o cardíacos(13).

7. Conclusiones

- La evidencia sobre el Casimersen proviene principalmente de un ensayo clínico controlado aleatorizado que evalúa su seguridad, tolerabilidad y eficacia en personas con DMD. Sin embargo, hasta la fecha, no se han identificado estudios observacionales, lo que limita la evaluación de su efectividad en condiciones del mundo real y en poblaciones más amplias de personas.
- La aprobación acelerada del Casimersen por la FDA en 2021 se basó en resultados favorables que mostraron 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 traduzca en beneficios clínicos sostenibles, como la preservación de la función motora y respiratoria en las personas.
- Los resultados interinos del ensayo ESSENCE indican que el Casimersen aumenta significativamente la producción de distrofina en personas con DMD atribuible a la omisión del exón 45. Sin embargo, aún no se han publicado datos definitivos sobre los desenlaces funcionales a corto o largo plazo, como la preservación de la capacidad de deambulación o la función respiratoria. Es necesario esperar los resultados finales para evaluar el impacto clínico de este medicamento en estas áreas.
- Los desenlaces de seguridad hasta el momento son favorables, con la mayoría de los eventos adversos siendo leves o moderados y no directamente atribuibles al medicamento. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, vómito y dolor asociado al procedimiento. Durante la fase de extensión abierta, se registraron algunos eventos adversos graves que no se asociaron directamente con el Casimersen. No se han identificado señales de toxicidad renal ni alteraciones clínicas significativas en indicadores bioquímicos o hematológicos, lo que sugiere que el medicamento es seguro a corto plazo. Sin embargo, se requiere de más estudios para evaluar su seguridad en el uso prolongado.
- La finalización y publicación de los ensayos clínicos en curso es esencial para obtener información sobre los desenlaces de eficacia y seguridad en una población más amplia de personas con DMD. Estos estudios ayudarán a confirmar el perfil de beneficio-riesgo del Casimersen y su aplicabilidad en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad.

8. Consideraciones adicionales

El 25 de febrero de 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) otorgó la aprobación acelerada a Casimersen para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes con una mutación confirmada en el exón 45 del gen DMD, que permite el salto del exón 45, generando una proteína más corta, pero funcional(11). Esta aprobación se basó en datos que demostraban un aumento en la producción de distrofina en las personas tratados con el fármaco(11). Sin embargo, la aprobación continua para esta indicación está sujeta a la verificación de un beneficio clínico en ensayos confirmatorios(11).

Por otro lado, hasta la fecha, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no ha aprobado el uso de Casimersen en la Unión Europea. No se ha encontrado información pública que indique que este medicamento haya recibido autorización en dicha región, lo que implica que su disponibilidad está limitada a países donde las autoridades regulatorias han dado su visto bueno.

Asimismo, en Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) no ha aprobado el uso de Casimersen. No existen registros oficiales que confirmen su autorización en el país, lo que sugiere que las personas con DMD susceptibles a la omisión del exón 45 aún no tienen acceso a este tratamiento a través del sistema de salud colombiano.

9. Recomendaciones

- 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.
- 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-.
- Se recomienda que la evaluación integral 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.
- No se recomienda el uso rutinario de Casimersen en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Se puede considerar su uso únicamente en ensayos clínicos vigilados por entidades científicas y sanitarias, asegurando que las personas reciban seguimiento especializado que considere la suspensión del tratamiento en caso de no encontrar beneficios clínicamente relevantes, al menos hasta que nueva evidencia sea publicada.
- 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.

10. Implicaciones para la implementación en la práctica clínica

El Casimersen se considera una terapia prometedora para el tratamiento de personas con DMD, sin embargo, aún se encuentra en etapa de evaluación de efectividad y seguridad a través de ensayos clínicos por lo que, a pesar de mostrar una elevación considerable en la distrofina, no se conoce su permanencia en el tiempo ni la ausencia de eventos adversos a largo plazo, adicionalmente este parámetro no se asocia con beneficio en los desenlaces clínicos y funcionales de las personas con DMD.

Teniendo en cuenta que este medicamento solo tiene aprobación en Estados Unidos su implementación en otros países es limitada, por esto se hace necesario su uso en situaciones especiales como en escenarios de investigación clínica.

Dado que la evidencia actual proviene principalmente de ensayos en otros países, es necesario un seguimiento riguroso en personas locales para determinar si hay diferencias en respuesta terapéutica o en la ocurrencia de eventos adversos, adicionalmente se hace necesario el seguimiento a la publicación de los resultados de ensayos clínicos que evalúan su efectividad y el seguimiento de aquellos que evalúan su seguridad a largo plazo.

En caso de contar con aprobación regulatoria o como participación de un ensayo clínico, se debe considerar que el tratamiento con Casimersen debe ir acompañado de rehabilitación física, monitoreo respiratorio y soporte nutricional, garantizando un enfoque multidisciplinario para mejorar la calidad de vida de la persona.

La posible aprobación de Casimersen representaría un desafío económico para los sistemas de salud, requiriendo estrategias de financiamiento sostenibles y modelos de reembolso que no comprometan la equidad en el acceso a tratamientos para otras enfermedades huérfanas, considerando la calidad de vida de las personas.

11. Bibliografía

1. Wilton-Clark H, Yokota T. Casimersen for Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today (Barc)* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 2 de febrero de 2025];57(12):707–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909800/>
2. Distrofia muscular de Duchenne (Identificación del concepto: C0013264) - MedGen - NCBI [Internet]. [citado el 2 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/3925>
3. Orphanet: Distrofia muscular de Duchenne [Internet]. [citado el 2 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/98896>
4. Lampert MP. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Distrofia muscular de Duchenne Normativa en Estados Unidos y España [Internet]. 2024 [citado el 2 de febrero de 2025]. Disponible en: https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio%2F10221%2F36571%2F1%2FBCN__distrofia_muscular__FINAL.pdf
5. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 19 de abril de 2004 [citado el 2 de febrero de 2025];(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106215/>
6. 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* [Internet]. el 10 de enero de 2015 [citado el 2 de febrero de 2025];23(1):192–201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25322757/>
7. ¿Cuáles son los tratamientos para la distrofia muscular (DM)? | NICHD Español [Internet]. [citado el 2 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/musculardys/informacion/tratamientos>
8. Assefa M, Gepfert A, Zaheer M, Hum JM, Skinner BW. Casimersen (AMONDYS 45™): An Antisense Oligonucleotide for Duchenne Muscular Dystrophy. Vol. 12, *Biomedicines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
9. Sarepta Therapeutics. Sarepta Therapeutics Announces Positive Expression Results from the Casimersen (SRP-4045) Arm of the ESSENCE Study | Sarepta Therapeutics, Inc. [Internet]. 2019 [citado el 28 de enero de 2025]. Disponible en: <https://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-announces-positive-expression-results>
10. Shirley M. Casimersen: First Approval. *Drugs*. el 1 de mayo de 2021;81(7):875–9.

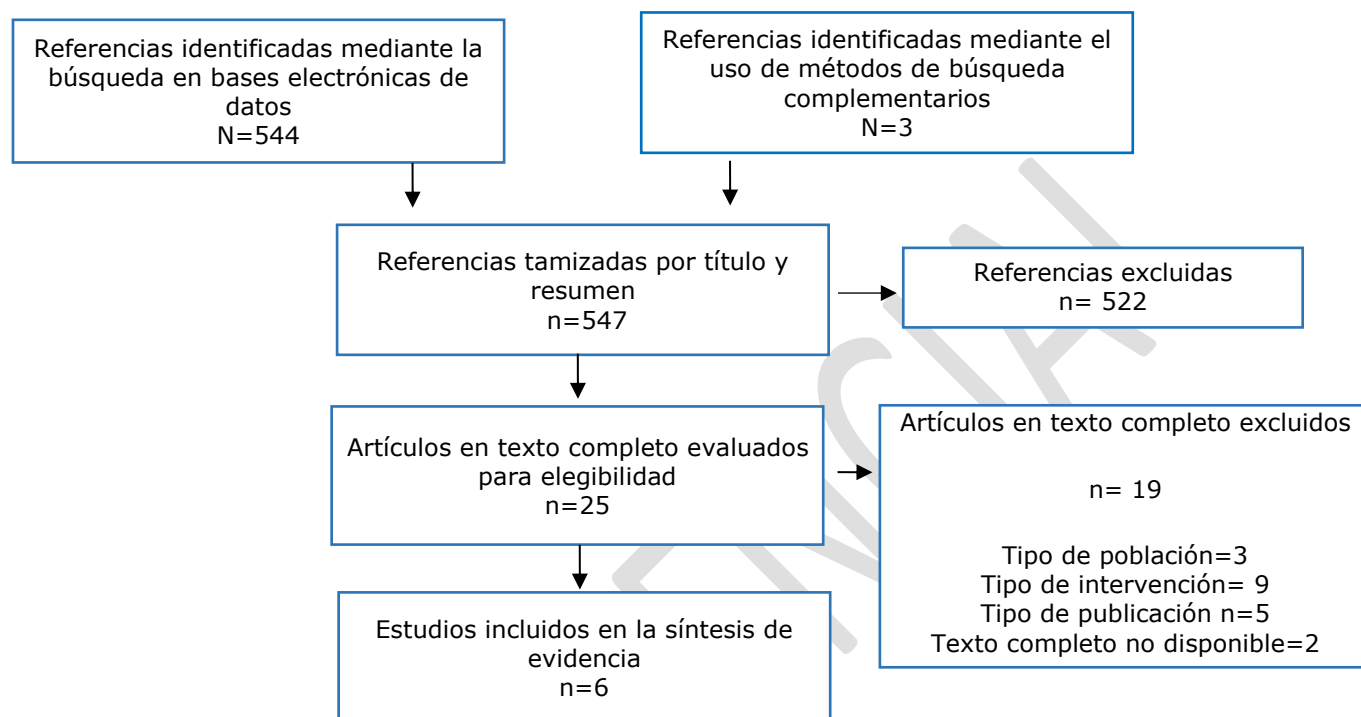
11. Food and Drugs Administration (FDA). AMONDYS 45 (casimersen) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2021 [Internet]. 2021. Disponible en: www.fda.gov/medwatch.
12. Iannaccone S, Phan H, Straub V, Muntoni F, Wolf D, Malhotra J, et al. P.132 Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: Interim results from the Phase 3 ESSENCE trial. *Neuromuscular Disorders*. octubre de 2022;32:S102.
13. Wagner KR, Kuntz NL, Koenig E, East L, Upadhyay S, Han B, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle Nerve*. el 1 de septiembre de 2021;64(3):285–92.
14. Carver MP, Charleston JS, Shanks C, Zhang J, Mense M, Sharma AK, et al. Toxicological Characterization of Exon Skipping Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers (PMOs) in Non-human Primates. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2016 [citado el 2 de febrero de 2025];3(3):381–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854228/>
15. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial | Cochrane Training. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 65 [Internet]. 2019 [citado el 2 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
16. Study Details | Study of SRP-4045 (Casimersen) and SRP-4053 (Golodirsén) in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado el 3 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02500381>
17. Sarepta Therapeutics. Sarepta Therapeutics Announces Positive Expression Results from the Casimersen (SRP-4045) Arm of the ESSENCE Study | Sarepta Therapeutics, Inc. [Internet]. 2019 [citado el 3 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-announces-positive-expression-results>

12. Anexos

Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda de estudios clínicos

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	20/12/2024
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda	(Muscular Dystrophy, Duchenne[MeSH Terms]) AND ((Casimersen [Supplementary Concept]) OR (Oligonucleotides[MeSH Terms]))
Referencias identificadas	544

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 aleatorizados.

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
Wagner 2021	Algunas consideraciones	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones

Fuente: Elaboración propia