

Givinostat

en distrofia muscular de Duchenne

▼DUVYZAT® (Italfarmaco S.P.A.)

Eduardo Ramírez Vaca

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: eduardoramirez@redfarma.org.

<https://doi.org/10.63105/50.491.6>

Resumen

Givinostat es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) de clase I y II, una enzima que bloquea el acceso al ADN por parte de los factores de transcripción en el núcleo celular. En la distrofia muscular de Duchenne (DMD), como consecuencia de la ausencia de distrofina –una proteína estructural presente en el músculo y que interviene en la señalización celular–, se produce una hiperactivación aberrante y constitutiva de las HDAC, lo que reduce la expresión de factores de regeneración muscular, altera el equilibrio de la respuesta inflamatoria llevando a un estado crónico de inflamación, y promueve la proliferación de fibroblastos (tejido fibrótico) y células grasas, lo que, unido a la necrosis muscular y al infiltrado inflamatorio, dan lugar a la distrofia. Givinostat modula la actividad no controlada de la HDAC en el músculo distrófico. Con base en este mecanismo de acción, el medicamento, designado como huérfano y de administración por vía oral 2 veces al día, ha obtenido la autorización de comercialización condicional para el tratamiento de la DMD en pacientes ambulatorios a partir de 6 años y con tratamiento concomitante de corticoesteroides.

La eficacia y la seguridad clínicas de givinostat se han evaluado en el estudio EPIDYS, un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes ambulatorios > 6 años con DMD confirmado. En el análisis de la eficacia (n = 120) tras 18 meses, givinostat demostró un 14 % menos de incremento en el tiempo de subida de los cuatro escalones (variable principal de eficacia que refleja la progresión de la enfermedad) respecto a placebo. Los criterios de valoración secundarios clave, después del ajuste por multiplicidad mediante el procedimiento de Hochberg, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. No obstante, se observaron diferencias nominalmente significativas a favor de givinostat en la disminución de la puntuación total de la escala funcional

Ramírez Vaca E. Givinostat (▼Duvyzat®) en distrofia muscular de Duchenne. *Panorama Actual Med.* 2026; 50 (491): 214-222. DOI: 10.63105/50.491.6

motora NSAA desde el inicio, que fue menor respecto a placebo tras 72 semanas.

También se dispone de los resultados intermedios y exploratorios de un estudio abierto de extensión, en el que las comparaciones *post hoc* sugieren para la comparación con cohortes externas de historia natural de la enfermedad, que givinostat añadido a los corticoides sistémicos retrasó significativamente la pérdida de la capacidad para levantarse del suelo, para completar la prueba de subida de 4 escalones y de la capacidad para caminar en medianas de 2,0-3,3 años (todas con p nominal < 0,05).

Desde el punto de vista de la seguridad, en el ensayo pivotal EPIDYS la notificación de eventos adversos fue similar en ambos grupos (95 % con givinostat y 93 % placebo), con un perfil que se diferenció principalmente en la incidencia de trastornos gastrointestinales –los más reportados en el grupo de tratamiento fueron diarrea (36 %) y vómitos (29 %)– y en eventos de especial interés como la trombocitopenia/disminución del recuento plaquetario e hipertrigliceridemia/aumento de triglicéridos, generalmente manejables mediante monitorización y ajustes posológicos.

Givinostat, como terapia adicional al tratamiento de base con corticoides –los únicos fármacos que han demostrado beneficios clínicos modestos, empleados *off label*– se sitúa como el primer fármaco autorizado específicamente para el tratamiento de la DMD, con un mecanismo de acción novedoso que se dirige a alteraciones que subyacen a la etiopatogenia de la enfermedad. Supone una opción terapéutica adicional que, aunque con incertidumbres respecto a la robustez de los datos disponibles, ha demostrado efectos favorables sobre la progresión funcional de los pacientes con DMD, a falta de confirmación a largo plazo de su impacto modificador y sin que esto suponga un cambio sustancial en la terapéutica actual.

Aspectos fisiopatológicos

La **distrofia muscular de Duchenne** (en adelante, **DMD**) es una enfermedad neuromuscular progresiva pediátrica grave y en última instancia letal. Se da casi exclusivamente en el sexo masculino, por ser una condición genética de herencia recesiva ligada al cromosoma X (EMA, 2024).

Esta enfermedad se caracteriza por un inicio temprano de atrofia muscular (constituye la distrofia muscular más frecuente en la infancia) que se manifiesta con retrasos en los hitos motores y caídas frecuentes y progresa hacia la pérdida de la ambulación y necesidad de silla de ruedas, insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación asistida y cardiomiopatía y mortalidad temprana (Szabo *et al.*, 2021).

Su prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 0,5 por cada 10 000 varones, lo que equivale a unos 1000 casos en España y 12 500 en la Unión Europea (Nascimento *et al.*, 2019).

La base etiopatogénica la constituyen las mutaciones en el gen DMD ubicado en el cromosoma Xp21, que codifica para la síntesis de **distrofina**. Como consecuencia, se producen cambios en el marco de lectura abierto del ARNm de la distrofina, lo que conduce a la **ausencia de distrofina funcional** en el músculo (Duan *et al.*, 2023).

La **distrofina** es una proteína citoplasmática presente en las fibras musculares (en el músculo esquelético, respiratorio y cardíaco además de otros tejidos) que se asocia con otras proteínas para formar el **complejo proteico asociado a distrofina** (del inglés, DAPC) (EMA *et al.*, 2025). Tiene una función mecánica y estabilizadora en el músculo, ya que conecta el citoesqueleto (parte de la maquinaria contráctil, el sarcómero) con el tejido conectivo que rodea cada fibra muscular. Específicamente, la distrofina se une a la actina-F del citoesqueleto y a la parte transmembrana del DAPC, denominada

beta-distroglicano, que en última instancia se une al a la proteína laminina del tejido conectivo (Aartsma-Rus, 2025).

El DAPC tiene importantes funciones mecánicas y de señalización en el mantenimiento de la integridad contráctil y estructural de las células musculares, y su desacoplamiento o alteración por la ausencia funcional de distrofina conlleva toda una amplia gama de consecuencias negativas. Algunas de las más relevantes, incluyen:

Debilidad del sarcolema o membrana celular: en los pacientes con DMD, la alteración del DAPC debilita el sarcolema, produciendo una alta susceptibilidad al daño o ruptura ante la contracción normal. Este daño conlleva también vertido del contenido citoplasmático al espacio extracelular y aumento de la permeabilidad de las células.

Isquemia funcional: la distrofina permite también el anclaje del óxido nítrico sintetasa (NOs) al sarcolema, lo que permite la liberación de óxido nítrico durante el ejercicio a los vasos sanguíneos que rodean el músculo, provocando vasodilatación y por lo tanto la correcta perfusión del músculo. La ausencia de distrofina funcional que ancle la NOs impide la vasodilatación protectora en el ejercicio y conlleva daño isquémico.

Daño por radicales libres: se produce un aumento de la liberación de radicales libres como las especies reactivas del oxígeno (ROS) a través de la enzima NOX-2, que se ve estimulada por la desorganización de los microtúbulos ante la ausencia de la distrofina funcional.

Alteración de la homeostasis de calcio: modelos animales y celulares de pacientes con DMD muestran un aumento en las concentraciones intracelulares de calcio, que derivan en una disfunción mitocondrial que lleva a necrosis, defectos metabólicos y muerte.

Fallo en la regeneración muscular: de manera fisiológica, en la fibra muscular sana –un tejido posmitótico–, la reparación del daño que puede ocurrir por los cambios de tensión durante la contracción y relajación fisiológica de los músculos, está orquestada por las **células satélite**; células que permanecen encima de las fibras musculares y que se activan ante un daño celular. Tras su activación, estas células proliferan a células madre musculares que se diferencian finalmente en fibras musculares para reparar el daño. En este proceso las interacciones de las subunidades del DAPC tiene un papel esencial en cuanto a la señalización (Duan *et al.*, 2023).

En la activación, migración y proliferación de las células satélite a las zonas dañadas interviene una respuesta inflamatoria inicial como consecuencia de los daños en la membrana o sarcolema. La distrofina intacta favorece el control y la recuperación rápida de esta fase. Tras la resolución de la inflamación, se da paso a una fase antiinflamatoria, en la que la liberación de citocinas promueve la proliferación y diferenciación de las células satélite. Además, una vez se ha recuperado el daño, se activan los **progenitores fibroadipogénicos (FAP)** para reparar la matriz extracelular. Los FAP son células madre mesenquimales pluripotenciales residentes en los músculos que pueden diferenciarse en **adipocitos**, **fibroblastos** u osteocitos.

En todo este proceso, en el interior de la célula, el equilibrio entre las enzimas histona acetil transferasa (HAT) e histona desacetilasa (HDAC) regula el acceso al ADN por parte de los factores de transcripción, y, por lo tanto, regula la expresión génica ante la transducción de señales. En la reparación fisiológica del músculo, como parte de las vías de señalización intracelular, en última instancia **se promueve la expresión génica** de factores de regeneración

muscular. La distrofina intacta también permite la transducción de señales entre los entornos interno y externo de la célula muscular, proporcionando un andamiaje que ubica en la membrana proteínas de señalización, como la NOS anteriormente mencionada que genera NO intramuscular, o ácidos microrribonucleicos (miARN), los cuales, a través de la inhibición de las HDAC, promueven la expresión génica de los factores de regeneración muscular.

En la DMD, la pérdida de distrofina y el desmontaje de la DAPC provocan el desplazamiento de la NOS. La reducción consecuente de la síntesis de NO conduce a una hiperactivación aberrante y constitutiva de las HDAC. Esta hiperactivación reduce la expresión de factores de regeneración muscular y altera el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria, llevando a un estado crónico de inflamación que contribuye a la patología. Además, de manera patológica, las FAP se detienen en la fase producción de tejido conectivo y se convierten en **fibroblastos (tejido fibrótico)** y **células grasas** en lugar de ayudar a las células satélite a diferenciarse y reparar el músculo (**Figura 1**), lo que, unido a la necrosis muscular y al infiltrado inflamatorio, darán lugar a la sintomatología (Aartsma-Rus, 2025).

La DMD está presente desde el nacimiento, manifestándose los primeros datos de debilidad muscular en torno al segundo y tercer año de vida (la mayoría de los casos se diagnostican entre los 3 y los 5 años). Habitualmente, la marcha comienza más tardíamente que en un niño sano, con dificultad posterior para la carrera y el salto.

Al principio la falta de fuerza es más evidente en los músculos proximales frente a los distales, antes en miembros inferiores que en superiores. De forma progresiva, el enfermo tiene dificultad para subir escalones y para levantarse del suelo, usando sus ma-

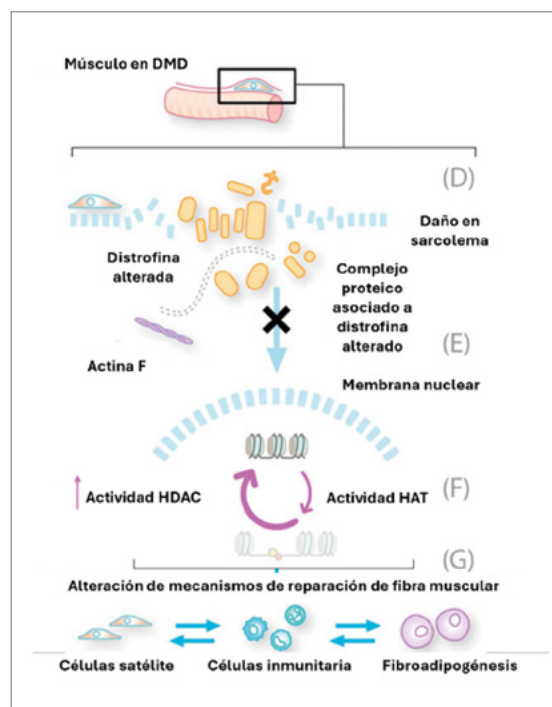
nos como apoyo para ello (maniobra de Gowers). En torno a los 6 años se suele producir un acortamiento del tendón de Aquiles, con una **marcha de puntillas**, con pseudohipertrofia de la musculatura gemelar y una **postura lordótica**. Durante la evolución se van sumando limitaciones funcionales y caídas, siendo necesario el uso de muletas y, finalmente, de sillas de ruedas.

La debilidad de la musculatura, junto con la deformidad torácica por escoliosis, condicionan la dificultad respiratoria que lleva finalmente a la necesidad de ventilación asistida, predisponiendo a infecciones pulmonares graves y siendo la neumonía aspirativa una de las principales causas de muerte junto con dilatación gástrica aguda.

Por último, es muy frecuente la presencia de miocardiopatía dilatada primaria y eventos arrítmicos, aunque la sintomatología es escasa y en etapas avanzadas de la enfermedad. La evolución de la enfermedad suele ser rápida y degenerativa; sin embargo, los tratamientos que disponibles y la presencia de mejores condiciones de fisioterapia y rehabilitación están aumentando la supervivencia **más allá de la tercera década**.

El diagnóstico debe ser lo más precoz posible, con el objetivo de un inicio temprano de las intervenciones sobre el paciente. El enfoque inicial es clínico, pudiéndose apoyar en algún hallazgo de laboratorio. Es típico de la DMD la elevación de la creatinfosfocinasa (CK, una enzima que se encuentra en el tejido muscular y que se eleva en

Figura 1. Músculo DMD en ausencia de distrofina y con el DAPC alterado. Adaptada de (Aartsma-Rus, 2025).
DAPC: complejo proteico asociado a distrofina; DMD: distrofia muscular de Duchenne; HAT: histona acetil transferasa; HDAC: histona desacetilasa.



sangre como consecuencia del daño muscular) y la elevación de transaminasas¹. Tras esta sospecha se recomienda hacer un estudio genético para establecer el diagnóstico.

Aunque el estudio histopatológico tiene un segundo plano, la anatomía patológica podría reflejar en microscopía óptica un patrón distrófico con desestructuración de la arquitectura fascicular del músculo, necrosis, incremento del tejido conectivo y sustitución del tejido muscular por tejido adiposos. Mediante inmunohistoquímica o inmunofluorescencia se puede comprobar la deficiencia de distrofina (Leiva-Cepas et al., 2021).

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la DMD, y el manejo terapéutico es fundamentalmente sintomático y multidisciplinar, y tiene como objetivo mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes,

1 Estas concentraciones pueden estar elevadas ante la aparición de los primeros síntomas, alcanzando entre 10 y 100 veces su valor normal para, posteriormente, reducirse de forma progresiva según avanza la enfermedad (debido al reemplazo muscular por grasa y fibrosis en las etapas más avanzadas).

retrasar y tratar las complicaciones y prolongar la supervivencia. Este tratamiento actualmente incluye la **administración de corticoides** y un adecuado manejo y seguimiento respiratorio, cardíaco, nutricional, fisioterapéutico y ortopédico (Nascimento *et al.*, 2019).

El empleo de deflazacort y prednisona/prednisolona ha demostrado efectos beneficiosos a largo plazo sobre la función motora (con mantenimiento de la capacidad ambulatoria de 2 a 5 años más que sin tratamiento), cardíaca (diferencias de hasta 40 puntos porcentuales en el porcentaje de pacientes que se mantuvieron libres de disfunción ventricular entre los 7 y los 12 años, tras 5 años de tratamiento, respecto a los pacientes sin tratar) y respiratoria (Moxley *et al.*, 2010).

Los 3 regímenes de uso más común son 0,75 mg/kg/día de prednisona, 0,9 mg/kg/día de deflazacort y 0,75 mg/kg/día de prednisona en días alternos o por ciclos de 10 días (10 días de tratamiento con los próximos 10 días de descanso).

En relación con la eficacia de los distintos regímenes, son especialmente ilustrativos los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de

grupos paralelos en el que 196 niños de 4-7 años con DMD que no habían recibido previamente corticoides fueron aleatorizados a los tres regímenes mencionados previamente. Después de tres años de tratamiento, las pautas diarias de prednisona y deflazacort mostraron mayor eficacia frente al uso intermitente de prednisona. Las diferencias entre los grupos se atribuyeron principalmente a la reducción del tiempo para incorporarse desde el suelo, una de las variables principales del objetivo compuesto de función muscular, pulmonar y satisfacción con el tratamiento (0,06 segundos de diferencia en la mejora de prednisona diaria y de deflazacort diario respecto a prednisona intermitente) (Guglieri *et al.*, 2021).

También existe un metaanálisis de 2 ensayos clínicos para los que los grupos control eran pacientes con DMD entre 7 y 16 años tratados con deflazacort o prednisona/prednisolona a dosis estables durante 48 semanas. El análisis se hizo respecto a estos dos brazos control (N = 231). En los resultados publicados los pacientes tratados con deflazacort experimentaron de media 28,3 metros menos de deterioro en la prueba de la distancia caminando en 6 minutos ($IC_{95\%}$: 5,7-50,9) y de 2,3 segundos menos en la prueba

de la subida de cuatro escalones (del inglés, 4 SC) ($IC_{95\%}$: 0,5-4,1) (McDonald *et al.*, 2019). Estos resultados muestran un modesto pero significativo beneficio a favor de deflazacort.

A pesar de estos beneficios, es bien conocido que el tratamiento a largo plazo lleva asociados numerosos efectos secundarios, como el aumento de peso, retraso en el crecimiento, cambios cushingoides, hirsutismo, síntomas gastrointestinales, cataratas y osteoporosis.

Recientemente, la EMA ha autorizado vamorolona, un corticoide modificado que reduce la inflamación y la producción de citocinas con un perfil de seguridad más favorable que los tradicionales (sobre todo en cuanto a daño óseo y deterioro del crecimiento), no obstante, a fecha de redacción de este informe, vamorolona no se encuentra comercializado en España.

Teniendo en cuenta la modestia de los resultados con la terapia convencional y el perfil de seguridad de estas alternativas, se hacen necesarias nuevas opciones destinadas específicamente a modificar la evolución de la enfermedad que actúen en cierta medida sobre la etiopatogenia específica de la patología.

Acción y mecanismo

Givinostat es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) de clase I y II que modula la actividad no controlada de la HDAC en los músculos distróficos, lo que contribuye a la afección de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).

En la DMD, la pérdida de distrofina y el desmontaje de la DAPC de la que forma parte provocan en última instancia una hiperactivación aberrante y constitutiva de las HDAC. Esta hiperactivación **reduce la expresión de factores de regeneración muscular** y altera el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria,

llevando a un estado crónico de inflamación, la reducción de la reparación fisiológica del músculo y a la proliferación de fibroblastos (tejido fibrótico) y células grasas, lo que, unido a la necrosis muscular y al infiltrado inflamatorio, darán lugar a la sintomatología.

Se ha demostrado que la inhibición de la HDAC por parte de givinostat reduce el daño en las fibras musculares, la inflamación muscular crónica, la fibrosis y los depósitos grasos y promueve la biogénesis mitocondrial. El mecanismo de acción de givinostat es independiente de la mutación ge-

nética subyacente de la distrofina que causa la enfermedad.

Modelos experimentales han demostrado la inhibición por givinostat de las HDAC clase I, IIa y IIb, con valores de CI_{50} que oscilan entre los 8,6 – 120 nM para las HDAC I y IIb y una menor inhibición (330–560 nM) para las IIa. Además, en preparaciones celulares *in vitro* han demostrado una reducción de la producción de distintas citocinas proinflamatorias superior a dexametasona en estimulación celular por lipopolisacárido bacterianos, lo que se confirmó con la reducción de TNF- α en ratones. En fibroblastos derivados

de una biopsia muscular a pacientes con DMD, demostró la reducción de expresión de genes profibróticos y el incremento de la expresión de genes antifibróticos (EMA, 2025).

Con base en este mecanismo de acción, el medicamento, designado como **huérfano** y de **administración** por vía oral 2 veces al día, ha obtenido la autorización de comercializa-

ción condicional para el tratamiento de la DMD en pacientes ambulatorios a partir de 6 años y con tratamiento concomitante de corticosteroides (AEMPS, 2025).

Aspectos moleculares

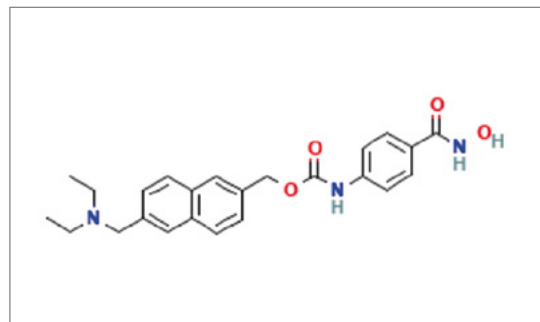
Desde el punto de vista de su estructura química, givinostat (**Figura 2**) es el clorhidrato de 6-(dietilaminometil) naftalen-2-il-metil[4(hidroxicarmaboil) fenil] carbamato monohidratado. Se corresponde con la fórmula molecular $C_{24}H_{27}N_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$, y cuenta con una masa molecular de 475,98 g/mol.

La sustancia activa se presenta en estado puro como un polvo no higroscópico de color blanquecino soluble en dimetilsulfóxido y 1,3-propanediol. Es ligeramente soluble en agua y su solubilidad depende del contraión y

del pH de la solución. Tiene baja solubilidad a pH 1 y 6,8 (< 1 mg/ml), mientras que su solubilidad aumenta a pH 4,5 (~5 mg/ml). Se ha observado polimorfismo en el principio activo (EMA, 2025).

Tiene baja solubilidad a pH 1 y La base es prácticamente insoluble en agua, mientras que la sal cuenta con una solubilidad acuosa inicial superior a 60 mg/ml a 25 °C, seguida por un descenso en la solubilidad tras 30-45 minutos, junto

Figura 2. Estructura química de givinostat.



con la formación de la sal monohidrócloruro en la fase sólida. Se ha observado polimorfismo en el principio activo.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de givinostat administrado por vía oral dos veces al día se han evaluado en el estudio EPIDYS, un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes ambulatorios > 6 años con DMD (Mercuri *et al.*, 2024).

Los criterios de inclusión consistían en tener capacidad de ambulación, sexo masculino, tener al menos 6 años y un diagnóstico genéticamente confirmado de DMD, conseguir completar dos pruebas de la 4 SC con una media de 8 segundos o menos, presentar un tiempo para incorporarse desde el

suelo de al menos 3 segundos, pero de menos de 10, así como haber recibido corticoides sistémicos por un periodo de al menos 6 meses.

Los principales criterios de exclusión recogían cualquier cirugía o cambio de medicación en los 3 meses previos que pudieran afectar a la función muscular, o una pérdida de flexión de tobillo de 30° o más.

El desarrollo del estudio incluyó un periodo de selección de hasta 4 semanas y el periodo de tratamiento de 18 meses de duración. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir givinostat

o placebo, estratificados según el tipo (deflazacort u otros) y el régimen de administración (diario o intermitente) del tratamiento concomitante con corticoides, que mantuvieron en el desarrollo del estudio.

El objetivo primario del estudio fue comparar la eficacia de givinostat frente a placebo en la progresión de la enfermedad, medida como el cambio en los resultados de la evaluación del tiempo necesario para realizar la prueba de 4 SC desde basal hasta la semana 72. Los objetivos secundarios incluyeron la puntuación total en la North Star Ambulatory Assessment (NSAA²)

2 La escala NSAA es una escala funcional diseñada para evaluar la capacidad motora en niños ambulatorios con DMD. Consta de 17 ítems que van desde estar de pie hasta correr, y evalúan la capacidad funcional de actos habituales motores (como levantarse del suelo, pasar de estar tumbado a sentado, caminar) que se van deteriorando con la progresión de la enfermedad. Cada ítem se puntúa como 0, 1 y 2, siendo 2 la capacidad de realizar la tarea sin ayuda y 0 la incapacidad para realizarla de forma independiente. La puntuación más alta (34) indica la máxima capacidad funcional.

en la semana 72, así como la pérdida acumulativa de función.

La población *por intención de tratar* (del inglés, ITT) incluyó a 179 pacientes aleatorizados a recibir givinostat (n = 118) o placebo (n = 61), sin embargo, el análisis de la eficacia se llevó a cabo sobre un subgrupo de pacientes (grupo A o población diana) preespecificado en el reclutamiento cuya fracción grasa del músculo vasto lateral³ era entre un 5 y un 30 %, con el objetivo de incluir pacientes con riesgo limitado de pérdida brusca de la deambulación y con potencial de progresión funcional medible durante el estudio (n = 120; givinostat = 81, placebo = 39).

La mayoría de los sujetos en el grupo A eran de raza blanca, con una media de edad de 9,67 años. El 77,1 % de los pacientes presentaban un tratamiento previo con deflazacort en el grupo de tratamiento frente a un 73,8 % en el grupo placebo. La media basal del 4 SC fue de 3,39 en el grupo de tratamiento y de 3,48 en el grupo placebo, y la media de la puntuación NSAA de 24,44 en vs. 24,67.

El análisis primario preespecificado empleó valores transformados logarítmicamente, en los que se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de givinostat frente a placebo. Así, el aumento -empeoramiento- desde valor basal en el tiempo de 4 SC a los 18 meses fue, según la media de mínimos cuadrados, de 1,27 segundos (s) para el grupo de givinostat vs. 1,48 en el grupo placebo. La razón de medias geométricas de mínimos cuadrados fue de 0,86 (IC_{95 %}: 0,75-0,99), lo que corresponde a un menor aumento del tiempo para completar la prueba en el grupo tratado con givinostat en comparación con placebo (específicamente, esta ratio representa un 14 % menos de incremento en el tiempo de 4 SC en el mes 18 para givinostat).

En un análisis complementario utilizando datos no transformados para

esta misma variable, los resultados fueron de +1,25 s en el grupo de givinostat y de +3,03 s en el grupo placebo, con una diferencia de mínimos cuadrados de -1,78 a favor de givinostat (IC_{95 %}: -3,46 a -0,01; p = 0,037). El mayor deterioro observado en el grupo placebo fue evidente a partir de la semana 48 del estudio.

Los criterios de valoración secundarios clave, después del ajuste por multiplicidad mediante el procedimiento de Hochberg, **no mostraron diferencias estadísticamente significativas** entre los grupos de tratamiento.

No obstante, se observaron diferencias nominalmente significativas a favor de givinostat en algunas variables secundarias. La disminución de la puntuación total de la NSAA desde el inicio parece ser menor (es decir, menor descenso) con givinostat que con placebo tras 72 semanas (diferencia de la media de mínimos cuadrados de 1,91 a favor de givinostat (IC_{95 %}: 0,29-3,53; p = 0,0209), no obstante, esta diferencia es inferior a la que se consideraba clínicamente relevante (2,32). La pérdida funcional acumulada evaluada mediante la NSAA⁴ también pareció ser menor con givinostat que con placebo (2,14 elementos menos fallidos a favor de givinostat lo largo de 72 semanas (3,42 frente a 5,56), ratio 0,61 (IC_{95 %}: 0,41-0,93) en comparación con placebo.

También están disponibles los resultados intermedios de un ensayo clínico multicéntrico, abierto, de extensión a largo plazo que incluyó a pacientes con DMD previamente tratados o no con givinostat, y comparados con cohortes externas de historia natural de la enfermedad para el análisis de eficacia. En dicho análisis, se incluyó a un total de 194 pacientes con una duración media de la exposición a givinostat de 559,3 días. Las comparaciones post hoc sugerían que, en poblaciones emparejadas, givinostat añadido a los corticoides sistémicos retrasó signifi-

cativamente la pérdida de la capacidad para levantarse del suelo, para completar la prueba de 4 SC y de la capacidad para caminar en medianas de 2,0-3,3 años (todas con p nominal < 0,05).

Los datos de seguridad también provienen fundamentalmente del estudio EPIDYS, aunque también reforzados por un estudio fase 2 y por el estudio de extensión a largo plazo. Así, para el análisis se incluyeron finalmente 222 pacientes que presentaban una mediana de duración de la exposición de 23,67 meses (0,4-102,7).

Al menos un 30,2 % de los pacientes expuestos tuvo que interrumpir el tratamiento, siendo la razón más frecuente para la primera interrupción el aumento de triglicéridos en sangre.

En el ensayo pivotal, la aparición de eventos adversos (EA) fue frecuente en ambos grupos de tratamiento (95 % en el grupo de givinostat y 93 % para el grupo placebo), todos de intensidad leve o moderada. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes para ambos grupos (6,8 % vs. 3,3 %) y ninguno de ellos se relacionó con el tratamiento. Los más reportados en el grupo de tratamiento fueron diarrea (36 % vs. 18 % en el grupo placebo), vómitos (29 % vs. 13 % en el grupo placebo). Otros eventos adversos comunes fueron nasofaringitis (26 % vs. 31 %), dolor de cabeza (24 % vs. 23 %), aumento de triglicéridos en sangre o hipertrigliceridemia (23 % vs. 7 %) y reducción del recuento plaquetario o trombocitopenia (32 % vs. 0 %).

Sobre el total de la población expuesta (N = 222), los EA relacionados con el tratamiento que fueron más frecuentes en el grupo de givinostat que en placebo incluyeron diarrea (27,5 %), vómitos (28,8 %), dolor abdominal (15,3 %), disminución del recuento plaquetario (22,5 %), trombocitopenia (17,6 %) y aumento de los niveles de triglicéridos en sangre (15,3 %).

3 El vasto lateral, también conocido como vasto externo, es un músculo ubicado en la parte anterolateral del muslo. Es uno de los cuatro músculos que componen el cuádriceps femoral y es el más grande de ellos.

4 La pérdida funcional acumulada evaluada mediante la NSAA se definió como la transición persistente de una puntuación de 2 o 1 a 0 en los ítems de la escala.

Aspectos innovadores

Givinostat es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) de clase I y II que modula la actividad no controlada de esta enzima en los músculos distróficos. En la DMD, como consecuencia de la ausencia de distrofina, se produce una hiperactivación aberrante y constitutiva de las HDAC, lo que reduce la expresión de factores de regeneración muscular, altera el equilibrio de la respuesta inflamatoria llevando a un estado crónico de inflamación, y promueve la proliferación de fibroblastos (tejido fibrótico) y células grasas, lo que, unido a la necrosis muscular y al infiltrado inflamatorio, darán lugar a la sintomatología de la distrofia.

Se ha demostrado que la inhibición de la HDAC por parte de givinostat reduce el daño en las fibras musculares, la inflamación muscular crónica, la fibrosis y los depósitos grasos y promueve la biogénesis mitocondrial. El mecanismo de acción de givinostat es independiente de la mutación genética subyacente de la distrofina que causa la enfermedad. Con base en este mecanismo de acción, el medicamento, designado como **huérfano y de administración** por vía oral 2 veces al día, ha obtenido la autorización de comercialización condicional para el tratamiento de la DMD en pacientes ambulatorios a partir de 6 años y con tratamiento concomitante de corticosteroides.

La eficacia y la seguridad clínicas de givinostat se han evaluado en el estudio EPIDYS, un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes ambulatorios > 6 años con DMD confirmado. En el análisis de la eficacia (n = 120) tras 18 meses, givinostat demostró un 14 % menos (razón de medias geométricas de mínimos cuadrados de 0,86) de incremento en el tiempo de la prueba 4 SC (variable principal de eficacia que refleja la progresión de la enfermedad) respecto a placebo.

Los criterios de valoración secundarios clave, después del ajuste por multipli-

cidad mediante el procedimiento de Hochberg, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. No obstante, se observaron diferencias nominalmente significativas a favor de givinostat en la disminución de la puntuación total de la escala funcional motora NSAA desde el inicio, que fue menor respecto a placebo tras 72 semanas (diferencia de la media de mínimos cuadrados de 1,91 a favor de givinostat).

También están disponibles los resultados intermedios de un ensayo clínico multicéntrico, abierto, de extensión a largo plazo que incluyó a pacientes con DMD en tratamiento con givinostat que se compararon con cohortes externas de historia natural de la enfermedad para el análisis de eficacia. Las comparaciones *post hoc* sugerían que, en poblaciones emparejadas, givinostat añadido a los corticoides sistémicos retrasó significativamente la pérdida de la capacidad para levantarse del suelo, para completar la prueba de 4 SC y de la capacidad para caminar en medianas de 2,0-3,3 años (todas con p nominal < 0,05).

Desde el punto de vista de la seguridad, en el ensayo pivotal EPIDYS la notificación de EA fue similar en ambos grupos (95 % con givinostat y 93 % con placebo), con un perfil diferencial principalmente a expensas de trastornos gastrointestinales –los más reportados en el grupo de tratamiento fueron diarrea (36 % vs. 18 % en placebo) y vómitos (29 % vs. 13 %)– y de los EA de especial interés como la trombocitopenia/disminución del recuento plaquetario (32 % vs. 0 %) y la hipertrigliceridemia/aumento de triglicéridos (23 % vs. 7 %), generalmente manejables mediante monitorización y ajustes posológicos.

El tamaño de la muestra de la población diana se considera adecuado en el contexto de una patología rara y la duración del tratamiento apropiada para mostrar los posibles efectos en una terapia modificadora de la enfermedad.

Sin embargo, existen fuertes limitaciones metodológicas en el desarrollo clínico que dificultan la interpretación de los valores de eficacia. La dependencia del análisis primario de una transformación logarítmica dificulta cuantificar directamente la magnitud del beneficio clínico, y los análisis de sensibilidad empleados más conservadores, muestran que la significación estadística del efecto no se mantiene de forma consistente. Los análisis complementarios realizados en escala no transformada mostraron resultados concordantes en términos de dirección del efecto y magnitud absoluta, con una separación entre grupos observable a partir de la semana 48 del estudio, pero no constituyen el análisis confirmatorio preespecificado del estudio.

Además, los resultados de las variables secundarias no obtuvieron significación estadística tras el control de multiplicidad (aunque fueron nominalmente superiores), y la evidencia de los datos del periodo de extensión, aunque favorables, se consideran exploratorios de apoyo.

El conjunto de resultados ha permitido la obtención de una autorización de comercialización de carácter condicional, mostrando un efecto beneficioso sobre la progresión funcional de la DMD pero con incertidumbres en relación con la robustez estadística del efecto y de la confirmación del impacto modificador de la enfermedad a largo plazo.

La DMD es una enfermedad rara neuromuscular progresiva pediátrica grave y en última instancia letal (la esperanza de vida no se extiende más allá de la tercera década incluso con el tratamiento disponible). Actualmente, no se dispone en la UE de tratamientos autorizados modificadores de la progresión de la DMD o curativos. El manejo terapéutico consiste en un abordaje multidisciplinar de soporte y el uso de glucocorticoides sistémicos, como prednisona o deflazacort, que suponen el estándar de tratamiento. Los estudios

sobre el uso *off label* de estos fármacos han demostrado efectos beneficiosos a largo plazo sobre la función motora (con mantenimiento de la capacidad ambulatoria de 2 a 5 años más que sin tratamiento), cardíaca y respiratoria. No obstante, una proporción relevante de pacientes no tolera el tratamiento crónico con corticoides, debido a la aparición de efectos adversos dosis-dependientes y acumulativos.

Con el fin de minimizar estos eventos adversos, se ha desarrollado y autorizado recientemente por la EMA vamorolona, un corticoide modificado con un

perfil de seguridad potencialmente más favorable que, a fecha de comercialización de este informe no se encuentra comercializado en España.

Habida cuenta de que la indicación de givinostat es como terapia adicional al tratamiento de base con corticoides y, teniendo en cuenta que vamorolona se situaría como alternativa a estos –y que aún no está comercializado en España–, este fármaco se sitúa como el primero autorizado específicamente para el tratamiento de la DMD, con un

mecanismo de acción novedoso que se dirige a alteraciones que subyacen a la etiopatogenia de la enfermedad. Supone una opción terapéutica adicional que, aunque con incertidumbres, ha demostrado efectos favorables sobre la progresión funcional de los pacientes con DMD, a falta de confirmación a largo plazo de su impacto modificador y sin que esto suponga un cambio sustancial en la terapéutica actual.

Tu seguridad, nuestra prioridad. Ante una agresión, no te calles.

#StopAgresiones

Notifícala
a través del
Observatorio
de **Agresiones**
a **Farmacéuticos**

La herramienta de la Organización Farmacéutica Colegial para **registrar, visibilizar y erradicar la violencia contra nuestra profesión.**

Observatorio
de Agresiones a Farmacéuticos

Accede al
formulario
y registra
tu agresión



www.farmacuticos.com



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España



Valoración

Givinostat

▼ DUVYZAT® (Italfarmaco S.P.A.)

Grupo Terapéutico (ATC): M09AX14. OTROS FÁRMACOS PARA DESÓRDENES DEL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO.

Indicaciones autorizadas: : tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes ambulatorios a partir de 6 años de edad y con tratamiento concomitante de corticosteroides.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

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. *Front Cell Dev Biol.* 2025; 12: 1514898. DOI: [10.3389/fcell.2024.1514898](https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1514898).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Duvyzat® (givinostat). 2025. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1251930001/FT_1251930001.html.

Duan D, Goemans N, Takeda S et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 13. DOI: [10.1038/s41572-021-00248-3](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3).

European Medicines Agency (EMA). Duvyzat®. European Public Assessment Report (EPAR). 2025. EMA/CHMP/176222/2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf

Guglieri M, Bushby K, McDermott et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327(15): 1456-68. DOI: [10.1001/jama.2022.4315](https://doi.org/10.1001/jama.2022.4315).

Leiva-Cepas F, Montaña A, López-López I. Puesta al día en distrofia muscular de Duchenne. *Medicina de Familia. SEMERGEN.* 2021; 47: 472-81. DOI: [10.1016/j.semerg.2021.06.008](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.06.008).

McDonald C, Guglieri M, Vučinić D et al. Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025; 12(11): 2335-48. DOI: [10.1002/acn3.70165](https://doi.org/10.1002/acn3.70165).

Mercuri E, Vilchez J, Boespflug-Tanguy O et al. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2024; 23(4): 393-403. DOI: [10.1016/S1474-4422\(24\)00036-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00036-X). Errata en: *Lancet Neurol.* 2024 Jun; 23(6): e10. DOI: [10.1016/S1474-4422\(24\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00172-8). Errata en: *Lancet Neurol.* 2024; 23(8): e12. DOI: [10.1016/S1474-4422\(24\)00257-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00257-6)

Moxley RT 3rd, Pandya S, Ciafaloni E et al. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. *J Child Neurol.* 2010; 25(9): 1116-29. DOI: [10.1177/0883073810371004](https://doi.org/10.1177/0883073810371004).

Nascimento A, Medina J, Camacho A et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia (Engl Ed).* 2019; 34(7): 469-81. English, Spanish. DOI: [10.1016/j.nrl.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.01.001).

Szabo S, Sathany R, Deighton A et al. The clinical course of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid treatment era: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 237. DOI: [10.1186/s13023-021-01862-w](https://doi.org/10.1186/s13023-021-01862-w).