

**Revisión Sistemática de la Literatura sobre la
implementación de la terapia de reemplazo
enzimático elosulfasa alfa en el tratamiento de
la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o
síndrome de Morquio A**

Versión 1

Junio de 2022

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de elosulfasa alfa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o síndrome de Morquio A.

Autores

Metodólogos

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

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

Claudia Isabel Hernández. Enf, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix

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

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

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 temáticos

Grupo Desarrollador para la formulación de recomendaciones sobre el seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A y generación de la RIAS:

Ignacio Zarante. Genetista, Asociación Colombiana de Médicos Genetistas

Gustavo Giraldo. Genetista, Asociación Colombiana de Médicos Genetistas

Carolina Rivera. Genetista, Asociación Colombiana de Genética Médica

Martha Solano. Neuropediatra, Fundación Cardio Infantil de Bogotá

Mónica Cediell. Pediatra, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt

Jorge Luis Ramon. Neuropediatra, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt

Emilce Aranda Diaz. Coordinador Médico de Cohorte Huérfanas, IPS Especializada

Martha Valencia. Ortopedista Infantil, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt y Hospital Infantil de San José

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de elosulfasa alfa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o síndrome de Morquio A.

Entidad que solicita la evaluación

Esta Revisión Sistemática de la Literatura se realizará por solicitud de BioMarin, Colombia.

Fuentes de financiación

BioMarin, Colombia.

Conflicto 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/> - lrincon@neuroeconomix.com

1. Objetivo y alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Identificar la evidencia científica a nivel mundial en relación con la implementación de la terapia de reemplazo enzimático en el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A), siguiendo los estándares metodológicos recomendados por la Colaboración Cochrane (1).

1.2. Alcance

En esta revisión sistemática de la literatura se evaluarán todos los aspectos relacionados con la implementación de la terapia de reemplazo enzimático en el tratamiento de personas (≥ 0 años) con diagnóstico de MPS IV-A, principalmente en términos de los criterios clínicos que definen el inicio de la terapia, los parámetros de efectividad clínica (objetivos terapéuticos), la diferencia mínima clínicamente significativa para determinar éxito terapéutico y el manejo de los eventos adversos asociados. Los resultados de esta revisión harán parte del soporte científico en la formulación de recomendaciones para el manejo de la MPS IV-A en Colombia.

2. Pregunta de evaluación

La presente revisión sistemática se desarrollará con base en los lineamientos establecidos en el *Manual metodológico de revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane* (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

En relación con el tratamiento de pacientes con MPS IV-A, ¿cómo se debe implementar la terapia de reemplazo enzimático, en términos de los criterios clínicos que definen el inicio de la terapia, los parámetros de efectividad clínica (objetivos terapéuticos), la diferencia mínima clínicamente significativa para determinar éxito terapéutico y el manejo de los eventos adversos asociados?

Esta pregunta fue validada por un panel de médicos especialistas en Genética Médica, Pediatría, Neuropediatría y Ortopedia Infantil y por cinco metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia científica. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con desenlaces de interés, a través de la consulta con una paciente con el diagnóstico 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”

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de elosulfasa alfa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o síndrome de Morquio A.

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

Población: pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Pacientes de >0 años con diagnóstico confirmado de MPS IV-A
Intervención La tecnología en salud de interés	Implementación de la Terapia de reemplazo enzimático - TRE
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>) Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)	○ Criterios clínicos para el inicio de TRE. ○ Parámetros de efectividad clínica (objetivos terapéuticos) y diferencia mínima clínicamente significativa ○ Manejo de eventos adversos
Tipo de estudio Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación	Evidencia existente (todo tipo de diseños metodológicos).
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	
● No aplica	

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

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las necesidades percibidas actuales en la práctica clínica colombiana y fue refinado y validado con un grupo de expertos clínicos y administrativos, así como con representantes de pacientes.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por los expertos clínicos del panel y una paciente. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (2).

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de elosulfasa alfa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o síndrome de Morquio A.

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)		

El panel de expertos estuvo conformado por especialistas médicos en Genética, Neuropediatría, Pediatría y Ortopedia Infantil, así como con representantes de la prestación de servicios y un paciente diagnosticado con MPS IV-A.

Con base en la puntuación mediana del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. La calificación grupal de cada desenlace se presenta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

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

Desenlace	Puntuación mediana (IC95%) del grupo	Definición
Criterios clínicos para el inicio.	9 (7,1-9)	Crítico
Parámetros de efectividad clínica (objetivos terapéuticos) y diferencia mínima clínicamente significativa	9 (8,1-9)	Crítico
Manejo de eventos adversos	9 (7,1-9)	Crítico

*IC95%: Intervalo de Confianza al 95%

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos e importantes.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de elosulfasa alfa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o síndrome de Morquio A.

Idioma de publicación: inglés o español.

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

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas, revisiones sistemáticas y Guías de Práctica Clínica: últimos 5 años.

- Estudios primarios: sin restricción.

- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- 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). 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 (1). Ante la ausencia de revisiones sistemáticas se incluirán ensayos clínicos controlados aleatorizados y frente a ausencia de evidencia para la totalidad de los desenlaces se considerará la inclusión de estudios observacionales, analíticos y descriptivos.

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

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*)

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de elosulfasa alfa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o síndrome de Morquio A.

- 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.

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma *Ovid*).

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave como “*Mucopolysaccharidosis IV*”, “Morquio Disease”, “Enzyme Replacement Therapy” y “health plan implementation”. 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) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

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 enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- 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. Se realizará una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y WHO International Clinical Trials Registry Platform, empleando las estrategias de búsqueda diseñadas para la evaluación, limitadas por ensayos clínicos y sin restricción de idioma. Las revisiones se actualizarán con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión de publicación más reciente y la fecha actual.

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 flujograma PRISMA.

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:

- Guías de Práctica Clínica: AGREE II
- Revisiones sistemáticas: AMSTAR-2
- Ensayos clínicos aleatorizados: herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: Instrumentos de Joanna Briggs Institute.

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 se complementará el control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en el documento original. Los resultados de los estudios incluidos se reportarán mediante una descripción narrativa, o en tablas de evidencia principalmente, y mediante estadística descriptiva.

Se creará un archivo en Excel para el manejo y extracción de los datos obtenidos de los estudios incluidos en la selección, con información principal de cada publicación y los desenlaces evaluados. La validación de la extracción de la información extraída será realizada por un segundo metodólogo.

6. Preguntas de consulta pública

¿Existe evidencia científica que cumpla con los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca de la evidencia científica que sea relevante para esta revisión sistemática?

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

Referencias

1. Higgins JP. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org. 2011;
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395–400.