



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 018-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE RAVULIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS A PARTIR DE 10KG CON SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO SIN TRATAMIENTO PREVIO CON INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Fabriccio Jose Visconti López – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Dr. Juan José García Bustinza, médico especialista en nefrología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiesta no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de ravulizumab en pacientes pediátricos a partir de 10 kg con síndrome urémico hemolítico atípico sin tratamiento previo con inhibidores del complemento. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 018-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD2024, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad del ravulizumab para pacientes pediátricos a partir de 10kg con síndrome urémico hemolítico atípico sin tratamiento previo con inhibidores del complemento.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Juan José García Bustinza, médico nefrólogo pediatra del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), remitió al IETSI la solicitud de autorización para el uso del producto farmacéutico ravulizumab, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Tras la revisión del expediente y con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica entre el Dr. García Bustinza y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. Como resultado, se estableció la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

| | |
|---|--|
| P | Pacientes pediátricos a partir de 10kg con síndrome urémico hemolítico atípico* sin tratamiento previo con inhibidores del complemento |
| I | Ravulizumab** |
| C | Continuar con terapia de soporte*** |
| O | Enfermedad renal crónica**** Calidad de vida Sobrevida global Eventos adversos |

*El diagnóstico se basa actualmente en un diagnóstico de exclusión del síndrome urémico hemolítico por toxina Shiga y púrpura trombocitopénica trombótica, por lo que se requiere la confirmación de una actividad de la enzima ADAMTS13 ≥ 10 %.

**Según indicación de DIGEMID.

***Transfusión de paquetes globulares, plasma fresco y plasmaféresis.

**** Según los estadios de KDIGO 2024.

II. ASPECTOS GENERALES

El síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) es una microangiopatía trombótica (MAT) rara causada por una activación desregulada de la vía alternativa del complemento, que provoca inflamación, activación y daño en las células endoteliales

debido al ensamblaje del complejo de ataque a membrana (Yan et al., 2020). Este proceso conduce a un estado protrombótico y/o procoagulante que da lugar a la trombosis microvascular sistémica característica del SUHa. Aunque es considerada una enfermedad ultra-rara con una incidencia anual estimada entre 0,26 y 0,75 casos por millón de habitantes de 20 años o menos (Yan et al., 2020), más del 50 % de los pacientes muere, necesita terapia de remplazo renal o sufre insuficiencia renal terminal dentro del primer año de diagnóstico (Córdoba et al., 2015). En el 60-70 % de los pacientes con SUHa se han identificado mutaciones en genes de la vía del complemento o la presencia de autoanticuerpos contra el factor H del complemento (Fremeaux-Bacchi et al., 2013; Noris et al., 2010).

El cuadro clínico del SUHa es heterogéneo, lo que dificulta su diagnóstico oportuno. Los signos y síntomas frecuentes incluyen la anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda (Fakhouri et al., 2017). Dada su gravedad y rápida progresión, es necesario realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de MAT (Fakhouri et al., 2017). La determinación de la actividad de ADAMTS13 y las pruebas para detectar la toxina Shiga son clave para descartar la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el SHU causado por *E. coli* productora de toxina Shiga (SHU-STEC), respectivamente (Fakhouri et al., 2017). Sin embargo, el diagnóstico de SUHa sigue siendo esencialmente clínico y basado en el diagnóstico diferencial, ya que no existe una prueba única que lo confirme de forma definitiva (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2023).

Históricamente, el SUHa se ha clasificado como primario cuando existen alteraciones subyacentes en la vía alternativa del complemento, o cuando se excluyen otras causas tradicionalmente asociadas al SUHa secundario (Campistol et al., 2015). Por otro lado, el SUHa secundario se ha definido como aquel desencadenado por condiciones heterogéneas o factores etiológicos conocidos, como enfermedades autoinmunes, neoplasias, trasplantes, embarazo, administración de ciertos fármacos o infecciones (Campistol et al., 2015). Sin embargo, puede existir solapamiento entre estas dos formas ya que defectos genéticos en la vía alternativa del complemento pueden predisponer a una activación anormal del complemento, mientras que otras condiciones pueden desencadenar o exacerbar su desregulación (Gavriilaki & Brodsky, 2020). Además, las anomalías genéticas pueden pasar desapercibidas en algunos portadores; de hecho, en aproximadamente el 26 % de los casos familiares de SUHa no se identifican mutaciones (Noris et al., 2010). Por ello, existe una necesidad no cubierta de definir perfiles de pacientes que permitan un manejo más individualizado.

El manejo del SUHa incluye tanto medidas de soporte como específicas. El manejo de soporte sigue los principios del tratamiento de la lesión renal aguda que comprenden la corrección del balance hídrico y electrolítico, el control de la hipertensión, el ajuste de medicamentos nefrotóxicos, el inicio de diálisis si es necesario y el garantizar una nutrición adecuada (Verhave et al., 2014). En casos de anemia severa (hemoglobina

< 7g/dL), se requieren transfusiones de sangre, mientras que las transfusiones de plaquetas se reservan para sangrados activos o procedimientos quirúrgicos (Gurevich & Landau, 2023). Otras medidas de soporte incluyen diálisis, recambio plasmático y plasmaféresis/infusión de plasma (Verhave et al., 2014). A pesar de estas medidas de soporte, y en ausencia de inhibidores del complemento, se estima que aproximadamente el 50 % de los pacientes progresará a enfermedad renal crónica y un 25 % morirá en la fase aguda de la enfermedad (Verhave et al., 2014). El manejo específico comprende a los inhibidores del complemento tales como eculizumab que fue el primer inhibidor aprobado el 2011 por la *Food and Drug Administration* (FDA). Sin embargo, este medicamento necesita infusiones cada 2 semanas (Legendre et al., 2013). Ante ello, ravulizumab, un inhibidor de C5 de nueva generación, se desarrolló para optimizar el reciclaje de anticuerpos y minimizar su eliminación, logrando así mayor vida media y dosificación más precisa según peso (Sheridan et al., 2018).

En EsSalud, para el manejo del SUHa se limita a terapia de soporte, la cual se basa en transfusión de plaquetas globulares, plasma fresco y plasmaféresis. Según los especialistas de la institución, el uso de ravulizumab podría mejorar desenlaces clínicos de interés como sobrevida global, eventos adversos, calidad de vida y enfermedad renal crónica en pacientes pediátricos a partir de 10 kg con SUHa sin tratamiento previo con inhibidores del complemento. En este contexto, y considerando que el ravulizumab no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de su eficacia y seguridad en dicha población.

Ravulizumab (ULTOMIRIS®) es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con alta afinidad, con lo cual inhibe su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad iniciadora de la vía terminal del complemento [C5b-9]) y evita la formación de la vía terminal del complemento (C5b9) (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024). Este mecanismo de acción permite inhibir la vía terminal del complemento, interrumpiendo la cascada que conduce a la microangiopatía trombótica característica del SUHa (Food and Drug Administration, 2024).

Ravulizumab se administra por vía intravenosa y su dosificación se ajusta al peso corporal del paciente. Tras una dosis de carga inicial, se continúa con dosis de mantenimiento cada 4 u 8 semanas que se administran 2 semanas posteriores a la dosis de carga (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024). Además, debido a que su mecanismo de acción que incrementa la susceptibilidad del paciente a infecciones por bacterias encapsuladas, particularmente meningococo (*Neisseria meningitidis*), su uso requiere de la administración previa de la vacuna tetravalente conjugada contra meningococo y de la vacuna contra meningococo B (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024; Food and Drug Administration, 2024).

La FDA aprobó el uso de ravulizumab en 2018 para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de un mes de edad o más con SUHa, con el objetivo de inhibir la MAT mediada por el complemento (Food and Drug Administration, 2024). Por su parte, la *European Medicines Agency* (EMA, según sus siglas en inglés) aprobó el medicamento en 2019 para pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal de 10 kg o más con SUHa, que no hayan recibido tratamiento con inhibidores del complemento o que hayan recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta al mismo (European Medicines Agency, 2024). En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha aprobado su comercialización de ravulizumab, con vigente hasta el año 2028, para pacientes según los mismas indicaciones que la FDA (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024). En la Tabla 2 se describe el registro sanitario y los costos estimados del producto.

Tabla 2. Registro sanitario y costo de ravulizumab

| Nombre | Registro Sanitario | Titular del registro | Presentación | Vigencia |
|-----------|--------------------|-----------------------|----------------|----------|
| ULTOMIRIS | BE01295 | ASTRAZENECA PERU S.A. | 300 mg/3 mL | 04/2028 |
| ULTOMIRIS | BE01298 | ASTRAZENECA PERU S.A. | 1100 mg/ 11 mL | 05/2028 |

Registro sanitario extraído de la página web de "Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos": <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 25 abril de 2025).

Ante la ausencia de datos sobre el costo de ravulizumab tanto en el sistema SAP de EsSalud como en el observatorio de precios de DIGEMID, se procedió a utilizar los valores comerciales de este medicamento declarados en la Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) de ravulizumab elaborada por el Instituto Nacional de Salud (Instituto Nacional de Salud, 2025). Los costos estimados del tratamiento con ravulizumab por paciente se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con ravulizumab

| Tratamiento | Precio por Unidad | Dosis de carga* | Dosis recomendada* | Costo mensual | Costo anual |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|---------------|-------------|
| Ravulizumab 300 mg/3 mL | S/ 12 722 | Una dosis de 600 mg | 600 mg cada 4 semanas | S/ 25 444 | S/ 330 772 |

* Según ficha técnica de DIGEMID. Con relación a su peso corporal, los pacientes reciben una dosis de carga de ULTOMIRIS el día 1, seguida de dosis de mantenimiento el día 15 y que se repiten una vez cada 8 semanas para los pacientes con un peso ≥ 20 kg o una vez cada 4 semanas para los pacientes con un peso < 20 kg. En este caso se tomó como referencia un peso de 10 a 20 kg (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue eficacia y seguridad del ravulizumab para pacientes pediátricos a partir de 10 kg con SHUa sin tratamiento previo con inhibidores del complemento.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del ravulizumab para pacientes pediátricos a partir de 10 kg con SUHa sin tratamiento previo con inhibidores del complemento.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) y Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de ravulizumab versus la terapia de soporte. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO.

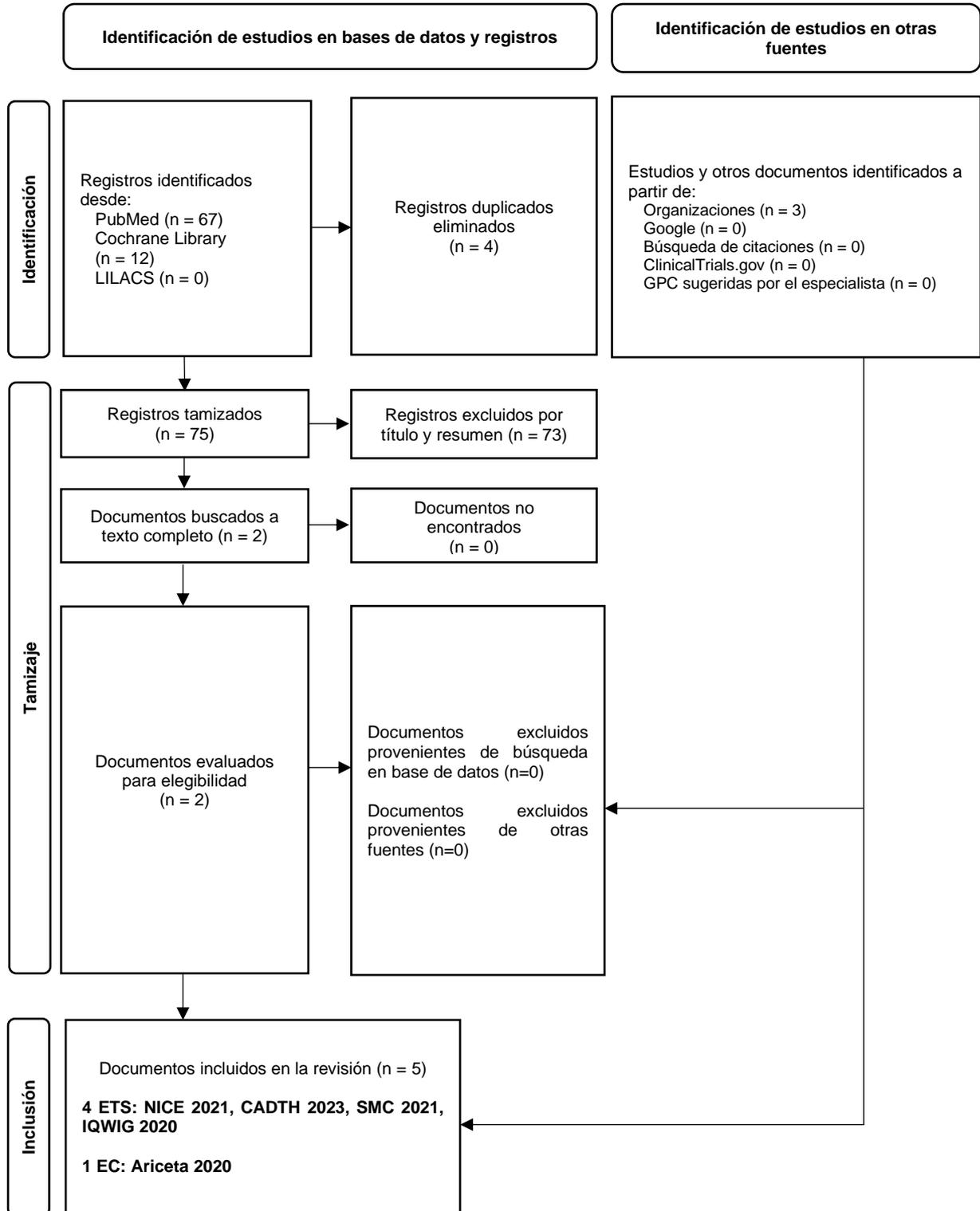
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://new.rayyan.ai/reviews>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; EC: Ensayo clínico; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron cuatro ETS (NICE 2021, CADTH 2022, SMC 2021, IQWIG 2020) y un ensayo clínico (EC) (Ariceta 2020) para evaluación. No se identificaron GPC, ni RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La ETS de NICE del 2021 hizo una evaluación para el ravulizumab (National Institute for Health and Care Excellence, 2021). Esta entidad recomienda el ravulizumab como opción para tratar el SUHa en personas con un peso de 10 kg o más que no hayan recibido previamente un inhibidor del complemento, o cuya enfermedad haya respondido a al menos 3 meses de tratamiento con eculizumab. Su recomendación está sujeta a que la compañía proporcione ravulizumab de acuerdo con las condiciones comerciales pactadas.

La evidencia que soporta esta decisión provino de dos EC abiertos de un solo brazo. El EC ALXN1210-aHUS-311 incluyó 56 adultos de 14 países sin tratamiento previo con eculizumab, mientras que el EC ALXN1210-aHUS-312 incluyó dos cohortes de niños/jóvenes en 8 países (Cohorte 1 con 18 pacientes sin tratamiento previo con eculizumab y Cohorte 2 con 10 pacientes estables tras ≥ 90 días con eculizumab) (Ariceta et al., 2021; Barbour et al., 2021). Ambos estudios tuvieron un período de selección (7 días), evaluación inicial (26 semanas) y extensión (hasta 4.5 años). El desenlace primario de ambos ensayos fue la respuesta completa de MAT, mientras que como desenlace secundario se consideró al estadio de la enfermedad renal crónica comparada con el basal. Indicaron que, en el grupo de adultos (ALXN1210-aHUS-311), el 54 % (30 de 56 pacientes, con un IC del 95 %: 39.6–67.5) logró una respuesta completa de MAT y el 68 % (32 de 47) mostró una mejora en la etapa de enfermedad renal crónica, mientras que un 4 % (2 de 47) empeoró. En la cohorte de niños y jóvenes (Cohorte 1 de ALXN1210-aHUS-312), el 78 % (14 de 18; IC 95 %: 52.4–93.6) alcanzó una respuesta completa de MAT, y el 88 % (15 de 17) mejoró en la enfermedad renal crónica, sin que ninguno empeorara.

Respecto a los eventos adversos, la ETS de NICE consideró probable que sean similares para ravulizumab y eculizumab. Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia ≥ 20 %) en pacientes tratados con ULTOMIRIS® incluyeron infección de las vías respiratorias superiores, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión arterial y pirexia (Food and Drug Administration, 2024). Se reportaron reacciones adversas graves en el 50 % de los pacientes con SUHa que recibieron ULTOMIRIS® (Food and Drug Administration, 2024). Entre las reacciones adversas graves más frecuentes (observadas en más de 2 pacientes) destacaron hipertensión, neumonía y dolor abdominal (Food and Drug Administration, 2024). Durante el estudio ALXN1210-aHUS-311 se registraron cuatro fallecimientos (Food and Drug Administration, 2024). Las causas de muerte fueron sepsis en dos pacientes, hemorragia intracraneal en un

paciente, y en el cuarto caso (un paciente excluido del estudio tras diagnóstico de SUH típico), la muerte se atribuyó a trombosis arterial cerebral previa al tratamiento (Food and Drug Administration, 2024). El comité señaló que se produjeron cuatro muertes en el ensayo ALXN1210-aHUS-311 de ravulizumab, tres en la población principal del estudio (dos por shock séptico y una por hemorragia cerebral) y un paciente adicional que había abandonado el tratamiento. Los expertos clínicos afirmaron que las tasas de eventos adversos serían similares entre ambos fármacos, y el comité concluyó que los eventos adversos de ravulizumab y eculizumab probablemente son comparables.

En el modelo económico la compañía fabricante asumió que ravulizumab y eculizumab son iguales en términos de efectividad clínica y calidad de vida entre ravulizumab. Sin embargo, incluyeron en su modelo un beneficio adicional por calidad de vida de 0.013 en utilidad para ravulizumab debido a su menor frecuencia de infusiones. El comité aceptó los valores de utilidad propuestos, y señaló que aunque el beneficio adicional en calidad de vida era plausible, no resultaba determinante para la costo-efectividad. Por otro lado, en la ETS de NICE se identificaron importantes fuentes de incertidumbre en el modelo de análisis que incluyeron la ausencia de datos de seguimiento a largo plazo de los estudios clínicos, la duración del tratamiento, considerando que las guías clínicas suelen recomendar terapia de por vida, y la falta de comparaciones directas con eculizumab, lo que obligó a basar la evaluación en supuestos de equivalencia. A pesar de estas limitaciones, el comité consideró que ravulizumab es una alternativa costo-efectiva.

En lo que respecta a la ETS del CADTH 2023 (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2023), se recomendó que el ravulizumab se reembolse para pacientes adultos y pediátricos de 1 mes de edad o mayores con SUHa con el fin de inhibir la MAT mediada por complemento, siempre que se cumplan ciertas condiciones: 1) Tener SUHa diagnosticado; 2) Presentar evidencia de MAT activa y progresiva (formación de coágulos sanguíneos en vasos pequeños); 3) Mostrar evidencia de daño o disfunción en al menos un órgano.

CADTH basó su recomendación principalmente en la evidencia proveniente de dos ensayos clínicos (ALXN1210-aHUS-311 y ALXN1210-aHUS-312) que demostraron que ravulizumab lograba mejoras clínicamente significativas en la respuesta completa de la MAT, reflejadas en la normalización de lactato deshidrogenasa, plaquetas, y mejora en los niveles de creatinina sérica, tanto en pacientes adultos como pediátricos con SUHa. La agencia también consideró que ravulizumab responde a una necesidad no cubierta al ofrecer una opción de tratamiento con menor frecuencia que el estándar de tratamiento actual. Finalmente, CADTH consideró la costo-efectividad de ravulizumab y concluyó que ravulizumab era menos costoso que el estándar de tratamiento (eculizumab), estimándose un ahorro potencial para los planes públicos de medicamentos de aproximadamente 50 millones de dólares en un horizonte de tres

años, aunque la magnitud de estos sería variable según la cobertura previa de eculizumab en cada jurisdicción.

En lo que respecta a la ETS del SMC 2021, se recomienda el uso de ravulizumab para el tratamiento de pacientes con un peso corporal de 10 kg o más con SUHa que no hayan recibido previamente tratamiento con inhibidores del complemento o que hayan recibido eculizumab durante al menos 3 meses y tengan evidencia de respuesta a eculizumab (Scottish Medicine Consortium, 2021).

La evidencia que respaldó esta decisión provino de dos ensayos clínicos abiertos de un solo brazo ALXN1210-aHUS-311 y ALXN1210-aHUS-312. En ambos, ravulizumab logró respuestas completas de MAT en el 54 % (adultos, estudio 311) y 78 % (niños, ALXN1210-aHUS-312 Cohorte 1), con mejoras significativas en la función plaquetaria y renal, mantenidas a largo plazo y en pacientes que cambiaron desde eculizumab.

En cuanto a la seguridad comparativa, casi todos los pacientes con ravulizumab experimentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento, siendo los más comunes cefalea, diarrea, vómitos, hipertensión, náuseas y pirexia, mayoritariamente de grado 1 o 2. Aproximadamente el 50 % reportó eventos adversos graves, principalmente infecciones, destacando la hipertensión, dolor abdominal y neumonía. Aunque la EMA identificó un riesgo de infecciones por *Neisseria meningitidis*, no se reportaron casos de meningitis en los estudios. El perfil de seguridad en niños fue similar al de adultos, con mayor incidencia de pirexia, nasofaringitis, estreñimiento e infecciones graves. Cuatro pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.

La SMC destacó que ravulizumab representa una alternativa con menor frecuencia de administración (cada 8 semanas), lo que corresponde a una necesidad no satisfecha de reducir la carga del tratamiento en comparación con eculizumab. Sin embargo, los estudios eran pequeños, de un solo brazo y abiertos, lo que introduce sesgos y limita la generalización de resultados, especialmente porque la mayoría de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores del complemento. Si bien las comparaciones indirectas con eculizumab presentaron limitaciones metodológicas, sugirieron una eficacia comparable, lo cual fue considerado razonable por la empresa y los expertos, dado el mecanismo de acción compartido entre ambos fármacos.

La evaluación económica se basó en un análisis de minimización de costos comparando ravulizumab con eculizumab, asumiendo eficacia comparable sustentado en una comparación indirecta no anclada con ponderación por *propensity score weighting*. El análisis mostró que ravulizumab podría implicar un costo incremental respecto a eculizumab (basado en precios de lista), aunque el esquema de acceso propuesto podría revertir esa diferencia. Las limitaciones clave incluyeron la falta de recomendación previa de eculizumab por SMC debido a su costo-efectividad, la incertidumbre de la evidencia de ravulizumab por ser estudios de un solo brazo y las

limitaciones de la comparación indirecta. A pesar de esto, y considerando a ravulizumab como un medicamento huérfano equivalente, el comité de SMC aceptó un mayor grado de incertidumbre en el modelo económico y, tras considerar la evidencia (que destacó el valor de la menor frecuencia de administración para los pacientes), recomendó ravulizumab para uso restringido.

El IQWiG en 2020 fue comisionado por el Comité Federal Conjunto de Alemania para evaluar el beneficio añadido de ravulizumab en comparación con eculizumab como terapia comparadora apropiada (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020). La evaluación se centró en pacientes con un peso corporal de 10 kg o más con SUHa que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o que habían recibido eculizumab durante al menos 3 meses con evidencia de respuesta.

Al no identificarse ECA relevantes que permitieran una comparación directa o indirecta ajustada, la empresa presentó comparaciones de brazos individuales de diferentes estudios, enfocándose exclusivamente en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento. Para ravulizumab, se incluyeron los estudios de aprobación ALXN1210-aHUS-311 (adultos) y ALXN1210-aHUS-312 (cohorte 1 para niños/adolescentes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento). Aunque estos estudios correspondían en general a la pregunta de investigación, el IQWiG señaló la falta de información sobre la comparabilidad de las poblaciones (p.ej., diferencias en el uso de plasmaféresis, que no se permitió en los estudios de ravulizumab pero sí en los de eculizumab) y que la empresa no presentó datos comparativos para la subpoblación de pacientes pretratados con eculizumab.

La empresa realizó comparaciones descriptivas y ajustadas mediante *propensity score matching* para algunos resultados de beneficio pero no para eventos adversos. En la comparación de pacientes pediátricos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la comparación de adultos, aunque se observaron algunas diferencias estadísticamente significativas a favor de ravulizumab, el IQWiG consideró que no eran lo suficientemente grandes como para descartar el sesgo sistemático. Además, algunos resultados, como la respuesta completa de MAT basada solo en parámetros de laboratorio, no se consideraron directamente relevantes para el paciente. En consecuencia, el IQWiG concluyó que los datos presentados por la empresa eran inadecuados para derivar un beneficio añadido de ravulizumab en comparación con eculizumab para la población indicada. Por lo tanto, el IQWiG determinó que el beneficio añadido de ravulizumab no estaba probado, coincidiendo con la propia empresa, que tampoco derivó un beneficio añadido.

Es importante contextualizar las evaluaciones realizadas por las diferentes agencias de tecnologías sanitarias. Las ETS desarrolladas por organismos como NICE, CADTH, SMC e IQWiG se llevaron a cabo en sistemas de salud donde eculizumab ya era una

alternativa terapéutica establecida y financiada para el tratamiento del SUHa. Esta situación difiere sustancialmente de la realidad actual del sistema de EsSalud, donde eculizumab no se encuentra disponible como opción de tratamiento estándar. Esta diferencia es fundamental al interpretar las conclusiones y recomendaciones de dichas agencias, especialmente en lo referente a las comparaciones de efectividad, seguridad y, sobre todo, costo-efectividad, que frecuentemente toman a eculizumab como comparador directo o indirecto.

El único ensayo identificado que responde a la población de interés, fue el EC no aleatorizado y no controlado de Ariceta et al., 2021. Este EC de fase III, de un solo brazo y multicéntrico, incluyó a 21 niños menores de 18 años con SUHa, con un peso ≥ 5 kg, que no hubieran recibido tratamiento con inhibidores del complemento y que presentaran MAT activa y daño renal. Además, todos los pacientes debían encontrarse vacunados contra *Neisseria meningitidis* antes (dentro de los 3 años previos) o al iniciar el estudio (Ariceta et al., 2021).

El EC tuvo un periodo de tamizaje que duró hasta 7 días y un periodo de 26 semanas de evaluación. Además, presentó una extensión inicial de 2 años que luego fue expandida hasta los 4,5 años tras enmienda del protocolo de estudio. Respecto a la intervención, los pacientes recibieron una dosis de carga seguido de un esquema de dosis de mantenimiento que iniciaba a los 15 días de la dosis de carga y que se repetía cada 4 u 8 semanas dependiendo del peso corporal.

El desenlace principal del EC fue la respuesta completa de MAT a las 26 semanas, definida por la normalización del recuento plaquetario ($\geq 150 \times 10^9/L$), normalización de lactato deshidrogenasa (≤ 246 U/L), y una mejora de $\geq 25\%$ en la creatina sérica respecto al valor basal. Para considerar alcanzado el desenlace primario, los participantes debían cumplir con todos los criterios previamente detallados en dos evaluaciones separadas por 28 días, así como en las evaluaciones intermedias que pudieran haberse realizado. Entre los desenlaces secundarios se evaluaron el valor de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), el cambio en la TFGe respecto al valor basal, la categoría de TFGe y la necesidad de diálisis. En cuanto al perfil de seguridad, el EC incluyó la evaluación de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios, así como la proporción de pacientes que desarrollaron anticuerpos contra ravulizumab.

Respecto al análisis de desenlaces, el EC señala que 2 pacientes fueron excluidos del grupo de análisis completo por no ser elegibles después del tratamiento¹ y un paciente fue excluido por incumplimiento del protocolo debido a que no cumplía los criterios de laboratorio para lactato deshidrogenasa. El grupo de análisis final fueron 18 pacientes con una mediana de edad de 5,2 años (rango: 0,9; 17,3) y una mediana de peso de 16,7

¹ Un paciente no cumplía los criterios de laboratorio para el recuento de plaquetas, LDH y hemoglobina; y otro presentó una prueba positiva para *E. coli* productora de toxina Shiga.

kg (rango: 8,4-69,3). Antes del tratamiento con ravulizumab, 6 pacientes (28,6 %) habían recibido plasmaféresis/infusión de plasma. Antes del inicio de la evaluación, 7 pacientes (38,9 %) habían sido tratados en una unidad de cuidados intensivos, con una duración media de 9,0 (17,7) días.

Un total de 17 pacientes completaron el período de evaluación inicial de 26 semanas y entraron en el período de extensión. Un paciente interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso durante el período de evaluación inicial (empeoramiento de la anemia y una crisis hipertensiva). Solo un paciente fue suspendido del período de extensión. Este paciente presentó una respuesta completa a la MAT el día 88 y fue suspendido por decisión médica el día 350. El motivo de la suspensión no se debió a un problema de seguridad.

Durante las 26 semanas del período de evaluación inicial, 14 de 18 pacientes (77,8 %) lograron una respuesta completa a la MAT. La mediana de tiempo para completar la respuesta a la MAT, considerando todos los datos disponibles, fue de 30 días (IC del 95 %: 22,0-88,0). Durante el período de extensión, hasta la semana 50, otros 3 pacientes lograron una respuesta completa a la MAT (respuesta completa a la MAT en un total de 17/18 [94,4 %] pacientes). Solo un paciente no logró una respuesta completa a la MAT, ya que se interrumpió el tratamiento durante el período de evaluación inicial (día 21).

En cuanto a la función renal, esta mejoró sustancialmente desde el inicio del tratamiento, con un aumento medio en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 80,0 ml/min por 1,73 m² (rango, 0-222,0) en la semana 26 y de 94,0 ml/min por 1,73 m² (rango, 10-230) en la semana 50. De los 6 pacientes que recibían diálisis al inicio, 5 de ellos (83,3 %) dejaron de recibir diálisis en la semana 26 y los 6 (100 %) dejaron de recibir diálisis en la semana 50. Ninguno de los 12 pacientes que dejaron de recibir diálisis al inicio del estudio requirió retomarla durante el seguimiento. Se observó una mejoría en la TFGe en 15 pacientes (88,2 %), mientras que 2 pacientes (11,8 %) permanecieron en la misma categoría. En la semana 50, los 16 pacientes con datos evaluables habían mejorado su categoría de TFGe.

Nueve pacientes obtuvieron datos evaluables para la Evaluación Funcional Pediátrica de la Terapia de Enfermedades Crónicas (FACIT)-Fatiga al inicio del estudio, en la semana 26 y en la semana 50. Respecto a la puntuación de la FACIT-Fatiga Pediátrica, a las semanas 26 y 50, el 100 % de los nueve pacientes presentó un cambio de al menos 3 puntos [considerado por el EC como el cambio mínimo de puntaje para definir mejora clínica importante (Cella et al., 2002)], en comparación con el inicio. La mediana del aumento en la puntuación de la FACIT-Fatiga Pediátrica fue de 10,0 (rango: 4,0-48,0) y 9,0 (rango: 3,0-47,0) en la semana 26 y la semana 50, respectivamente.

Para el análisis de seguridad se consideró a la totalidad de los participantes ($n = 21$) de los cuales el 100 % experimentó al menos un efecto adverso, siendo los más frecuentes la pirexia, cefalea, nasofaringitis, diarrea y vómitos. Catorce pacientes (66,7 %) experimentaron efectos adversos graves, siendo las más frecuentes gastroenteritis vírica y dolor abdominal, reportados en 2 pacientes cada uno (9,5 %). Un paciente (4,8 %), experimentó un efecto adverso de grado 3 emergente del tratamiento, catalogado como empeoramiento de la anemia y crisis hipertensiva, que dio lugar a la interrupción del estudio el día 21. Cuatro pacientes (19,0 %) experimentaron reacciones adversas durante la infusión del fármaco del estudio, y uno de ellos presentó hipersensibilidad leve al ravulizumab en tres ocasiones distintas. Estos casos se resolvieron con la interrupción de la dosis del fármaco del estudio, la administración de difenhidramina y paracetamol, y una velocidad de infusión más lenta. Además, los pacientes permanecieron en el estudio. No se reportaron muertes ni infecciones meningocócicas.

En el análisis crítico se identificaron algunas limitaciones metodológicas que afectan la validez de las conclusiones del EC. En primer lugar, el EC tuvo un diseño no aleatorizado, de un solo brazo y de etiqueta abierta. La ausencia de aleatorización en la asignación de los participantes introduce un potencial sesgo de selección, lo que podría llevar a diferencias sistemáticas iniciales entre ellos. El diseño de etiqueta abierta del estudio, donde tanto los participantes como los investigadores/evaluadores tenían conocimiento de la intervención asignada, introduce un riesgo significativo de sesgo de realización. El conocimiento del tratamiento podría haber influido en el comportamiento de los participantes o en la forma en que se administró la intervención (sesgo de realización). En segundo lugar, se debe considerar que este estudio presentó un tamaño de muestra reducido ($n = 18$). Asimismo, la ausencia de descripción del cálculo del tamaño de la muestra es una omisión importante. Esto no solo impide determinar si el estudio tenía la potencia estadística adecuada para detectar efectos significativos, sino que también hace que la evaluación del sesgo de desgaste sea poco clara. Por otro lado, el EC no presentó subanálisis específico para los pacientes con peso mayor a 10 kg. Esta falta de análisis por subgrupos reduce la capacidad del estudio para atribuir con claridad un efecto positivo del tratamiento sobre la clase funcional en el subgrupo de interés definido en el presente dictamen. Finalmente, respecto al desenlace de calidad de vida, el EC consideró un cambio de al menos 3 puntos como diferencia clínicamente importante. No obstante, este umbral fue tomado de un estudio en población con edad mínima de 17 años, por lo que su validez en niños más pequeños, tales como los incluidos en el presente ensayo (mediana de edad de 5,2 años), es cuestionable.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos para la evaluación de eficacia y seguridad de ravulizumab en pacientes pediátricos con SUHa: i) Los pacientes pediátricos a partir de 10 kg con SUHa sin tratamiento previo con inhibidores del complemento constituyen una población rara con una incidencia estimada de 0,26 y 0,75

casos por millón de habitantes de 20 años o menos. Sin embargo, el SUHa presenta una mortalidad que alcanza hasta un 25 % durante la fase aguda de la enfermedad; ii) La baja frecuencia de la enfermedad limita la cantidad de información científica disponible. En este sentido, la evidencia disponible para este dictamen se restringió a cuatro ETS y un EC, lo que refleja una escasez general de investigación primaria en esta población específica; iii) Tres de las ETS identificadas recomendaron el uso de ravulizumab en pacientes con SUHa, mientras que una de estas concluyó que no se demostraba un beneficio añadido claro en comparación con eculizumab. Todas las ETS se basaron en el mismo cuerpo de evidencia primaria compuesto por dos EC de un solo brazo, siendo uno de ellos realizado en población pediátrica, y por tanto el de mayor pertinencia para la pregunta PICO de este dictamen. Es crucial destacar que el contexto sanitario en el que todas las ETS incluidas en el presente dictamen basaron sus conclusiones, incluía a eculizumab como alternativa terapéutica disponible para esta población; iv) La evidencia primaria disponible, proveniente del único EC pediátrico analizado, se considera de baja calidad metodológica. Dicho estudio fue de etiqueta abierta y de un solo brazo, lo que introduce un alto riesgo de sesgo de realización. A pesar de estas limitaciones, el desenlace primario, la respuesta completa de la MAT, mostró una mejora en los participantes. También se reportaron mejoras en otros resultados relevantes para el presente dictamen, como la función renal (en el contexto de la enfermedad renal crónica) y la calidad de vida. Aunque se documentaron efectos adversos graves en un porcentaje significativo de pacientes (66.7 %), solo un paciente discontinuó el tratamiento; v) No se encontró evidencia comparativa directa que demuestre que el tratamiento con ravulizumab sea superior a la terapia de soporte en desenlaces clínicos cruciales para esta población, tales como la supervivencia global, enfermedad renal crónica, efectos adversos graves o calidad de vida. Esta ausencia de comparaciones directas limita la capacidad de establecer la magnitud del beneficio añadido de ravulizumab frente al tratamiento estándar actual; vii) Actualmente, el manejo del SUHa pediátrico en EsSalud se limita exclusivamente a medidas de soporte. Sin embargo, se estima que, en ausencia de inhibidores del complemento, aproximadamente el 50 % de los pacientes progresará a enfermedad renal crónica y hasta un 25 % podría fallecer durante la fase aguda de la enfermedad. En este contexto, ravulizumab representaría una alternativa terapéutica para una población con necesidades clínicas no cubiertas.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de ravulizumab para pacientes pediátricos a partir de 10 kg con síndrome urémico hemolítico atípico sin tratamiento previo con inhibidores del complemento como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de

aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ariceta, G., Dixon, B. P., Kim, S. H., Kapur, G., Mauch, T., Ortiz, S., Vallee, M., Denker, A. E., Kang, H. G., Greenbaum, L. A., Lovell, H., Muff-Luett, M., Malone, K., Adeagbo, O., Wilkerson, A., Fraga, G., Sarri, S., Cheong, H. I., Ahn, Y. H., & Han, K. H. (2021). The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney International*, *100*(1), 225-237. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.046>
- Barbour, T., Scully, M., Ariceta, G., Cataland, S., Garlo, K., Heyne, N., Luque, Y., Menne, J., Miyakawa, Y., Yoon, S.-S., Kavanagh, D., Babu, S., Broeders, N., Lietar, N., Brown, F., Campbell, P., Campistol, J. M., Chowdhury, P., Kasimatis, T., ... Wong, E. K. S. (2021). Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney International Reports*, *6*(6), 1603-1613. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.884>
- Campistol, J. M., Arias, M., Ariceta, G., Blasco, M., Espinosa, L., Espinosa, M., Grinyó, J. M., Macía, M., Mendizábal, S., Praga, M., Román, E., Torra, R., Valdés, F., Vilalta, R., & Rodríguez De Córdoba, S. (2015). Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: Diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*, *35*(5), 421-447. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>
- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. (2023). *Ravulizumab (Ultomiris)*. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0740%20Ultomiris%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>
- Cella, D., Eton, D. T., Lai, J.-S., Peterman, A. H., & Merkel, D. E. (2002). Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *Journal of Pain and Symptom Management*, *24*(6), 547-561. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00529-8](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00529-8)
- Córdoba, J. P., Contreras, K. M., Larrarte, C., Espitaleta, Z., González, L. E., Ibarra, M., Echeverri, J. E., Carrascal, M., Valderrama, L. A., & Prada, M. (2015). Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Revista Colombiana de Nefrología*, *2*(1), 19-40. <https://doi.org/10.22265/acnef.2.1.199>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2024). *FICHA TÉCNICA ULTOMIRIS*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE_01298_V02.pdf
- European Medicines Agency. (2024). *Ultomiris*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf
- Fakhouri, F., Zuber, J., Frémeaux-Bacchi, V., & Loirat, C. (2017). Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*, *390*(10095), 681-696. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4)
- Food and Drug Administration. (2024). *ULTOMIRIS®*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761108s0371bl.pdf
- Frémeaux-Bacchi, V., Fakhouri, F., Garnier, A., Bienaimé, F., Dragon-Durey, M.-A., Ngo, S., Moulin, B., Servais, A., Provot, F., Rostaing, L., Burtay, S., Niaudet, P., Deschênes, G., Lebranchu, Y., Zuber, J., & Loirat, C. (2013). Genetics and Outcome

- of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(4), 554-562. <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>
- Gavriilaki, E., & Brodsky, R. A. (2020). Complementopathies and precision medicine. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2152-2163. <https://doi.org/10.1172/JCI136094>
- Gurevich, E., & Landau, D. (2023). Pharmacological Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric Patients: Current and Future. *Pediatric Drugs*, 25(2), 193-202. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00555-6>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2020). *Ravulizumab (atypical haemolytic uraemic syndrome)*. https://www.iqwig.de/download/a20-68_ravulizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- Instituto Nacional de Salud. (2025). *Ravulizumab en pacientes adultos con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos*. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/8066049/6768643-ets-emc-n-03-sdets_cets-2025_ravulizumab-en-pacientes-adultos-con-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-con-hemolisis-y-de-alta-actividad-2.pdf
- Legendre, C. M., Licht, C., Muus, P., Greenbaum, L. A., Babu, S., Bedrosian, C., Bingham, C., Cohen, D. J., Delmas, Y., Douglas, K., Eitner, F., Feldkamp, T., Fouque, D., Furman, R. R., Gaber, O., Herthelius, M., Hourmant, M., Karpman, D., Lebranchu, Y., ... Loirat, C. (2013). Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 368(23), 2169-2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta710/resources/ravulizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-pdf-11850465137605>
- Noris, M., Caprioli, J., Bresin, E., Mossali, C., Pianetti, G., Gamba, S., Daina, E., Fenili, C., Castelletti, F., Sorosina, A., Piras, R., Donadelli, R., Maranta, R., Van Der Meer, I., Conway, E. M., Zipfel, P. F., Goodship, T. H., & Remuzzi, G. (2010). Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(10), 1844-1859. <https://doi.org/10.2215/CJN.02210310>
- Scottish Medicine Consortium. (2021). *Ravulizumab 300mg/3mL and 1,100 mg/11mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®)*. <https://scottishmedicines.org.uk/media/5942/ravulizumab-ultomiris-ahus-final-april-2021docx-for-website.pdf>
- Sheridan, D., Yu, Z.-X., Zhang, Y., Patel, R., Sun, F., Lasaro, M. A., Bouchard, K., Andrien, B., Marozsan, A., Wang, Y., & Tamburini, P. (2018). Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLOS ONE*, 13(4), e0195909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195909>
- Verhave, J. C., Wetzels, J. F. M., & Van De Kar, N. C. A. J. (2014). Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(suppl 4), iv131-iv141. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu235>
- Yan, K., Desai, K., Gullapalli, L., Druyts, E., & Balijepalli, C. (2020). Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clinical Epidemiology*, Volume 12, 295-305. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S245642>

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir ravulizumab debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

| | |
|---|--|
| Diagnóstico/ condición de salud | Síndrome urémico hemolítico atípico sin tratamiento previo con inhibidores del complemento |
| Grupo etario | Pediátricos a partir de los 10 kilos |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente | 12 meses |
| Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§] | <p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de SUHa según los criterios siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Actividad de ADAMTS-13 \geq 10 % en muestras de sangre tomadas antes del intercambio de plasma o la infusión de plasma 2. La prueba de Escherichia coli productora de toxina Shiga da resultado negativo en pacientes con antecedentes de diarrea sanguinolenta en las 2 semanas anteriores. 3. La microangiopatía trombótica debe ser inexplicable (no una microangiopatía trombótica secundaria). • Los pacientes no deben tener antecedentes de fracaso del tratamiento con ravulizumab. |
| Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N° 7 | <p>Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[£]) • Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia**, de corresponder • Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[∂]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia† del centro asistencial de corresponder. |
| Criterios para la suspensión del medicamento | <ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. • En diálisis durante \geq 4 de los 6 meses anteriores mientras recibía ravulizumab y no logró demostrar resolución o estabilización de las complicaciones neurológicas o extrarrenales si estas estaban presentes originalmente. • Empeoramiento de la función renal con una reducción de la TFGe o un aumento de la creatinina \geq 25 % respecto al valor inicial. • Otros, según evaluación clínica del médico tratante. |

*El médico especialista solicitante debe ser un pediatra hematólogo o pediatra nefrólogo.

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

£ Respuesta clínica: normalización de los parámetros hematológicos (por ejemplo, recuento de plaquetas y niveles de LDH), estabilización del daño en órganos terminales (como lesión renal aguda o isquemia cerebral) y prevención de la necesidad de diálisis en pacientes con enfermedad renal en estadios previos a la etapa terminal.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

∂ RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

| Base de datos | PubMed Fecha de búsqueda: 28 de abril de 2025 | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia | #1 (Atypical Hemolytic Uremic Syndrome[Mesh] OR Atypical Hemolytic[tiab] OR "Hemolytic Syndrome"[tiab:~2] OR Non-Stx-HUS[tiab] OR Nonenteropathic HUS[tiab] OR Non-Enteropathic HUS[tiab] OR Nonenteropathic Hemolytic[tiab] OR Non-Enteropathic Hemolytic[tiab] OR Non-Shiga-Like Toxin[tiab]) AND (Ravulizumab[nm] OR Ravulizumab[tiab] OR Ultomiris[tiab]) | 67 |

Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library Fecha de búsqueda: 28 de abril de 2025 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia | #1 MH Atypical Hemolytic Uremic Syndrome | 1 |
| | #2 (Atypical NEAR/1 Hemolytic):ti,ab,kw | 66 |
| | #3 (Hemolytic NEAR/2 Syndrome):ti,ab,kw | 218 |
| | #4 Non-Stx-HUS:ti,ab,kw | 0 |
| | #5 (Nonenteropathic NEAR/1 HUS):ti,ab,kw | 0 |
| | #6 (Non-Enteropathic NEAR/1 HUS):ti,ab,kw | 0 |
| | #7 (Nonenteropathic NEAR/1 Hemolytic):ti,ab,kw | 0 |
| | #8 (Non-Enteropathic NEAR/1 Hemolytic):ti,ab,kw | 0 |
| | #9 (Non-Shiga-Like NEAR/1 Toxin):ti,ab,kw | 0 |
| | #10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 219 |
| | #11 MH Ravulizumab | 0 |
| | #12 Ravulizumab:ti,ab,kw | 234 |
| | #13 Ultomiris:ti,ab,kw | 12 |
| | #14 #11 OR #12 OR #13 | 234 |
| | #15 #10 AND #14 | 12 |

Tabla suplementaria 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

| Base de datos | LILACS Fecha de búsqueda: 28 de abril de 2025 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia | #1 ((mh:(atypical hemolytic uremic syndrome) OR (atypical hemolytic) OR (urémico atípico) OR (hemolytic uremic) OR (urêmica atípica) OR (non-stx-hus) OR (nonenteropathic hus) OR (sue no enteropatic*) OR (sue no-enteropatic*) OR (nonenteropathic hemolytic) OR (hemolítico no enteropatico) OR (non-enteropathic hemolytic) OR (non-shiga-like toxin) OR (toxina no similar a shiga) OR (toxina não semelhante à shiga)) AND ((ravulizumab) OR (ultomiris))) AND instance:"lilacsplus" | 0 |