

GIVINOSTAT, un nuevo tratamiento para la distrofia muscular de Duchenne.

Adrián Gironda-Martínez.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

El pasado 21 de marzo de 2024 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concedió la aprobación de givinostat (Duvyzat®), un inhibidor de la histona deacetilasa con actividad antiinflamatoria y antiangiogénica, para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Por lo que respecta a Europa, la MHRA (agencia estatal británica) concedió una autorización de comercialización condicional el pasado diciembre, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) lo tiene en proceso de revisión.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una patología muscular grave, ligada al cromosoma X, por lo que el desarrollo de síntomas solo se produce en varones, aunque en muy raros casos puede afectar a mujeres portadoras con una sintomatología leve. Esta enfermedad afecta a aproximadamente 1 de cada 3.500 recién nacidos varones. Clínicamente se caracteriza por retraso en la marcha, caídas frecuentes o marcha de puntillas, observable en los 3 primeros años de vida, que progresa hacia la pérdida completa de la marcha y complicaciones a nivel respiratorio, cardíaco y ortopédico, ligadas a la postración a la que se ven condenados estos pacientes. La muerte de los pacientes se producía, históricamente, en la segunda década de vida debido a complicaciones respiratorias o cardíacas, aunque en los últimos años el tratamiento multidisciplinar de la enfermedad ha conseguido alargar la vida de los pacientes incluso hasta la cuarta década de vida¹.

A nivel fisiopatológico, las bases moleculares de la enfermedad se basan en mutaciones específicas en el gen *DMD* (locus Xp21.2) para la distrofina. Un 65% de los pacientes sufren una delección de uno o más exones, otro 10%

de ellos sufren una duplicación, mientras que el 25% restante sufre mutaciones puntuales. Estas mutaciones hacen que la distrofina, una proteína fundamental en el mantenimiento de la fibra muscular, que une el citoesqueleto con la matriz extracelular a través del complejo distrofina-glicoproteína, vea interrumpida su síntesis. Esta pérdida de distrofina produce daños en el sarcolema y la pérdida de la homeostasia del calcio intracelular, lo que conlleva una degeneración de la fibra muscular, sustituyéndose por tejido fibroadiposo^{1,2}.

El tratamiento de la enfermedad requiere de una aproximación harto multidisciplinar, en la que se incluye el tratamiento farmacológico, además de aproximaciones intervencionistas como fisioterapia, cirugía para ayudar a tratar la escoliosis, y ejercicio. El tratamiento farmacológico de estos pacientes incluye corticoides para disminuir el ritmo de deterioro muscular, mejorar la función respiratoria y retrasar la aparición de escoliosis, así como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para tratar las cardiomiopatías (principalmente arritmias)^{1,2}.

El pasado 24 de diciembre la FDA concedió a

Italfarmaco la aprobación de un nuevo tratamiento para la DMD, givinostat³. El givinostat (Duvyzat®) es un inhibidor de la histona deacetilasa, un grupo de enzimas cuya actividad se encuentra incrementada en estos pacientes debido a la deficiencia de distrofina, produciendo una serie de cambios epigenéticos que mantienen activo el sistema inmune en el músculo de manera permanente y alteran las células progenitoras fibroadipogénicas⁴. La aprobación de givinostat se sustenta en los resultados del ensayo clínico de Fase III EPIDYS, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, de 18 meses de duración, que incluyó 179 niños mayores de 6 años. Los pacientes tenían un diagnóstico confirmado genéticamente, completaron dos evaluaciones de la prueba de subida de cuatro escalones, con una media de 8 segundos o menos (varianza ≤ 1 segundo), y habían recibido terapia sistémica con corticosteroides durante al menos 6 meses. Fueron divididos en dos grupos en base a la fracción de grasa del vasto lateral (VLFF, por sus siglas en inglés) medida por resonancia magnética nuclear, y aleatorizados en una ratio 2:1 para recibir el tratamiento o placebo, junto con el tratamiento estándar con corticoides⁵. Para estudiar la eficacia del givinostat se compararon los resultados de la prueba de subida de cuatro escalones obtenidos tras 72 semanas de tratamiento con los resultados antes de comenzar el estudio, solo en el grupo con un valor de VLFF mayor a 5% y menor a 30% (grupo de intención de tratamiento). La razón geométrica de las medias de mínimos cuadrados fue de 1,27 (IC del 95%: 1,17–1,37) para los niños que recibieron givinostat por vía oral y de 1,48 (1,32–1,66) para aquellos que recibieron placebo (ratio 0,86; IC del 95%: 0,745–0,989; $p=0,035$). Los resultados del estudio mostraron un empeoramiento en la prueba de subida de cuatro escalones durante todo el desarrollo del ensayo, pero este fue significativamente menor en el grupo tratado con givinostat comparado con el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea y vómitos.

Por otro lado, el pasado diciembre la agencia británica MHRA otorgó una autorización de comercialización condicional, que será reevaluada tras conocer los resultados de nuevos estudios

que están determinando la seguridad y eficacia de givinostat a largo plazo⁶. Por su parte, en la EMA se encuentra en proceso de evaluación de los resultados y aún habrá que esperar para conocer si el givinostat estará disponible en Europa en un futuro inmediato.

Bibliografía

1. Salas, A. C. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr Contin* 12, 47–54 (2014).
2. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E. & Aartsma-Rus, A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 7, 1–19 (2021).
3. Commissioner, O. of the. FDA Approves Nonsteroidal Treatment for Duchenne Muscular Dystrophy. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-nonsteroidal-treatment-duchenne-muscular-dystrophy> (2024).
4. Aartsma-Rus, A. Histone deacetylase inhibition with givinostat: a multi-targeted mode of action with the potential to halt the pathological cascade of Duchenne muscular dystrophy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 12, (2025).
5. Mercuri, E. et al. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 23, 393–403 (2024).
6. Givinostat conditionally approved to treat patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). GOV.UK <https://www.gov.uk/government/news/givinostat-conditionally-approved-to-treat-patients-with-duchenne-muscular-dystrophy-dmd>.