

**Evaluación de efectividad y seguridad de
ataluren en el tratamiento de pacientes
ambulantes con Distrofia Muscular de
Duchenne debido a una mutación sin
sentido - Ecuador.**

Versión 1

Julio 2023

Autores

Metodólogos

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

Lina María Gómez Espitia. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Lina María Rincón. Flga, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Jimena García. QF, MSc en Epidemiología. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

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

Pieralessandro Lasalvia.MD, PhD(c) en Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix.

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

Expertos clínicos

Otman Fernández, Médico, Especialista en Neurología.

Arianne Llamas, Médico, Especialista en genética.

Pacientes y/o representantes

En el proceso de refinamiento y clasificación de los desenlaces, participo el cuidador de un paciente con la condición de interés; sexo masculino, edad 10 años, diagnosticado aproximadamente 4 años. Recibiendo ataluren desde los 8 años.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de PTC Bio, Ecuador.

Fuentes de financiación

PTC Bio, Ecuador.

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 o lgomez@euroeconomix.com

1. Objetivo y alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad de ataluren en el tratamiento de pacientes ambulantes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de ataluren en el tratamiento de pacientes ambulantes con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido, frente a su(s) comparador(es).

Este documento permitirá conocer la información científica disponible sobre el objetivo planteado, y será relevante para la toma de decisiones en salud basada en la mejor evidencia disponible.

2. Pregunta de evaluación

La revisión sistemática que soporta la evaluación de efectividad, se desarrollará siguiendo los estándares internacionales de alta calidad de la colaboración Cochrane, establecidos en el manual de revisiones sistemáticas de intervenciones (1), y está enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes ambulantes a partir de 2 o más años de edad, con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido, ¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad de ataluren más el estándar de atención comparado con el estándar de atención con o sin placebo, en términos de pérdida de la ambulación, función motora/física, resultados informados por los pacientes, cuidadores o tratantes, función cardiopulmonar, eventos adversos de cualquier grado, eventos adversos serios, y discontinuación del tratamiento debido a un evento adverso?

Para formular la pregunta de evaluación, el grupo desarrollarlo siguió diferentes pasos:

- Se identificaron posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos, de acuerdo con la información del centro colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, a través de la página http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- Delimitación de la población, los comparadores y los desenlaces a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías 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)
 - Organización Mundial de la Salud (OMS)
 - GuíaSalud
 - Orphanet
 - Uptodate

Además, se complementó la consulta con una búsqueda dirigida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios. Se revisó la batería 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 definición de los componentes de la pregunta de investigación, se presentan a continuación:

- 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).

La pregunta preliminar fue desarrollada por cuatro metodólogos expertos en evaluación y síntesis de la evidencia científica. Posteriormente, fue validada y refinada por un médico especialista en genética clínica y un médico especialista en neurología. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes, a partir de la participación de un cuidador de un paciente con la condición de interés.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación.

Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

Población Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Pacientes ambulatorios a partir de dos años de edad, con Distrofia Muscular de Duchenne debido a una mutación sin sentido.
Intervención La tecnología en salud de interés	Ataluren (40 mg/kg/día) + el estándar de atención
Comparación Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control	Estándar de atención con o sin placebo.
Desenlaces (del inglés outcomes) Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)	Efectividad clínica: - Perdida de la ambulación - Función motora/física - Resultados informados por los pacientes, cuidadores o tratantes - Función cardiopulmonar Seguridad: - Descontinuación debido a un evento adverso - Eventos adversos serios - Eventos adversos (de cualquier grado)
Subgrupos de interés	Si se encuentran datos disponibles: - Edad - Valor inicial de la 6MWD - Uso de corticoides
Tipo de estudio Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación	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.
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	

- Ninguna

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 representante del 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 clínicos y el representante del paciente con la condición de interés, 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, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Para este proceso, se contó con un médico especialista en genética clínica, un médico especialista en neurología y con un cuidador de un paciente con la condición de interés.

Con base en la puntuación mediana del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Todos los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como críticos. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace.

Desenlace	Puntuación mediana del grupo	Clasificación
Perdida de la ambulaci3n	9	Crítico
Funci3n motora/física	8	Crítico
Resultados informados por los pacientes, cuidadores o tratantes.	8	Crítico
Funci3n cardiopulmonar	8	Crítico
Descontinuaci3n debido a un evento adverso	9	Crítico
Eventos adversos (de cualquier grado)	9	Crítico
Eventos adversos serios	9	Crítico

La revisi3n considerar3 los desenlaces clasificados como críticos 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 espaol.

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

Fecha de publicaci3n:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.

- Estudios primarios: sin restricci3n.

-En caso de identificar revisiones sistemáticas 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 última fecha de b3squeda reportada por la revisi3n.

- Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no son considerados, porque la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica. Además, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: 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 metaanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas.

Ante la ausencia de revisiones sistemáticas, se incluirán estudios primarios comparativos (ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios analíticos/comparativos) que evalúen la dosis aprobada actual de ataluren (40 mg/kg/día). 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.

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 (1).

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)
- 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).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Epistemonikos
- Scielo

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, también debe incluirse la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda Google.

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave como “Ataluren”, “Translarna”, “PTC-124”, “Duchenne Muscular Dystrophy”, “nmDMD”, “DMD”, “”. La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos). Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

Se realizará además una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA), Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, Agencia Sanitaria de Australia “TGA”, y bases de datos especializadas como Uptodate y lexicomp.

5.1.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda 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 realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5.1.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas identificadas

Las RSL seleccionadas serán objeto de una actualización de la búsqueda de estudios primarios. En el proceso de actualización, se considerará el cuerpo de la evidencia incluido en la revisión original y se actualizará replicando la búsqueda reportada en la RSL y complementando la estrategia o las bases de datos, según sea necesario, tomando como punto de partida la fecha de búsqueda de la revisión original. En caso de información insuficiente para replicar la búsqueda, se formulará una estrategia de novo respetando los parámetros de la revisión original y complementando según la necesidad.

5.2. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias basada en título y resumen, se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA (11).

5.3. Evaluación de la calidad de los estudios

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

- Revisiones sistemáticas de literatura: ROBIS (12).
- Revisiones sistemáticas con ITC (Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis) de ISPOR (13).
- Ensayo controlado aleatorizado: Riesgo de sesgos de Cochrane segunda versión (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. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios serán resumidas a partir de lo reportado en el documento original, empleando formatos estandarizados. Todo el proceso estará a cargo de un revisor y un segundo revisor supervisará la calidad del proceso, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en el documento original. Los campos de extracción de datos para cada estudio incluirán:

1. Autor
2. Año/País de publicación
3. Características básicas del diseño del estudio
4. Características clínicas y sociodemográficas de la población
5. Intervenciones y comparadores detallados (dosis, vía, frecuencia, duración, entre otros)
6. Tamaño de la muestra para cada estudio incluido y para cada grupo de intervención/comparador
7. Duración del seguimiento
8. Resultados de interés con su respectiva medida del efecto
9. Fuentes de financiación.

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

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

6. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas 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 consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Referencias

1. 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>
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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>
10. European Medicines Agency (EMA). Anexo I ficha técnica o resumen de las características del producto: Ataluren. 2023.
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. 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.
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898.
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.