

**Revisión exploratoria de la literatura
(*Scoping Review*) sobre el tratamiento
con Voretigene Neparvovec para la
Distrofia Hereditaria de la Retina con
mutación RPE65 bialélica confirmada y
suficientes células retinianas – Novartis**

Versión 1

Octubre 2022

Autores

Metodólogos

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

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

Ana Milena Díaz. MD, MSc Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia-NeuroEconomix.

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

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

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

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix

Expertos temáticos

Martha Lucía Tamayo Fernández, MD. Especialista en Genética Humana

Francisco José Rodríguez Alvira, MD Oftalmólogo. Especialista en retina y vítreo

Ángela María Fernández Delgado, MD. Especialista en Oftalmología pediátrica y estrabismo

Carlos Humberto Téllez Conti, MD Oftalmólogo. Especialista en cirugía refractiva y de córnea

Martín Edisson Giraldo Mendivelso, Optómetra. Especialista en Segmento Anterior y Lentes de Contacto

Camilo Ernesto Castañeda Cardona, MD. Especialista en Neurología

Entidad que solicita la evaluación

Esta revisión exploratoria fue solicitada por Novartis.

Fuentes de financiación

Novartis, 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/> - lrincon@neuroeconomix.com

1. Objetivo y alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Identificar, caracterizar y resumir la evidencia científica disponible a nivel local e internacional sobre el impacto de Voretigene Neparvovec (Luxturna®) en desenlaces de éxito terapéutico como la mejoría en los parámetros visuales (agudeza, función y campo visual), anatómicos (conservación del estado retiniano), funcionales (independencia, calidad de vida, satisfacción del paciente), y la frecuencia de efectos adversos en pacientes con pérdida de visión por distrofia hereditaria de la retina, con mutación RPE65 bialélica confirmada y suficientes células retinianas viables, mediante una síntesis narrativa de la evidencia.

1.2. Alcance

Desarrollar un documento que permita reconocer la literatura existente en el contexto local e internacional sobre el impacto de Voretigene Neparvovec (Luxturna®) en desenlaces de éxito terapéutico como la mejoría en los parámetros visuales (agudeza, función y campo visual), anatómicos (conservación del estado retiniano), funcionales (independencia, calidad de vida, satisfacción del paciente), y la frecuencia de efectos adversos en pacientes con pérdida de visión por distrofia hereditaria de la retina, con mutación RPE65 bialélica confirmada y suficientes células retinianas viables.

2. Pregunta de investigación

La presente revisión exploratoria de la literatura se desarrollará con base en los lineamientos establecidos por Arksey & O'Malley (2005) (1,2), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes entre 4 y 65 años de edad, con pérdida de visión por distrofia hereditaria de la retina, con mutación RPE65 bialélica confirmada y suficientes células retinianas viables ¿cuál es la evidencia científica disponible en el contexto local e internacional sobre el impacto de Voretigene Neparvovec (Luxturna®) en desenlaces de éxito terapéutico como la mejoría en los parámetros visuales (agudeza, función y campo visual), anatómicos (conservación del estado retiniano), funcionales (independencia, calidad de vida, satisfacción del paciente) y la frecuencia de efectos adversos?

La formulación de la pregunta de investigación fue realizada por el patrocinador mediante un *advisory board* en el que participaron seis expertos clínicos en Genética Médica, Oftalmología, con representación de diferentes subespecialidades, Optometría y Neurología, siguiendo los parámetros dados en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS (3). Como parte del proceso se realizó

una breve descripción de los lineamientos para la elaboración de una pregunta PICOT y una explicación de cada uno de sus componentes. Posteriormente se presentó la evidencia y la propuesta de la pregunta para su discusión y definición.

Se inicia entonces discutiendo la población propuesta: *pacientes con pérdida de visión por distrofia hereditaria de la retina, con mutación RPE65 bialélica confirmada y suficientes células retinianas viables*. Se plantea el interrogante: ¿existen subgrupos poblacionales relevantes para tener en cuenta, como por ejemplo tipo de distrofia de la retina, edad y características clínicas?

En relación con la edad, los expertos determinan que debe estar entre los 4 y los 65 años, refiriendo el retraso en el contexto colombiano para la consulta de primera vez y destacando que los pacientes en edad de adulto joven, aproximadamente de 20 años, tienen una rehabilitación más satisfactoria, con mejor respuesta al tratamiento y pronóstico visual, dada la menor pérdida del campo visual y la presencia de células viables.

En relación con el tipo de distrofia, se consideró pertinente que su diferenciación se realice con base en parámetros clínicos y genéticos en aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de amaurosis congénita de Leber, retinitis pigmentaria de inicio temprano, y en los no diagnosticados dado el tiempo que se requiere para confirmar el diagnóstico. Además, los expertos consideraron pertinente evaluar el estado visual, las características clínicas y la presencia de una mutación homocigota ya que la mutación RPE65 en general puede presentarse en otras patologías retinianas. Adicionalmente, el panel de expertos puso en consideración la posibilidad de incluir un parámetro que defina el estado ocular de los pacientes para el subconjunto de pacientes con diagnóstico de amaurosis congénita de Leber y retinitis pigmentaria de inicio temprano. Sin embargo se explica por el moderador que esta población no se define para realizar un ensayo clínico, de modo que al definir la población de manera amplia se incluye a la población referida, considerando que todos los subconjuntos que no se hayan discriminado en esta sección recibirán la intervención sin excluir según otras características clínicas específicas.

Finalizando la discusión, la población se define como: *Pacientes entre los 4 y los 65 años con pérdida de visión por distrofia hereditaria de la retina, con mutación RPE65 bialélica confirmada y suficientes células retinianas viables*.

La intervención propuesta (voretigene neparvovec) se presenta y queda definida sin discusión de otros aspectos.

Para la definición de los comparadores se plantean a los expertos los siguientes interrogantes: ¿existen comparadores relevantes para Voretigene Neparvovec?, ¿usted con qué trataría a estos pacientes? y ¿Qué compone el cuidado estándar?

Los expertos concuerdan en que actualmente no existe un tratamiento adecuado ni un *gold standard* para esta patología. Sugieren que en el futuro, el comparador será la optogenética, sin embargo, este tipo de tecnología aún no se encuentra disponible. Adicionalmente, se

menciona la cirugía con colocación de chip en pacientes con NPL como posible comparador, no obstante, debido a que este procedimiento no se realiza en Colombia y es poco común a nivel mundial por su elevado costo, se descarta como comparador.

Los expertos comentan que en su práctica clínica el manejo estándar es conservador e incluye rehabilitación visual, uso de filtros UV, educación para realizar una adecuada exploración del medio y evitar accidentes y uso de dispositivos como lupas o telescopios, así como acompañamiento psicológico profesional y apoyo especial a los pacientes y sus familiares, con enseñanza de Braille y uso de lectores digitales como ayuda tecnológica. Adicionalmente los pacientes reciben acompañamiento de trabajo social e indicaciones nutricionales con la inclusión de suplementos multivitamínicos y en ocasiones consumo de antioxidantes.

Se consideró sin embargo que ninguna de estas intervenciones constituye un comparador directo de la tecnología a evaluar, determinando que no hay comparadores farmacológicos ni quirúrgicos disponibles en la actualidad en Colombia.

Para la definición de los desenlaces se explica que el objetivo es plantear aquellos que para los expertos tienen especial relevancia. Así se indaga sobre los desenlaces clínicos más importantes para definir el éxito o fracaso terapéutico. Se indica no limitarse a aquellos desenlaces incluidos en los estudios clínicos, sino a todos aquellos que se consideren útiles para medir el éxito o fracaso terapéutico.

Los expertos señalan que la recuperación no es del todo medible, sin embargo, existen dos ramas importantes para los desenlaces. La primera abarca los desenlaces funcionales y anatómicos que incluyen: la agudeza visual medida con la mejor corrección; la función visual medida como la mejoría de la nictalopía y la necesidad de luz con prueba de luminancia; la mejoría en el campo visual evaluada con umbral de sensibilidad de la luz de campo completo; y el retraso en el adelgazamiento de la retina y en la pérdida de células retinianas. Las pruebas específicas mencionadas son de rutina en Colombia, sin embargo, se plantean como medidores de éxito a futuro. Además se propone como medida de éxito a considerar la ausencia o baja frecuencia de eventos adversos. La segunda rama considera la independencia del paciente y su inclusión dentro de la sociedad para realizar su proyecto de vida autónoma. Asimismo, se sugieren tener en cuenta los desenlaces reportados por el paciente como su funcionalidad y satisfacción con el tratamiento, no obstante, se comenta que estos resultados no tienen parámetros de medición y se discute sobre la existencia de cuestionarios avalados para evaluar la calidad de vida, cuestión que no hace parte del alcance de la discusión. Los expertos acuerdan que si el paciente continúa siendo dependiente de un tercero, se considerará fracaso terapéutico.

Se determina entonces que los desenlaces de éxito y fracaso terapéutico son: la mejoría en los parámetros visuales (agudeza, función y campo visual), los anatómicos (conservación del estado retiniano), y los funcionales y de desempeño en la sociedad (independencia, calidad de vida y satisfacción del paciente), así como la menor cantidad de

efectos adversos. Como parámetro de fracaso se considera la dependencia total del paciente para sus actividades diarias.

Finalmente, se expone la necesidad de discutir el horizonte temporal en el que deberían evaluarse los desenlaces discutidos definidos. Se plantean los siguientes interrogantes: ¿cuál es el tiempo de seguimiento esperado?, ¿desde su opinión, a qué tiempo se deberían medir? y ¿qué tipo de estudios sería relevante incluir?

Los expertos acuerdan que los desenlaces funcionales deben medirse de forma trimestral, a los 3, 6, 9 y 12 meses. En estas valoraciones deben realizarse pruebas específicas de movilidad y umbral de luz NFT. La frecuencia de las valoraciones también tiene en cuenta la posible presencia de eventos adversos, como el aumento de la presión intraocular, los cuales deben ser detectados y manejados de manera oportuna, por lo que no puede pasar un tiempo muy prolongado entre las valoraciones. Los desenlaces anatómicos son evaluables a partir del primer mes y deben tener un seguimiento mensual hasta completar 3 meses. En términos de rehabilitación se considera prudente un lapso entre 1 y 2 años para evaluar presencia y continuidad de los resultados.

En conclusión, el panel decide un tiempo global de 2 años de seguimiento con valoraciones inicialmente mensuales durante 3 meses y posteriormente trimestrales hasta finalizar el seguimiento global.

Una vez definida la pregunta, se realizó la calificación de la relevancia de los desenlaces propuestos, valorada de manera independiente por cada uno de los expertos consultados.

Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (4), y con base en el resultado se clasifican los desenlaces como críticos, importantes o de importancia limitada.

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)		

Con base en la puntuación mediana del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Así, de veintidós desenlaces planteados, 15 (71,4%) fueron calificados como críticos y 6 como desenlaces importantes, pero no críticos (28,6%). Ningún desenlace fue considerado de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación grupal de cada desenlace se presenta en la Tabla 1.

En el presente Scoping Review se considerarán únicamente los desenlaces identificados como **críticos**, en consideración al interés planteado por el patrocinador.

Tabla 1. Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace

Desenlace	Puntuación mediana del grupo	Definición
Agudeza visual	9	Crítico
Discontinuación del tratamiento por eventos adversos	7	Crítico
Campo visual (Goldman Visual Field)	9	Crítico
Nictopía	6	Importante
Eventos adversos serios	9	Crítico
Discapacidad visual – visión menos a 20/200 (<i>visual impairment</i>)	8	Crítico
Aumento de la presión intraocular, glaucoma	5	Importante
Capacidad para percibir la luz (full-field light sensitivity test)	8	Crítico
Nistagmo	6	Importante
Fotofobia	5	Importante
Cataratas	5	Importante
Visión del color (test de Ishihara)	7	Crítico
Agujero macular o desprendimiento de la retina	9	Crítico
Mortalidad por cualquier causa	9	Crítico
Prueba de movilidad con multiluminancia (<i>multiluminance level mobility test - MLMT</i>)	7	Crítico
Desenlaces reportados por pacientes	7	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Endoftalmitis, inflamación intraocular (dolor ardor, ojo rojo, fotofobia)	9	Crítico
Calidad de vida relacionada con la salud	9	Crítico
Afectaciones y anomalías de la retina (distrofia de bastóncono)	8	Crítico
Pérdidas de células retinianas	9	Crítico

Los resultados de este proceso de formulación de la pregunta y calificación de los desenlaces fueron compartidos con el equipo de investigación, para su refinamiento final.

Así, el equipo de metodólogos realizó una evaluación crítica de la evidencia y la pregunta PICOT propuesta, a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- Entidades regulatorias internacionales: FDA - EMA
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Canada's Drug and Health technology agency - CADTH
- Revistas Científicas específicas y relacionadas: Ophthalmic Research, American Academy of Ophthalmology, Translational Vision Science & Technology Journal, Orphanet Journal of Rare Diseases, entre otras
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Páginas públicas de entidades de salud de la región

Además, se complementó la consulta con una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios, que aportaran directrices sobre el manejo de la pérdida de visión por distrofia hereditaria de la retina con mutación RPE65 bialélica.

El equipo metodológico plantea entonces y con base en las GPC y la evidencia las siguientes preocupaciones sobre la pregunta propuesta:

1. El grupo de expertos propone evaluar la presencia de una mutación homocigota, en consideración a que la mutación RPE65 en general puede presentarse en otras patologías retinianas, sin embargo esto no quedó definido en la población. Para ello se revisó la grabación del *advisory board* sobre este aspecto, encontrando que el panel concluyó que las mutaciones del RPE65 pueden causar Neurosis Congénita de Leber, pero también pueden estar presentes en pacientes con retinitis pigmentosa, razón por la cual no es posible saber cuál mutación causa una u otra condición y por lo que se decidió no hacer específica la confirmación de la mutación homocigota.
2. En relación con el criterio de elegibilidad de la población relacionado con la suficiencia de células retinianas viables, se encontró en la evidencia la necesidad de definirlo más explícitamente, por lo que se sugiere incluir la definición dada en las recomendaciones emitidas por el grupo de NICE (5), que contempla tanto la evaluación funcional por parte del médico oftalmólogo como la evaluación estructural así: tomografía de coherencia óptica que muestra más de 100 micrómetros de espesor en un área de la retina dentro del polo posterior; 3 o más áreas de disco sin atrofia o degeneración pigmentaria dentro del polo posterior o; un campo visual restante (CV) dentro de 30° de fijación.
3. A pesar de que en la evidencia (ECA fase III) se evalúa la tecnología de interés en comparación con el mejor cuidado de soporte, los expertos acordaron no plantear un comparador para la evaluación de desenlaces, considerando principalmente que no hay comparadores farmacológicos ni quirúrgicos disponibles en la actualidad en

Colombia. En este sentido, y debido a que éticamente no se considera correcto no comparar contra el cuidado estándar o la práctica habitual, y que el hecho de no contar con la disponibilidad de algún comparador en el contexto local no debe excluir su consideración, se propone definir el comparador como: *mejor cuidado de soporte*. Además, y justamente con el objetivo de actualizar el conocimiento en relación con avances tecnológicos en el desarrollo de terapias, tanto farmacológicas como no farmacológicas, para el tratamiento de la condición de interés, se incluirá un resumen de todas las opciones terapéuticas descritas en la evidencia que sea seleccionada.

4. El planteamiento de los desenlaces habitualmente se hace sin calificarlos (por ej: buena calidad de vida Vs. Calidad de vida) y se deben evaluar solamente en una dirección (positiva o negativa), por lo que se sugiere formular cada desenlace en su forma neutral. Además, se propone reagrupar en particular los desenlaces de seguridad, como una sola categoría que incluya cada uno de los eventos adversos definidos, ya que además comparten la clasificación de desenlaces críticos. Además, y considerando el interés del patrocinador, se propone incluir el desenlace de aspectos económicos de la tecnología, describiendo la evidencia relacionada con costos directos e indirectos.
5. En relación con el tiempo de medición de los desenlaces, los estudios muestran resultados incluso hasta los 7,5 años, así como la necesidad de evaluar el mantenimiento de los desenlaces en el largo plazo. Se sugiere entonces no restringir la búsqueda de la evidencia por tiempo, pero si presentar todos los resultados encontrados en la evidencia, considerando principalmente los tiempos de evaluación definidos por los expertos, de modo que no se excluya evidencia con base en este criterio.

Luego de socializar estas preocupaciones y sugerencias con el patrocinador y resolverlas, se define la pregunta de investigación que orientará el proceso y se presenta en la Tabla 2, desagregada en cada uno de sus componentes.

Tabla 2. Pregunta de evaluación para la revisión exploratoria

Población Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Pacientes entre 4 y 65 años, con pérdida de visión por distrofia hereditaria de la retina mediada por la mutación RPE65 bialélica confirmada y suficientes células retinianas viables (definido este último criterio bien mediante el juicio clínico que incorpora la evaluación funcional de la visión, como la evaluación estructural: tomografía de coherencia óptica que muestra más de 100 micrómetros de espesor en un área de la retina dentro del polo posterior; 3 o más áreas de disco sin atrofia o degeneración pigmentaria dentro del polo posterior o; un campo visual restante (CV) dentro de 30° de fijación).
Intervención	○ Voretigene Neparvovec (Luxturna®)

La tecnología en salud de interés	
Comparador Intervenciones que tienen la misma indicación de las tecnologías de interés y/o hacen parte del cuidado estándar	Mejor cuidado de soporte
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)	Desenlaces de éxito/fracaso farmacológico: - Agudeza visual - Discontinuación del tratamiento por eventos adversos - Campo visual (Goldman Visual Field) - Discapacidad visual – visión menos a 20/200 (visual impairment) - Capacidad para percibir la luz (full-field light sensitivity test) - Visión del color (test de Ishihara) - Agujero macular o desprendimiento de la retina - Prueba de movilidad con multiluminancia (multiluminance level mobility test - MLMT) - Desenlaces reportados por pacientes - Calidad de vida relacionada con la salud - Eventos adversos serios - Eventos adversos (Endoftalmitis, inflamación intraocular, dolor ardor, ojo rojo, fotofobia, afectaciones y anomalías de la retina - distrofia de bastón-cono y pérdidas de células retinianas) - Mortalidad por cualquier causa - Costos directos e indirectos
Tiempo Tiempo de seguimiento definido para la medición de los desenlaces	Desenlaces reportados en cualquier tiempo de evaluación, con especial enfoque en un tiempo global de 2 años de seguimiento con valoraciones inicialmente mensuales durante 3 meses y posteriormente trimestrales hasta finalizar el seguimiento global.
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	
A pesar de que el panel no consideró que el comparador de mejor cuidado de soporte sea un comparador directo de la intervención, si es considerado en la evidencia como el cuidado estándar.	

3. Criterios de elegibilidad

3.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, desenlaces, y tipos de estudio incluidos en la pregunta de investigación.
- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: De acuerdo con el volumen de evidencia para cada uno de los desenlaces propuestos, se considerarán principalmente diseños metodológicos de mayor calidad de acuerdo con la pirámide evidencia.

- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios.

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa.

Idioma de publicación: inglés o español.

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

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: últimos 8 años

3.2. Criterios de exclusión:

Ninguno

4. Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación

4.1. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a las recomendaciones dadas por Arksey & O'Malley (2005) (1,2).

Para la búsqueda de evidencia en el contexto local, se realizará una búsqueda dirigida a diferentes recursos disponibles como:

- Consulta en revistas electrónicas. y organizaciones relevantes que identifiquen evidencia científica en el contexto local
- Repositorios institucionales a nivel local: Universidad Nacional de Colombia, Pontificia Universidad Javeriana, Universidad de Antioquia, Universidad de Cartagena, Universidad de Chile, Universidad de México, Universidad de Cuenca, y Universidad de Buenos Aires.
- Uso de Google (como fuente de literatura gris).
- Búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados e identificados en el contexto local.

4.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se realizará una búsqueda exhaustiva en bases electrónicas con el fin de encontrar artículos de investigación a nivel local e internacional, optando por una metodología sensible que permitirá incluir toda la evidencia disponible sobre el tratamiento (Voretigene Neparvovec) para la condición de salud definida.

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)
- EconLit.
- NHS Economic Evaluation Database (plataforma Ovid).

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL.

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “voretigene neparvovec” y “RPE65-mediated inherited retinal dystrophies” y 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, sin límites ni restricciones. La estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

4.1.2. Métodos de búsqueda complementarios

Se usarán métodos de búsqueda complementarios para identificar evidencia científica a nivel internacional:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas como: Orphanet, Orphan working group, European Union Committee of Experts on Rare Diseases)
- Búsqueda en revistas claves y organizaciones relevantes que identifiquen guías de práctica clínica y conferencias

4.2. 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 de flujo propuesto por la declaración PRISMA en su versión para Scoping Review (PRISMA-ScR) (6).

4.3. 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 como:

- Autor.
- Año de publicación.
- Origen de la fuente/país de origen.
- Objetivo/propósito.
- Población del estudio y tamaño de la muestra (si procede).
- Metodología.
- Tipo de intervención y comparador (si procede).
- Duración de la intervención u otras características relevantes (si procede)
- Concepto o desenlace/resultado evaluado.
- Cómo se miden los resultados/desenlace.
- Principales resultados relacionados con la pregunta de la revisión

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.

Con los datos obtenidos de cada estudio para los desenlaces de interés se realizará una síntesis narrativa de la evidencia, haciendo uso de cuadros resumen o tablas de evidencia, además de las características de los estudios.

5. Preguntas de consulta pública

¿Existe evidencia científica 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 de la evidencia científica que sea relevante para esta revisión exploratoria?

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

Referencias

1. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice*. Theory Pract. 2005;8(1):19–32.
2. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice*. 2005;8(1):19–32.
3. Díaz M, Peña E, et al. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
4. Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395–400.
5. NICE. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. *Highly specialised technologies guidance* [Internet]. 2019.
6. Tricco AC, Lillie E, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.