

**Evaluación de efectividad y seguridad de  
ataluren en el tratamiento de pacientes  
con Distrofia Muscular de Duchenne  
debido a una mutación sin sentido, que  
conserven la capacidad de deambulación**

**Versión 1**

**Junio 2023**

**Evaluación de efectividad y seguridad de ataluren en el tratamiento de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido, que conserven la capacidad de deambulaci3n**

## **Autores**

### **Metod3logos**

Jahir Alexander Soto Mora. FT, MSc en epidemiolog3a. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia-NeuroEconomix.

Lina Mar3a G3mez Espitia. MD, especialista en Epidemiolog3a, MSc Epidemiolog3a. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Lina Mar3a Rinc3n. Flga, MSc(c) Epidemiolog3a Cl3nica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Jimena Garc3a. QF, MSc en Epidemiolog3a. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Karime Osorio Arango. BG. Especialista en Epidemiolog3a, MSc Salud Publica

Pieralessandro Lasalvia.MD, PhD(c) en Epidemiolog3a Cl3nica. Director T3cnico – NeuroEconomix.

Camilo Casta3eda-Cardona. MD. Neur3logo. Director de proyectos – NeuroEconomix.

Diego Rosselli. MD. Neur3logo. Director general – NeuroEconomix.

### **Expertos tem3ticos**

Edicson Ruiz, M3dico, Especialista en Fisiatr3a.

Dionis Magnary Vallejo Mesa, M3dico, Especialista en Neurolog3a

### **Expertos metod3logos**

Fernando Suarez Obando, M3dico, Especialista en Gen3tica Cl3nica, Especialista en Bio3tica cl3nica, Magister en Epidemiolog3a Cl3nica.

Marcela G3lvez, M3dico, MSc en Epidemiolog3a Gen3tica, Magister en Epidemiolog3a Cl3nica.

### **Experto en la tecnolog3a**

David G3ngora Leal, Qu3mico farmac3utico, MSc en gesti3n Sanitaria, MSc en Econom3a de la salud.

### **Pacientes y/o representantes**

Paciente de sexo masculino, edad 22 a3os, diagnosticado con la condici3n de inter3s, actualmente bajo tratamiento con ataluren. Durante la sesi3n lo acompa3o su cuidador.

### **Entidad que solicita la evaluaci3n**

Esta evaluaci3n de efectividad cl3nica y seguridad se realizar3 por solicitud de PTC Bio, Colombia.

**Evaluación de efectividad y seguridad de ataluren en el tratamiento de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido, que conserven la capacidad de deambulación**

### **Fuentes de financiación**

PTC Bio, Colombia

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de efectividad y seguridad.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del presente protocolo se realizó de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

### **Correspondencia**

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

**NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403**

**<http://www.neuroeconomix.com/> - [jsoto@neuroeconomix.com](mailto:jsoto@neuroeconomix.com) o [lgomez@euroeconomix.com](mailto:lgomez@euroeconomix.com)**

## 1. Objetivo y alcance de la evaluaci3n

### 1.1. Objetivo

Determinar la efectividad cl3nica y seguridad de ataluren en el tratamiento de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutaci3n sin sentido, que conserven la capacidad de deambulaci3n, de acuerdo con las recomendaciones definidas en el manual metodol3gico del IETS (1).

### 1.2. Alcance

En esta evaluaci3n de tecnolog3a se contrastar3n los beneficios cl3nicos (efectividad cl3nica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de ataluren en el tratamiento de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutaci3n sin sentido, que conserven la capacidad de deambulaci3n, frente a su(s) comparador(es).

Este documento permitir3 conocer la informaci3n cient3fica disponible sobre el objetivo planteado, y ser3 relevante para la toma de decisiones en salud basada en la mejor evidencia disponible.

## 2. Pregunta de evaluaci3n

La presente evaluaci3n se desarrollar3 con base en los lineamientos establecidos en el *Manual metodol3gico para la elaboraci3n de evaluaciones de efectividad cl3nica y seguridad y validez diagn3stica de tecnolog3as en salud* del IETS(1), y estar3 enmarcada en la siguiente pregunta de investigaci3n:

*En pacientes ambulatorios a partir de 2 o m3s a3os de edad, con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutaci3n sin sentido, ¿Cu3l es la efectividad cl3nica y la seguridad de ataluren m3s el est3ndar de atenci3n comparado con el est3ndar de atenci3n con o sin placebo, en t3rminos de perdida de la deambulaci3n, funci3n motora/f3sica, resultados informados por los pacientes, cuidadores o tratantes, funci3n cardiopulmonar, eventos adversos de cualquier grado, eventos adversos serios, y discontinuaci3n del tratamiento debido a un evento adverso?*

Para formular la pregunta de evaluaci3n, el grupo desarrollarlo sigui3 diferentes pasos:

- Se identificaron posibles comparadores mediante la revisi3n de grupos farmacol3gicos, de acuerdo con la informaci3n del centro colaborador de la OMS

para la metodolog3a de estad3sticas de medicamentos, a trav3s de la p3gina [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).

- Se consultaron los registros sanitarios vigentes y en tr3mite de renovaci3n de la p3gina del INVIMA para las tecnolog3as e indicaci3n de inter3s.
- Delimitaci3n de la poblaci3n, los comparadores y los desenlaces a trav3s de la revisi3n de recomendaciones de gu3as de pr3ctica cl3nica y evaluaci3n de tecnolog3as en salud, en las siguientes fuentes:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
  - American College of Physicians (ACP)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
  - Guidelines International Network (GIN)
  - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
  - Organizaci3n Mundial de la Salud (OMS)
  - Ministerio de Salud y Protecci3n Social - IETS
  - Gu3aSalud
  - Centro Nacional de Excelencia Tecnol3gica en Salud
  - Orphanet
  - Uptodate

Adem3s, se complement3 la consulta con una b3squeda dirigida de revisiones sistem3ticas, revisiones narrativas y estudios primarios. Se revis3 la bater3a de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.

Los documentos principales consultados para la definici3n de los componentes de la pregunta de investigaci3n, se presentan a continuaci3n:

- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* marzo de 2018;17(3):251-67 (1).
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* abril de 2018;17(4):347-61 (2).
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* mayo de 2018;17(5):445-55 (3).

## Evaluación de efectividad y seguridad de ataluren en el tratamiento de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido, que conserven la capacidad de deambulaci3n

- Mart3nuez-Esteban PC, Guill3n-Pinto D, Duran Padr3s AA, Koc-Gonzales D, Flores-Bravo J, M3ndez-D3valos C, et al. Gu3a de pr3ctica cl3nica para el diagn3stico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Sociedad Peruana de Neurolog3a. Versi3n Corta. Acta M3dica Peruana. abril de 2022;39(2):205-15 (4).
- Araujo AP de QC, Saute JAM, Fortes CPDD, França Jr MC, Pereira JA, Albuquerque MAV de, et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. Arq Neuropsiquiatr. 14 de marzo de 2023;81(1):81-94 (5).
- Yao S, Chen Z, Yu Y, Zhang N, Jiang H, Zhang G, et al. Current Pharmacological Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy. Front Cell Dev Biol. 2021; 9:689533 (6).
- Rivas MM, Leones SMC, Ospina ER, Ruiz DMC, Echeverri RC, Arango MEM, et al. Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. Pediatr3a. 2019;52(3):75-84. (7)
- NICE. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene [Internet]. NICE; 2023 [citado 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst22> (8).
- European Medicines Agency (EMA). ANEXO I FICHA T3CNICA O RESUMEN DE LAS CARACTER3STICAS DEL PRODUCTO: Ataluren. 2023 (9).

### Selecci3n del comparador

Espec3ficamente para la identificaci3n y selecci3n del comparador(es) se consultaron las siguientes fuentes:

- Identificaci3n de los posibles comparadores mediante la revisi3n de grupos farmacol3gicos (clasificaci3n ATC), con base en la informaci3n del Centro Colaborador de la OMS para la metodolog3a de estad3sticas de medicamentos ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)).
- Se consult3 los registros sanitarios vigentes y en tr3mite de renovaci3n de la p3gina del INVIMA para las tecnolog3as e indicaci3n de inter3s.
- Se revis3 las recomendaciones de gu3as de pr3ctica cl3nica actuales sobre la condici3n de inter3s (Fuentes de consulta mencionadas anteriormente).
- Se realiz3 la consulta de revisiones Cochrane, estudios primarios y la base de datos UpToDate.

Una vez se tuvo un conjunto de posibles comparadores, se verific3 que cumplieran con las siguientes condiciones, de acuerdo con el manual del IETS (10) :

## Evaluación de efectividad y seguridad de ataluren en el tratamiento de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido, que conserven la capacidad de deambulaci3n

- Es la terapia est3ndar o la(s) tecnolog3a(s) m3s utilizada(s) en la pr3ctica cl3nica o es la tecnolog3a alternativa m3s relevante en t3rminos de efectividad y seguridad o de exactitud diagn3stica en caso de las intervenciones de pruebas diagn3sticas.
- Es actualmente aceptada en el 3mbito cl3nico.
- Tiene la misma indicaci3n que la intervenci3n de inter3s.
- Tener autorizaci3n de la autoridad competente o registro sanitario.

La pregunta preliminar fue desarrollada por cuatro metod3logos expertos en evaluaci3n y s3ntesis de la evidencia cient3fica. Posteriormente, fue validada y refinada por un m3dico especialista en gen3tica cl3nica, especialista en bio3tica cl3nica y magister en epidemiolog3a, un m3dico magister en epidemiologia cl3nica y gen3tica, un m3dico especialista en fisiatr3a, un m3dico especialista en neurolog3a y un qu3mico farmac3utico magister en gesti3n sanitaria. As3 mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relaci3n con los desenlaces de inter3s.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigaci3n desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT "Poblaci3n, Intervenci3n, Comparaci3n, Desenlaces (del ingl3s *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigaci3n.

Tabla 1 Pregunta de evaluaci3n en estructura PICOT

<p><b>Poblaci3n</b></p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes ambulatorios a partir de dos a3os de edad, con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutaci3n sin sentido.</li> </ul>
<p><b>Intervenci3n</b></p> <p>La tecnolog3a en salud de inter3s</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataluren (40 mg/kg/d3a) + el est3ndar de atenci3n</li> </ul>
<p><b>Comparaci3n</b></p> <p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condici3n de salud, que son comparables con la tecnolog3a de inter3s, o aquellas estrategias metodol3gicas empleadas como grupo de control</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Est3ndar de atenci3n con o sin placebo.</li> </ul>
<p><b>Desenlaces (del ingl3s <i>outcomes</i>)</b></p> <p>Los componentes del estado cl3nico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnolog3as (incluyendo los efectos ben3ficos y da3inos)</p>	<p><b>Efectividad cl3nica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdida de la deambulaci3n</li> <li>• Funci3n motora/f3sica</li> <li>• Resultados informados por los pacientes, cuidadores o tratantes</li> <li>• Funci3n cardiopulmonar</li> </ul>

	<p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Descontinuación debido a un evento adverso</li> <li>● Eventos adversos serios</li> <li>● Eventos adversos (de cualquier grado)</li> </ul>
<p><b>Subgrupos de interés</b></p>	<p>Si se encuentran datos disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Edad</li> <li>● Valor inicial de la 6MWD</li> </ul>
<p><b>Tipo de estudio</b></p> <p>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (overviews, umbrella o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.</p>
<p><b>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ninguna</li> </ul>	

En relación con el tiempo de medición de los desenlaces, no se estableció un punto de corte para estos, con el objetivo de incluir todos los desenlaces independientemente de su tiempo de medición. Sin embargo, el tiempo de medición de los desenlaces se tendrá en cuenta en la síntesis de los resultados.

### **3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud**

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de los profesionales clínicos y el paciente respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La clasificación de la importancia de los desenlaces tanto de efectividad como de seguridad fue realizada de manera independiente por los expertos técnicos o metodológicos, profesionales clínicos, un experto en la tecnología y un paciente, utilizando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, m3s no cr3ticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Cr3ticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Para este proceso, se cont3 con un m3dico especialista en gen3tica cl3nica, especialista en bio3tica cl3nica y magister en epidemiolog3a, un m3dico magister en epidemiologia cl3nica y gen3tica, un m3dico especialista en fisiatr3a, un m3dico especialista en neurolog3a, un qu3mico farmac3utico magister en gesti3n sanitaria y un paciente con la condici3n de inter3s.

Con base en la puntuaci3n mediana del grupo, cada desenlace se clasific3 en una de las tres categor3as descritas. Todos los desenlaces fueron definidos en la pregunta fueron clasificados como cr3ticos. La calificaci3n de cada desenlace se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2 Calificaci3n final de la importancia relativa de cada desenlace

Desenlace	Puntuaci3n mediana del grupo	Clasificaci3n
Perdida de la deambulaci3n	9	Cr3tico
Funci3n motora/f3sica	8,5	Cr3tico
Resultados informados por los pacientes, cuidadores o tratantes.	8	Cr3tico
Funci3n cardiopulmonar	9	Cr3tico
Descontinuaci3n debido a un evento adverso	7	Cr3tico
Eventos adversos (de cualquier grado)	8	Cr3tico
Eventos adversos serios	8,5	Cr3tico

La revisi3n considerar3 los desenlaces clasificados como cr3ticos e importantes.

## 4. Criterios de elegibilidad

### 4.1. Criterios de inclusi3n

- Poblaci3n, intervenci3n, comparaci3n, desenlaces, subgrupos de inter3s y tipo de estudio: seg3n la pregunta PICOT previamente descrita.

- Estado, idioma y fecha de publicaci3n de los estudios

Idioma de publicaci3n: ingl3s o espa3ol.

Estado de publicaci3n: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicaci3n:

- Revisiones panor3micas y revisiones sistem3ticas: 3ltimos 5 a3os.

- Estudios primarios: sin restricci3n.

-En caso de identificar revisiones sistem3ticas y que estas requieran de una actualizaci3n, la b3squeda de estudios primarios ser3 actualizada y la inclusi3n de nuevos estudios primarios estar3 restringida a los estudios publicados despu3s de la 3ltima fecha de b3squeda reportada por la revisi3n.

- Formato de publicaci3n: se tendr3n en cuenta estudios disponibles como publicaci3n completa. Los estudios publicados 3nicamente en formato de resumen no son considerados, porque la informaci3n reportada es incompleta para evaluar su calidad metodol3gica. Adem3s, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentaci3n inicial en un evento y la publicaci3n final en un medio impreso.

- Dise3o, calidad metodol3gica y de reporte

Dise3o: se priorizar3 la selecci3n de revisiones sistem3ticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistem3ticas panor3micas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metaan3lisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones m3ltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnolog3as de inter3s. Se tendr3n en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistem3ticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistem3ticas.

Ante la ausencia de revisiones sistem3ticas, se incluir3n estudios primarios que eval3en la dosis aprobada actual de ataluren (40 mg/kg/d3a), aplicando la siguiente jerarqu3a de evidencia:

1. Ensayos cl3nicos controlados aleatorizados

## Evaluación de efectividad y seguridad de ataluren en el tratamiento de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido, que conserven la capacidad de deambulación

2. Estudios analíticos/comparativos
3. En caso que no se encuentren los estudios planteados en los puntos anteriores, se incluirán estudios de un solo brazo o estudios descriptivos.

Se incluirán estudios primarios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Esta jerarquía de evidencia será aplicada para todos los desenlaces definidos en la pregunta de investigación.

Adicionalmente, se tendrá en cuenta la calidad de la evidencia para la elegibilidad de los estudios.

### 4.2. Criterios de exclusión

- Estudios de escalamiento de dosis.
- Estudios en curso con datos preliminares.

## 5. Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación

### 5.1. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (10).

#### 5.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Ovid*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Ovid*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (plataforma *Ovid*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Si se requiere la búsqueda de estudios primarios, se consultará además de las anteriores, en Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma *Ovid*) y Clinical

Trials. En caso de ser necesario, tambi3n debe incluirse la identificaci3n de publicaciones a trav3s del motor de b3squeda Google.

Se dise1a una estrategia de b3squeda gen3rica con base en los t3rminos clave como "Ataluren", "Translarna", "PTC-124", "Duchenne Muscular Dystrophy", "nmDMD", "DMD", "". La estrategia de b3squeda estar3 compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sin3nimos, abreviaturas, acr3nimos, variaciones ortogr3ficas y plurales. La sintaxis se complementar3 con expansi3n de t3rminos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitar3 empleando filtros validados (propios de cada base de datos). Esta estrategia se adaptar3 para las diferentes fuentes de informaci3n.

Se realizar3 adem3s una revisi3n de los reportes sobre vigilancia poscomercializaci3n de la tecnolog3a de inter3s en las siguientes fuentes: European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA), Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA), Agencia Espa1ola de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, Agencia Salud de Canad3 "HC-SC", Agencia Sanitaria de Australia "TGA", Agencia Nacional de seguridad de medicamentos y productos de salud "ANSM" de Francia y bases de datos especializadas como Uptodate y lexicomp.

### **5.1.2. M3todos de b3squeda complementarios**

Adem3s de la b3squeda en las bases de datos mencionadas, se emplear3n m3todos de b3squeda complementarios como:

- Herramienta "Similar articles" de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta "Matrix of Evidence" de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se realizar3 una b3squeda manual "en bola de nieve" mediante la revisi3n del listado de referencias bibliogr3ficas de los estudios seleccionados.
- B3squeda de informaci3n en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos tem3ticos.

### **5.1.3. Actualizaci3n de la b3squeda de estudios primarios para las revisiones sistem3ticas identificadas**

Las RSL seleccionadas ser3n objeto de una actualizaci3n de la b3squeda de estudios primarios. Se realizar3 una b3squeda sistem3tica en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid) y WHO International Clinical Trials Registry Platform, empleando las estrategias de b3squeda dise1adas para la evaluaci3n, y sin restricci3n de idioma. Las revisiones se actualizar3n con estudios publicados entre la fecha de b3squeda de la revisi3n de publicaci3n m3s reciente y la fecha actual al momento de la b3squeda.

## **5.2. Tamizaci3n de referencias y selecci3n de estudios**

La tamizaci3n de referencias basada en t3tulo y resumen, se efectuar3 por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares ser3n resueltos por consenso. Dos revisores realizar3n la selecci3n de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumir3n mediante un diagrama PRISMA (11).

## **5.3. Evaluaci3n de la calidad de los estudios**

La calidad de los estudios seleccionados ser3 evaluada por un experto metod3logo, empleando las siguientes herramientas, de acuerdo con los estudios identificados:

- Revisiones sistem3ticas de literatura: ROBIS (12).
- Revisiones sistem3ticas con ITC (Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis) de ISPOR (13).
- Ensayo controlado aleatorizado: Riesgo de sesgos de Cochrane segunda versi3n (RoB 2) (14).
- Estudios de cohortes y casos y controles JBI (15,16) o New Castle- Ottawa (16).
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I (17).

## **5.4. Extracci3n de datos y s3ntesis de la evidencia**

Las caracter3sticas de los estudios ser3n resumidas a partir de lo reportado en el documento original, empleando formatos estandarizados. Todo el proceso estar3 a cargo de un revisor y un segundo revisor supervisar3 la calidad del proceso, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluaci3n con los resultados presentados en el documento original. Los campos de extracci3n de datos para cada estudio incluir3n:

1. Autor
2. A3o/Pa3s de publicaci3n
3. Caracter3sticas b3sicas del dise3o del estudio
4. Caracter3sticas cl3nicas y sociodemogr3ficas de la poblaci3n
5. Intervenciones y comparadores detallados (dosis, v3a, frecuencia, duraci3n, entre otros)
6. Tama3o de la muestra para cada estudio incluido y para cada grupo de intervenci3n/comparador
7. Duraci3n del seguimiento

8. Resultados de inter3s con su respectiva medida del efecto
9. Fuentes de financiaci3n.

Finalmente, se contemplar3 la posibilidad de llevar a cabo un metan3lisis de novo, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las revisiones seleccionadas, o un metan3lisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervenci3n de inter3s y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador com3n.

La calidad del conjunto de la evidencia ser3 evaluada con el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), para lo cual se incluir3 un perfil de evidencia para las comparaciones y los desenlaces de inter3s (18–22).

## 6. Preguntas de consulta p3blica

¿Existen revisiones sistem3ticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideraci3n especial acerca del uso de las tecnolog3as, que sea relevante para esta evaluaci3n?

**Nota:** la informaci3n suministrada ser3 analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluaci3n

## Referencias

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* marzo de 2018;17(3):251-67.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* abril de 2018;17(4):347-61.
3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* mayo de 2018;17(5):445-55.
4. Martínez-Esteban PC, Guillén-Pinto D, Duran Padrós AA, Koc-Gonzales D, Flores-Bravo J, Méndez-Dávalos C, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Sociedad Peruana de Neurología. Versión Corta. *Acta Médica Peruana.* abril de 2022;39(2):205-15.
5. Araujo AP de QC, Saute JAM, Fortes CPDD, França Jr MC, Pereira JA, Albuquerque MAV de, et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 14 de marzo de 2023;81(1):81-94.
6. Yao S, Chen Z, Yu Y, Zhang N, Jiang H, Zhang G, et al. Current Pharmacological Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:689533.
7. Rivas MM, Leones SMC, Ospina ER, Ruiz DMC, Echeverri RC, Arango MEM, et al. Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. *Pediatría.* 2019;52(3):75-84.
8. NICE. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene [Internet]. NICE; 2023 [citado 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst22>
9. European Medicines Agency (EMA). Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Ataluren. 2023.
10. Estrada-Orozco, K, Cortes-Muñoz, A, León-Guzmán, E, Osorio-Arango, L, Ospina-Lizarazo, N, Pinilla Forero, M, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud-IETS. 2022.

11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;372:n71.
12. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. enero de 2016;69:225-34.
13. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2022 [citado 3 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
14. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. marzo de 2014;17(2):157-73.
15. Institute JB. JBI's critical appraisal tools assist in assessing the trustworthiness, relevance and results of published papers The University of Adelaide.
16. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Medical Research*. 29 de febrero de 2020;7(1):7.
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de octubre de 2016;355:i4919.
18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de abril de 2011;64(4):383-94.
19. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de abril de 2011;64(4):401-6.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de abril de 2011;64(4):407-15.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de diciembre de 2011;64(12):1277-82.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de diciembre de 2011;64(12):1294-302.