

# INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 03-2025-CETS

Mayo, 2025

## **Ravulizumab en pacientes adultos con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos**



Informe elaborado según Informe N° 01-CETS-INS-V.01 "Informe Técnico de Sustento Metodológico para el desarrollo de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) para Enfermedades Raras y Huérfanas de Alto Costo para escenarios no contemplados en las normativas", aprobado mediante Nota Informativa N° 507-2024-SDETS-CETS/INS.

**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda  
Presidente ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Victorino Jumpa Armas  
Subdirector II  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento de la IAFAS FISSAL mediante Oficio N°0240-2025-SIS-FISSAL/DICOE.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza global de la evidencia, balance de efectos, equidad, y recursos necesarios. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación fueron presentados a un grupo de trabajo quienes finalmente formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Equipo metodológico

Stefany Salvador Salvador. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Nicole Ingrid Villagaray Pacheco. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Danny Alexander Acosta Quispe. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Revisor

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Grupo de trabajo

Panel colegiado, encargado de formular la recomendación de uso de la tecnología sanitaria evaluada, conformado por:

Dr. David Vilcarano Bendezú del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (IPRESS solicitante)

Dr. Vladimir Flores Benites del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)

Q.F. María Ledezma Carbajal de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Dr. Luis Gamero Oviedo de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) del MINSA

## Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 Internacional. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Ravulizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Elaborado por Nicole Ingrid Villagaray Pacheco y Danny Alexander Acosta Quispe. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, mayo de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 03-2025-CETS.

## TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO .....	5
MENSAJES CLAVE .....	9
I INTRODUCCIÓN .....	18
I.1 Cuadro clínico.....	18
I.2 Tecnología sanitaria .....	19
I.3 Justificación de la evaluación .....	21
II OBJETIVOS .....	21
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC .....	22
III.1 Formulación de pregunta PICO .....	22
III.2 Graduación de los desenlaces .....	23
IV METODOLOGÍA .....	24
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	24
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés .....	29
IV.3 Recursos necesarios (Costos).....	29
IV.4 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. ....	32
V RESULTADOS.....	33
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD .....	33
V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....	33
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) .....	34
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA .....	59
V.5 BALANCE DE EFECTOS .....	59
V.6 EQUIDAD .....	62
V.7 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) .....	62
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS .....	64
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	64
VIII CONCLUSIONES .....	65
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	67
X DECLARACIÓN DE INTERESES .....	68
XI FINANCIAMIENTO .....	68
XII REFERENCIAS.....	68
XIII ANEXOS .....	71
ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	71
Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	71
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes .....	72



Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud..... 75

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD..... 80

ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO ..... 81

ANEXO 4. MOTIVOS DE INCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO ..... 85

ANEXO 5. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO 86

ANEXO 6. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD ..... 88

ANEXO 7. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN ..... 102

ANEXO 8. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS..... 103

ANEXO 9. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)..... 104

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CENARES	Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud
CETS	Centro de Evaluación de Tecnología Sanitaria
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Cost of Illness
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CONOSCE	Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DENOT	Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EC	Ensayo clínico
EMA	European Medicines Agency
EORCT QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation")
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FDA	Food and Drug Administration
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GPC	Guía de Práctica Clínica
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
HR	Hazard Ratio
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen



INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
LDH	Lactato deshidrogenasa
MINORS	Methodological Index for Non-Randomized Studies
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
NOS	Newcastle-Ottawa
OMS	Organización Mundial de la Salud
PMN	Polimofonucleares
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
RTI	Razón de Tasa de Incidencias
SIS	Seguro Integral de Salud
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) como Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública requerida mediante Oficio N°0240-2025-SIS-FISSAL/DICOE, en atención a la evaluación prestacional requerida por el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara y clonal de las células progenitoras hematopoyéticas, cuya presentación clínica incluye anemia hemolítica, fatiga e ictericia. El manejo tradicional se basa en brindar medidas de soporte como transfusiones sanguíneas, terapia anticoagulante, entre otras. El trasplante de progenitores hematopoyéticos es descrito como una alternativa “curativa” pero suele ser reservada para pacientes con características particulares. Ante ello, se ha propuesto el uso de inhibidores del factor de complemento como ravulizumab como una terapia que mejore la supervivencia en estos pacientes.
- El ravulizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor del complemento C5, aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la HPN. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes (BE01295 y BE01298), pero no está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO validada fue: **P**: pacientes adultos con HPN con hemólisis y alta actividad, no candidatos a trasplante; **I**: ravulizumab; **C**: mejor terapia de soporte o placebo; **O**: supervivencia, calidad de vida, eventos adversos serios (críticos); dependencia transfusional, anemia hemolítica, eventos adversos 3 y 4 (importantes).
- No se hallaron ensayos clínicos aleatorizados ni estudios observacionales de comparación directa. La evidencia se basó en un ensayo clínico de fase II de un brazo y dos estudios observacionales tipo cohorte de un brazo con tamaños de muestra reducidos (de 6 a 76 participantes). Los estudios reportaron información para la supervivencia, calidad de vida, eventos adversos serios, y anemia hemolítica. Ningún estudio reportó información sobre la dependencia transfusional ni eventos adversos de grado 3 y 4. Sin embargo, brindaron información de desenlaces aproximados: transfusiones en el periodo de mantenimiento y eventos adversos relacionados a ravulizumab (independientemente de la severidad), los cuales fueron presentados al grupo de trabajo.



- Los estudios cuentan con limitaciones metodológicas importantes. Los tres estudios reportaron promedios y desviaciones estándar en lugar de medianas y rangos intercuartílicos para los desenlaces de calidad de vida y anemia hemolítica. Esto no fue apropiado para el tipo de distribución esperada en dichos desenlaces ya que los valores entre los promedios y medianas puede diferir de forma importante. Por ello, no fue posible realizar cálculos estadísticos propios para estimar valores de significancia estadística con pruebas no paramétricas, medidas de efecto absolutas, ni sus respectivos intervalos de confianza al 95% con el fin de evaluar los cambios entre las mediciones finales y basales. Además, no fue posible estimar medidas de efecto ni sus intervalos de confianza para los desenlaces restantes dada la ausencia de un grupo comparador. Finalmente, la certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue “muy baja”.
- Los juicios del marco multicriterio emitidos por los integrantes del grupo de trabajo fueron, en su mayoría, unánimes. Cuando no hubo consenso, se eligió la opción de juicio que alcanzó la mayoría simple de votos. En resumen, los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: “no existe alternativa”; efectos deseables: “inciertos (no lo sé)”; efectos indeseables: “inciertos (no lo sé)”; certeza global de la evidencia: “muy baja”; balance de los efectos: “inciertos (no lo sé)”; equidad: “probablemente aumentada”; y recursos necesarios: “costos extensos”.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió la siguiente recomendación por mayoría simple: En pacientes adultos con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, no se recomienda el uso de ravulizumab (**recomendación en contra del uso de la TS, basada en una certeza de evidencia muy baja**).

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### Cuadro clínico

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de las células progenitoras hematopoyéticas originada por una mutación somática en el gen PIG-A. Es una enfermedad considerada rara y huérfana por su muy baja prevalencia. La incidencia de casos reportados está en el rango de 1 a 10 casos por millón de personas. La presentación clínica inicial con frecuencia es una anemia hemolítica no explicada y asociada a múltiples síntomas como fatiga, ictericia y orina oscura.

#### Tecnología sanitaria

El ravulizumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 inhibiendo a esta proteína en la cascada terminal del complemento. Al inhibir la proteína en la cascada de activación, reduce la hemólisis de los glóbulos rojos. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con ravulizumab son cefalea, infección del tracto respiratorio inferior. Mientras que los eventos adversos serios son infección meningocócica, infección por aspergillus y sepsis.

En Perú, el ravulizumab es un fármaco que se comercializa bajo la denominación de Ultomiris®. Cuenta con dos registros sanitarios por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N° BE01295 y N° BE01298, vigentes hasta 2028. Actualmente, ravulizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

#### Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) como Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública requerida mediante Oficio N°0240-2025-SIS/FISSAL/DICOE, en atención a la evaluación prestacional requerida por el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, según lo establecido en la Directiva Administrativa Interna N°003-2022-SIS/FISSAL "Directiva Administrativa Interna sobre la cobertura de las Prestaciones de Salud a cargo de las IAFAS Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL, aprobado con Resolución Jefatural y sus modificatorias N°038-2022-SIS-FISSAL/J.

## OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza global de la evidencia, balance de efectos, equidad y recursos necesarios para la evaluación multicriterio de ravulizumab para pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ravulizumab para pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre ravulizumab considerando ocho criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza global de la evidencia, Equidad, y Recursos Necesarios. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decisión* (EtD).

### **Pregunta clínica y graduación de desenlaces**

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de las pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### **Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)**

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE y Cochrane Library desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 04 de abril de 2025. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la



plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias Tool de Cochrane* (RoB) o *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) según el estudio incluido cuente o no con aleatorización, respectivamente. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser: “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables, se tomó en cuenta los valores de magnitud propuestos por IQWiG. Según ello, se pudo diferenciar entre “no efecto”, y magnitudes de efecto “pequeño”, “moderado” y “grande” siempre que la certeza de la evidencia fuera al menos “baja” según la metodología GRADE. Caso contrario, se concluyó que el efecto es incierto y por ende no se determinó la magnitud de este.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

### **Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad**

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC – Perú). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 04 de abril de 2025 aplicando filtros para estudios locales o regionales.



## Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud".

## Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los ocho criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por los representantes del grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

## RESULTADOS

**Pregunta clínica:** La pregunta PICO validada y la graduación de importancia de desenlaces fue la siguiente, **P:** pacientes adultos con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos; **I:** ravulizumab; **C:** mejor terapia de soporte o placebo; **O:** sobrevida (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), dependencia de transfusión (importante), anemia hemolítica (importante) y eventos adversos 3 y 4 (importante). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Los juicios, emitidos para cada criterio, por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes en todos los casos. En dicho escenario se eligió la opción de juicio que alcanzó la mayoría simple de votos.



**Necesidad clínica:** Las guías de práctica clínica mencionan que el manejo de este grupo de pacientes se basa en brindar medidas de soporte como transfusiones sanguíneas, terapia antitrombótica, entre otros. Enuncian que el tratamiento “curativo” es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, el cual suele ser reservado para pacientes con características particulares. En adición, las guías mencionan el uso de inhibidores del factor de complemento, los cuales no se encuentran disponibles en el PNUME, como alternativas terapéuticas que podrían mejorar la supervivencia de estos pacientes. En base a ello, el grupo de trabajo justificó que no hay alternativa terapéutica específica para la población planteada. Por ello, consideró que no existe alternativa y que se trata de una “necesidad clínica no cubierta”; es decir **"no existe alternativa"**.

**Efectos deseables e indeseables:** No se hallaron ensayos clínicos aleatorizados ni estudios observacionales de comparación directa. La evidencia para responder a la PICO validada provino de un ensayo clínico de fase II de un brazo y de dos estudios observacionales tipo cohorte de un brazo con tamaños de muestra reducidos (de 6 a 76 participantes). Los estudios reportaron información para la sobrevida, calidad de vida, eventos adversos serios, y anemia hemolítica. Ningún estudio reportó información sobre la dependencia transfusional ni eventos adversos de grado 3 y 4. Sin embargo, brindaron información de desenlaces aproximados: transfusiones en el periodo de mantenimiento y eventos adversos relacionados a ravulizumab (independientemente de la severidad), los cuales fueron presentados al grupo de trabajo.

Se identificaron limitaciones metodológicas importantes en los estudios incluidos. Los tres estudios reportaron promedios y desviaciones estándar en lugar de medianas y rangos intercuartílicos para los desenlaces de calidad de vida y anemia hemolítica. Esto no fue apropiado para el tipo de distribución esperada en dichos desenlaces ya que los valores entre los promedios y medianas puede diferir de forma importante. Por ello, no fue posible realizar cálculos estadísticos propios para estimar valores de significancia estadística con pruebas no paramétricas, medidas de efecto absolutas, ni sus respectivos intervalos de confianza al 95% con el fin de evaluar los cambios entre las mediciones finales y basales. Además, no fue posible estimar medidas de efecto ni sus intervalos de confianza para los desenlaces restantes dada la ausencia de un grupo comparador. Finalmente, la certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue “muy baja”.

En base a lo anterior, en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, los efectos deseables (beneficios) del uso de ravulizumab fueron considerados inciertos ya que



la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos deseables son “**inciertos (no lo sé)**”.

De forma similar, en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, los efectos indeseables (daños) del uso de ravulizumab fueron considerados inciertos ya que la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos deseables son “**inciertos (no lo sé)**”.

**Certeza de la evidencia:** Para valorar la certeza global de la evidencia se tomó en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, por ende, la certeza de la evidencia global fue considerada “**Muy Baja**”.

**Balance de efectos deseables e indeseables:** Dado que los beneficios fueron catalogados como “inciertos (no lo sé)”, los daños como “inciertos (no lo sé)”, y la certeza global de la evidencia fue “muy baja”; el grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el balance de efectos es “**incierto (no lo sé)**”.

**Equidad:** No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ravulizumab en la equidad en salud en grupos vulnerables de la población de interés. Se tomaron en consideración preguntas orientadoras principalmente relacionadas a comparar el acceso a las terapias, para emitir un juicio. Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría que el juicio para el criterio de equidad para la población objetivo “**probablemente aumentada**”.

**Recursos necesarios (costos):** El estudio de costos reportó una variante clínica con el uso de ravulizumab comparado con la mejor terapia de soporte. Tomando en cuenta que el diferencial de costos (diferencia de S/. 1 063 098.37 más por paciente por año) superaba las 16 Unidades Impositivas Tributarias (UIT), el grupo de trabajo consideró por unanimidad que ravulizumab genera “**costos extensos**”.

## **RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN**

En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, no se recomienda el uso de ravulizumab.

**Comentarios:** Esta recomendación se dio por mayoría simple. Tres de cuatro miembros del grupo de trabajo indicaron que “no se recomienda” la TS. Sus argumentos se fundamentaron en una certeza de la evidencia muy baja, balance de los efectos inciertos y costos extensos en los recursos necesarios.



<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, el efecto de ravulizumab de los beneficios y daños fueron inciertos, y la certeza global de la evidencia fue muy baja. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como "muy baja".	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.</b>		

**PALABRAS CLAVES:** Hemoglobinuria paroxística, Adulto, Evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS)



## I INTRODUCCIÓN

### I.1 Cuadro clínico

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de las células progenitoras hematopoyéticas originada por una mutación somática en el gen PIG-A, ubicado en el brazo corto del cromosoma X. Este gen codifica una proteína implicada en la síntesis de anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI), un componente esencial de la membrana celular. Como resultado de la mutación, se produce un anclaje GPI defectuoso, lo que impide la fijación adecuada de proteínas reguladoras clave del sistema del complemento (1). La deficiencia de estas proteínas permite a una activación no regulada del sistema del complemento lo que produce hemólisis intravascular, principalmente (2).

La HPN es una enfermedad considerada rara y huérfana. La incidencia de esta condición se ha reportado en el rango de 1 a 10 casos por millón de personas (3). La HPN afecta predominantemente a adultos (hombres y mujeres por igual) con una edad media de presentación de 30 años, aunque también se han documentado casos en la infancia (4). Respecto a su pronóstico, históricamente la mediana de supervivencia de los pacientes que recibe terapia de soporte suele ser de 15 a 20 años, siendo la trombosis la principal causa de mortalidad (5).

La HPN suele manifestarse clínicamente mediante la ocurrencia de anemia hemolítica no explicada y asociada a múltiples síntomas como fatiga, ictericia, y orina oscura (6). El diagnóstico se basa principalmente en la citometría de flujo aplicada a glóbulos rojos y polimorfonucleares (PMN). Esta técnica permite cuantificar las poblaciones celulares con deficiencia de anclaje GPI, lo que a su vez permite estimar el tamaño del clon afectado. En adición, como parte del estudio diagnóstico, también se realiza un examen de médula ósea (6).

Desde el punto de vista clínico se ha establecido tres subtipos de HPN (7). El primer tipo de HPN es la clásica. Se caracteriza por hemólisis intravascular florida (hemoglobinuria macroscópica frecuente o persistente), con más de un 50 % de PMN deficientes en GPI y una población mayoritaria de hematíes tipo III (deficiencia completa de GPI). Los pacientes no presentan enfermedad medular asociada. El segundo tipo de HPN es aquella asociada a otras hemopatías como pueden ser anemia aplásica o síndrome mielodisplásico. La tasa de hemólisis es moderada-leve (hemoglobinuria macroscópica intermitente o ausente). El porcentaje de PMN deficientes en GPI en estos pacientes es variable, sin embargo, normalmente es inferior al 30 %. Finalmente, el tercer tipo de



HPN es la subclínica en la cual no hay evidencia clínica o bioquímica de hemólisis, pero pueden detectarse pequeños clones de células hematopoyéticas deficientes en GPI. El porcentaje de PMN de HPN detectado mediante citometría de flujo es inferior al 1 %.

Respecto al tratamiento, el manejo tradicional de la HPN se basa en brindar medidas de soporte como las transfusiones sanguíneas, la terapia anticoagulante, entre otras (6). Por ejemplo, en pacientes con HPN que cursan con anemia sintomática, el enfoque terapéutico habitual incluye transfusiones sanguíneas repetidas o eritropoyetina, acompañadas con suplementos de hierro y ácido fólico (2). En pacientes que cursan con episodios agudos de hemólisis, se ha propuesto el uso de corticoides y/o andrógenos; y para reducir el riesgo de trombosis, se brindan anticoagulantes como warfarina, heparinas de bajo peso molecular, entre otras (5).

Por otro lado, la HPN puede tratarse mediante trasplante alogénico de médula ósea, el cual se ha descrito en la literatura como un tratamiento “curativo”. Sin embargo, suele ser una alternativa reservada para pacientes jóvenes con concurrente insuficiencia de la médula ósea, la cual puede tener como condición patológica de fondo a la anemia aplásica severa, síndromes mielodisplásicos, entre otros (5, 6).

Con el objetivo de contar con alternativas de tratamiento que prolonguen la sobrevida en estos pacientes y cuenten con un adecuado perfil de seguridad, se ha propuesto el uso de inhibidores del factor del complemento (C5) para bloquear la cascada del complemento que induce procesos de hemólisis intravascular (5). Entre los inhibidores del factor del complemento se encuentran fármacos como eculizumab, pegcetacoplan, o ravulizumab (5), siendo este último, la tecnología sanitaria motivo de evaluación.

## **I.2 Tecnología sanitaria**

El ravulizumab (Ultomiris® Alexion Pharmaceuticals, Inc.), es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 inhibiendo a esta proteína en la cascada terminal del complemento (8). Al inhibir la proteína en la cascada de activación, reduce la hemólisis de los glóbulos rojos (9).

En el 2018 y el 2019, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron el uso de ravulizumab para el tratamiento de pacientes con HPN, respectivamente (8,10). Los eventos adversos más frecuentemente reportados con ravulizumab fueron cefalea, e infección del tracto respiratorio inferior (8). Mientras



que los eventos adversos serios son infección meningocócica, infección por aspergillus y sepsis (11).

El ravulizumab bloquea la activación terminal del complemento, por lo que los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones, especialmente por bacterias encapsuladas. Por ello, se recomienda administrar la vacuna antimeningocócica antes de recibir la primera dosis con ravulizumab (9).

En el Perú, ravulizumab cuenta con registro sanitario BE01295, según última revisión en la página web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) – Perú (11).

La dosificación y el esquema de tratamiento de ravulizumab varía según su indicación terapéutica y rango de peso corporal. Los pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con un rango de peso de 60 kg a menos de 100kg reciben una dosis de carga de 2 700 mg y luego de 2 semanas reciben la primera dosis de mantenimiento de 3 300 mg y luego continúan recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas (11). A continuación, se muestra en la **Tabla 1** la dosis recomendada para pacientes adultos acorde al rango de peso corporal, según la DIGEMID.

**Tabla 1.** Dosis recomendada de ravulizumab para pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna\*.

Rango de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg) e intervalo de la dosis (mg)	
60 a menos de 100	2 700	3 300mg	Cada 8 semanas

\*El esquema terapéutico de interés del solicitante se toma en base al esquema que se describe en la ficha técnica de ravulizumab (según ficha técnica de DIGEMID. Registro sanitario BE01295).

**Tabla 2.** Costo anual por paciente de ravulizumab en el Perú con hemoglobinuria paroxística nocturna.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Ravulizumab 300 mg/3ml Inyectable	12 722.00	Rango de peso de 60kg a menos de 100kg: • Dosis de carga: 2 700mg • Dosis de mantenimiento: 3 300mg	86	1 094 092

\*El precio fue proporcionado por el Hospital Nacional Arzobispo Loayza con información actualizada al periodo 2024.

### I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) como Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública requerida mediante Oficio N°0240-2025-SIS-FISSAL/DICOE, en atención a la evaluación prestacional requerida por el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, según lo establecido en la Directiva Administrativa Interna N°003-2022-SIS/FISSAL “Directiva Administrativa Interna sobre la cobertura de las Prestaciones de Salud a cargo de las IAFAS Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL”, aprobado con Resolución Jefatural y sus modificatorias N°038-2022-SIS-FISSAL/J.

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, equidad y recursos necesarios para la evaluación multicriterio de ravulizumab para pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ravulizumab para pacientes adultos con

hemoglobinuria paroxística nocturna en adultos con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

#### III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO (**P**: población, **I**: intervención, **C**: comparador, **O**: outcomes o desenlaces) inicial formulada en la solicitud del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) como Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública requerida mediante Oficio N°0240-2025-SIS/FISSAL “Directiva Administrativa Interna sobre la cobertura de las Prestaciones de Salud a cargo de las IAFAS Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL”, aprobado con Resolución Jefatural y sus modificatorias N°038-2022-SIS-FISSAL/J., se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Pregunta PICO inicial enviada por FISSAL en atención a la evaluación prestacional requerida por el Hospital Arzobispo Loayza.

<b>Población</b>	Pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de hemoglobinuria paroxística nocturna con fenotipo clásico, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
<b>Intervención</b>	Ravulizumab <sup>†</sup>
<b>Comparador</b>	Transfusiones a demanda
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independencia transfusional</li> <li>• Mejora de la calidad de vida</li> <li>• Incremento de la supervivencia</li> <li>• Disminución de los eventos trombóticos</li> </ul>

<sup>†</sup> Dosis: 300 mg/3ml IV para el peso de 60 a 100kg; dosis de carga: 2 700 mg IV; dosis de mantenimiento: 3 300 mg IV cada 8 semanas.

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. No se pudo localizar a ningún paciente y/o familiar con la condición de salud específica para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

La evidencia se presentó en una reunión técnica, que tuvo como objetivo ajustar la pregunta PICO, con la participación del médico especialista tratante y el equipo metodológico del CETS del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de



la literatura y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS-EMC. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 4**.

**Tabla 4.** Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad <sup>†</sup> de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos
<b>Intervención</b>	Ravulizumab <sup>††</sup>
<b>Comparador</b>	Mejor terapia de soporte <sup>†††</sup> o placebo
<b>Desenlaces</b>	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul> <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dependencia transfusional</li> <li>• Anemia hemolítica</li> <li>• Eventos adversos 3 y 4</li> </ul>

<sup>†</sup>Lactato deshidrogenasa > 1.5Xlímite superior normal + > 1 o más de: astenia, hemoglobinuria o anemia con hemoglobina < 10g/dL acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis) o dolor abdominal y/o disfagia o disfunción eréctil o disnea que provoca limitación de la actividad normal o insuficiencia renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda (GPC 2023 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, GPC 2024 Hospital Nacional Arzobispo Loayza).

<sup>††</sup> Según ficha técnica de DIGEMID. Registro Sanitario BE01295. Dosis: 300 mg/3ml IV. Para el peso de 60 a 100kg: Dosis de carga: 2 700 mg IV. Dosis de mantenimiento: 3 300 mg IV cada 8 semanas.

<sup>†††</sup> Transfusiones sanguíneas o suplemento con ácido fólico o hierro o inmunosupresores.

### III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) (12). Este proceso se llevó a cabo en la reunión técnica que se tuvo con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, los desenlaces se clasificaron en: “desenlaces críticos”, “desenlaces importantes”, y “desenlaces de importancia limitada” mediante diálogo deliberativo (**Tabla 5**).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS-EMC, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

**Tabla 5.** Gradación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Dependencia de transfusión	Importante
Anemia hemolítica	Importante
Eventos adversos 3 y 4	Importante

## IV METODOLOGÍA

### IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

#### A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ravulizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE y *Cochrane Library*, que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de ClinicalTrials.gov. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 04 de abril de 2025. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

#### B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis (MA) y ECA de fase III o II, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. En el caso de no encontrarse RS o ECA, se incluyeron estudios observacionales comparativos. No obstante, debido a que se trataba de una enfermedad rara y ante la ausencia de estudios observacionales comparativos, se decidió ampliar la búsqueda e incluir estudios observacionales de comparación indirecta y estudios de un solo brazo. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Por otro lado, se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos, u otros formatos de reporte breve.

### C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) y supervisado por un revisor. Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia, los motivos de exclusión e inclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2, 3 y 4**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección correspondiente a “efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

### D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador. Se tuvo en cuenta que para estudios de un solo brazo o en los que no se realiza un proceso de aleatorización se suelen emplear herramientas como *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* (13), *Methodological index for non-randomized studies (MINORS)* (14), o *Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I)* (15). Se decidió utilizar NOS para la evaluación del riesgo de sesgo de estudios observacionales o no aleatorizados de un solo brazo (13). Para motivos de esta ETS-EMC y de acuerdo con el enfoque *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

### E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (12) y fue revisada por un revisor metodológico. La certeza de la evidencia según esta metodología se basó en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación



dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja”.

Teniendo en cuenta si la evidencia para un desenlace proviene de un ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no serias sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados según lo propuesto por el grupo GRADE (16).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza fue la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
<b>Certeza del resultado de un desenlace</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.  “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>estamos seguros que ...</b> ”
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.  “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente ...</b> ”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.  “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que ...</b> ”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.  “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>la evidencia es muy incierta sobre ...</b> ”
<b>Certeza global de una recomendación para ETS-EMC</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

## F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud relativa del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones (17).



El tamaño del efecto fue cuantificado a través de medidas absolutas como diferencias de medias (DM), diferencias de medias estandarizadas (DME) o medidas relativas como riesgo relativo (RR), Hazard Ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), según corresponda al tipo de desenlace; junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado” y “grande” para un desenlace. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base al tipo de desenlace (si el desenlace es dicotómico, si es numérico no reportado por pacientes, o si es numérico reportado por pacientes); además de la relevancia del desenlace a evaluar (si es un desenlace crítico o un desenlace importante); y, por último, el nivel de certeza de evidencia (muy baja, baja, moderada y alta). En caso la certeza de la evidencia para un desenlace fue “muy baja”, no se determinó la magnitud del efecto debido a que los resultados son muy inciertos y se categorizó como una magnitud de efecto “no cuantificable”.

Para los desenlaces dicotómicos, en el caso de que el desenlace haga referencia a eventos positivos (el beneficio en salud se produce cuando el valor de la medida relativa es menor de 1) o el desenlace haga referencia a eventos negativos (el daño en salud se produce cuando el valor de la medida relativa es mayor de 1) para poder determinar la magnitud del efecto se deberá evaluar la inversa de la medida relativa y del IC 95%. En la **Tabla 7** se describen los umbrales para los desenlaces dicotómicos.

**Tabla 7.** Valores de umbrales para determinar la magnitud de los efectos para desenlaces dicotómicos.

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja***		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq$ 5%*	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		< 0.90



Para los desenlaces numéricos reportados por los pacientes, se medirá la magnitud solo si, además de cumplir con los criterios mencionados anteriormente, el puntaje reportado proviene de un instrumento validado. También se realizará una búsqueda de estudios que informen al menos un umbral de relevancia clínica para dicho instrumento. Si se encuentra dicho umbral y es mayor al 15% del rango de la escala de medición, se usará como primer umbral (U1) para distinguir entre una magnitud trivial y pequeña. El segundo umbral (U2), entre pequeña y moderada, se calculará multiplicando U1 por 2.5; y el tercer umbral (U3), entre moderada y grande, se calculará multiplicando U1 por 4.

En caso de no encontrar umbrales de relevancia clínica y si los datos disponibles lo permiten, se transformará la diferencia de los puntajes finales entre los grupos de intervención y control reportados por el estudio en diferencias de medias estandarizadas (DME). Se utilizarán los umbrales descritos por la metodología IQWiG (17) para desenlaces numéricos que no son reportados por los pacientes.

#### **IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés**

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 04 de mayo del 2025. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1b**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

#### **IV.3 Recursos necesarios (Costos)**

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación seguridad de ravulizumab para pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte



temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Para ello, se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSA) e Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología



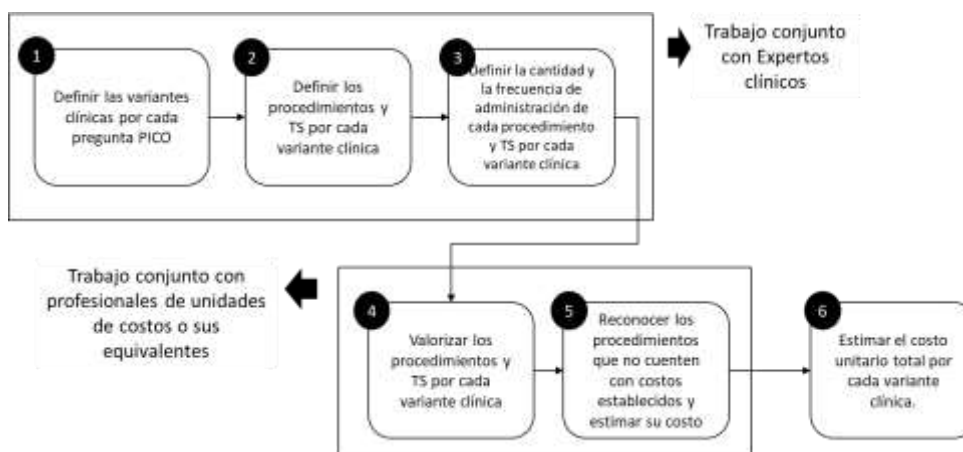
para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, INEN, DIGEMID u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

**Figura 1.** Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



#### IV.4 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (18), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC – Perú) (19). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para la evaluación de la necesidad clínica de seguridad de ravulizumab para pacientes Adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos.

Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la guía “*Uptodate of Diagnosis and mangement of paroxismal nocturnal hemoglobinuria*” del 2019 (7) y consensos internacionales como los siguientes: “Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna” del 2023 (9), “*Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxismal nocturnal haemoglobinuria*” del 2021 (20), “*How we treat paroxismal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry*” del 2018 (6), y “Consenso español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna” (9). En adición, se consultó una GPC nacional elaborada por el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (19) con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de ravulizumab, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para hemoglobinuria paroxística nocturna desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Así mismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 04 de abril de 2025. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1c**.

## V RESULTADOS

### V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

### V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS se llevó a cabo dos reuniones de diálogo deliberativo el 25 y 28 de abril del 2025 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Actualmente, la población de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos reciben transfusiones sanguíneas principalmente como mejor terapia de soporte en el sistema de salud peruano. La GPC *Uptodate of Diagnosis and mangement of paroxismal nocturnal hemoglobinuria del 2019* (7) y tres consensos (20)(6)(9) mencionan que esta es una medida de soporte estándar que puede ser brindada a estos pacientes. Además, en Perú, la “Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna” también menciona el uso de las transfusiones sanguíneas como una medida de soporte general y preventiva (19).

En base a la información proporcionada, se llevó a cabo la deliberación del juicio para este criterio y una ronda de votación. Producto de ello, el grupo de trabajo consideró que no existe una alternativa para esta población dado que la terapia transfusional que se brinda actualmente está clasificada como una terapia de soporte. En conclusión, el juicio para este criterio fue “**no existe alternativa de tratamiento (necesidad no cubierta)**”.

### V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

#### A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 657 artículos procedentes de 3 bases de datos en total. Luego de la eliminación de duplicados, se tamizaron 342 artículos. De ellos, 44 artículos fueron evaluados a texto completo. Finalmente, 3 artículos fueron incluidos en la presente ETS-EMC para responder a la PICO validada. Adicionalmente, se encontraron 23 artículos en el portal [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Sin embargo, ninguno de ellos fue incluido.

Los tres artículos seleccionados corresponden a: un ensayo clínico de fase II sin asignación aleatoria (específicamente Ib/II) que evaluó la eficacia y la seguridad de ravulizumab a diferentes dosis en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna que no habían recibido tratamiento con inhibidores del complemento (21), y dos estudios observacionales de tipo cohorte, de un solo brazo que evaluaron el uso de ravulizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (22,23).

El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se presentan en los **Anexos 2 y 3**.

#### B. Características de los estudios identificados

##### 1) Ensayo clínico fase II (específicamente Ib/II) de Roth, et al. (21)

El estudio de Roth, et al. reporta los resultados del estudio 103 NCT02598583 (fase Ib) y del estudio 201 NCT02605993 (fase II). Ambos son ensayos clínicos sin asignación aleatoria y de etiqueta abierta, con el objetivo de evaluar los efectos de ravulizumab a diferentes dosis.

La población incluida en ambos estudios fueron adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna que no habían recibido tratamiento con inhibidores del complemento previamente. Los participantes fueron tratados en 16 países y el periodo de reclutamiento fue de 5 años. Se incluyeron pacientes con edad  $\geq 18$  años, diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna, lactato deshidrogenasa  $\geq 3$  del límite superior de la normalidad, vacunación meningocócica documentada no más de 3 años antes de la dosificación. Por otro lado, se excluyeron aquellos participantes con tratamiento con un inhibidor del complemento en cualquier momento, antecedentes de



alergia a cualquier fármaco, alérgeno, excipientes de ravulizumab o alergia conocida a las proteínas de células de ovario de hámster chino.

Cabe mencionar que los autores no proporcionan información sobre la presencia de hemólisis y no se conoce si los pacientes cursan con alta actividad de la enfermedad, las cuales son características relevantes para la PICO validada de la presente ETS-EMC.

En el estudio 103 se evaluaron 3 cohortes. En la primera cohorte (n=2) se administró ravulizumab a una dosis de carga de 400 mg a 600 mg y una dosis de mantenimiento de 900mg, en la segunda cohorte (n=4) se administró una dosis de carga de 600 mg y una dosis de mantenimiento de 900 mg, y en la tercera cohorte (n=7) con una dosis de carga de 600 a 900mg y una dosis de mantenimiento de 1 800mg.

En el estudio 201 se evaluaron 4 cohortes. En la primera cohorte (n=6) se administró ravulizumab a una dosis de carga de 1 400 mg a 1 000 mg y una dosis de mantenimiento de 1 000 mg; en la segunda cohorte (n=6) se administró una dosis de carga de 2 000 mg a 1 600 mg y una dosis de mantenimiento de 1 600mg a 3 300mg; en la tercera cohorte (n=7) se administró una dosis de carga de 1 600mg y una dosis de mantenimiento de 2 400 mg a 3 300 mg; y en la cuarta cohorte (n=7) se administró una dosis de carga de 3 000 mg y una dosis de mantenimiento de 5 400 mg.

Debido a que el esquema de dosificación de las cohortes del estudio 103 y la primera cohorte del estudio 201 diferían ampliamente del esquema de dosificación validado en la pregunta PICO, estas no fueron incluidas como cuerpo de evidencia para la presente ETS-EMC. Las cohortes N° 2, 3, y 4 del estudio 201 fueron incluidas en el análisis de la evidencia debido a haber administrado dosis de ravulizumab cercanas a la dosis de validada para la pregunta PICO de esta evaluación. Las características principales del estudio de Roth et al. se detallan en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Características del ensayo clínico no aleatorizado de Roth, et al.

	<b>Roth , et al. (21) Estudio 201</b>
<b>Registro</b>	NCT02605993
<b>Diseño / fase</b>	Ensayo clínico sin asignación aleatoria / Fase II
<b>Lugar / periodo de enrolamiento</b>	16 países/ 5 años



	<b>Roth , et al. (21) Estudio 201</b>
<b>Participantes</b>	<p><b>Total de pacientes: (n=26)</b> <b>Cohortes N°2 (n=6), cohorte N°3 (n=7) y cohorte N°4 (n=7)</b></p> <p>Media y desviación estándar de la edad al momento de la primera infusión de ravulizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohorte N°2: 48.6 (23.48%)</li> <li>• Cohorte N°3: 37.3 (14.03%)</li> <li>• Cohorte N°4: 48.5 (13.43%)</li> </ul> <p>Género femenino, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohorte N°2: 1 (16.7%)</li> <li>• Cohorte N°3: 1 (14.3%)</li> <li>• Cohorte N°4: 2 (28.6%)</li> </ul>
<b>Intervención</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohorte N°2 -&gt; día 1 (2 000mg), día 22 y 43 (1 600mg), cada 6 semanas durante 4 dosis (1 600mg), 2 a 5 años cada 8 semanas (3 300mg: 40 a 60kg).</li> <li>• Cohorte N°3 -&gt; día 1 y 15 (1 600mg), día 29 (2 400mg), cada 8 semanas durante 3 dosis (2 400mg), 2 a 5 años cada 8 semanas (<b>3 300mg</b>: 40 a 60kg).</li> <li>• Cohorte N°4 -&gt; día 1 (3 000mg), día 29 (5 400mg), cada 12 semanas durante 2 dosis (5 400mg), 2 a 5 años cada 12 semanas (5 400mg: 40 a 60kg).</li> </ul>
<b>Comparador</b>	No se cuenta con comparador debido al diseño del estudio (un solo brazo)
<b>Desenlaces reportados (seguimiento)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos relacionados con el tratamiento (27 meses)</li> <li>• Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte N°2: 8.4 meses</li> <li>- Cohorte N°3: 8.4 meses</li> <li>- Cohorte N°4: 9.3 meses</li> </ul> </li> </ul>
<b>Financiamiento</b>	Alexion Pharmaceuticals, Inc. AstraZeneca

## 2) Estudio observacional de Fishman, et al. (22)

El estudio de Fishman, et al. es un estudio observacional de tipo cohorte de un solo brazo clasificado como un “estudio de mundo real” que se realizó en Estados Unidos (EE. UU). El objetivo principal fue informar los resultados hematológicos y clínicos de pacientes estadounidenses con HPN durante 12 meses después de recibir tratamiento con inhibidores del complemento C5.

La población incluida fueron adultos ( $\geq 18$  años) diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna tratados con un inhibidor de complemento C5 entre el 1 de enero de 2010 y el 17 de junio de 2021, alguno de los cuales recibió previamente otro inhibidor del complemento: eculizumab. Se excluyeron a aquellos participantes con antecedentes de miastenia gravis, síndrome hemolítico urémico atípico o trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, sin al menos una visita médica registrada  $\geq 6$  meses antes de la fecha de inicio del tratamiento.

Cabe mencionar que los autores no proporcionan información sobre la presencia de hemólisis, no se conoce si los pacientes cursan con alta actividad de la enfermedad, ni proporcionan información sobre el esquema de dosificación de ravulizumab brindado a los participantes, las cuales son características relevantes a evaluar para la PICO validada. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 9**.

**Tabla 9.** Características del estudio observacional de Fishman, et al.

	<b>Fishman , et al. (22)</b>
<b>Registro</b>	No identificado.
<b>Diseño</b>	Estudio observacional tipo cohorte de un solo brazo (estudio de mundo real).
<b>Lugar / periodo de enrolamiento</b>	EE.UU/ 12 meses
<b>Participantes</b>	<p><b>Total de pacientes: (n=76)</b>  <b>Sin tratamiento previo a eculizumab (n=33), tratamiento previo a eculizumab (n=43)</b></p> <p>Edad, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohorte sin tratamiento previo a eculizumab:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 a 34: 7 (21.2%)</li> <li>- 35 a 64: 20 (60.6%)</li> <li>- Más de 65: 6 (18.2%)</li> </ul> </li> <li>• Cohorte con tratamiento previo a eculizumab:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 a 34: 11 (25.6%)</li> <li>- 35 a 64: 26 (60.5%)</li> <li>- Más de 65: 6 (14%)</li> </ul> </li> </ul> <p>Género femenino, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohorte sin tratamiento previo a eculizumab: 18 (54.5%)</li> <li>• Cohorte con tratamiento previo a eculizumab: 26 (60.5%)</li> </ul>
<b>Intervención</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohorte con ravulizumab sin tratamiento previo con eculizumab</li> <li>• Cohorte con ravulizumab con tratamiento previo con eculizumab</li> <li>• Cohorte con eculizumab</li> </ul>
<b>Comparador</b>	No se cuenta con comparador debido al diseño del estudio ( un solo brazo)
<b>Desenlaces reportados (seguimiento)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por cualquier causa (medido posterior a los 12 meses al tratamiento índice)</li> </ul>
<b>Financiamiento</b>	Apellis Pharmaceuticals, Inc.

**Abreviaturas empleadas:** EE.UU: Estados Unidos.

### 3) Estudio observacional de Griffiths, et al. (23)

El estudio de Griffiths, et al. es un estudio observacional de tipo cohorte de un solo brazo que se realizó en EE. UU. El objetivo principal fue evaluar datos sobre frecuencia cardíaca en reposo, actividad física y sueño de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna en tratamiento con ravulizumab.

El periodo de reclutamiento de los participantes fue de 32 semanas y se incluyeron pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna que se encuentran recibiendo ravulizumab o eculizumab. Se excluyeron aquellos participantes con antecedentes autoinformados de trasplante de médula ósea, actualmente en hemodiálisis, estado de embarazo, o que se encuentren participando en un ensayo clínico.

Cabe mencionar que los autores no proporcionan información sobre la presencia de hemólisis, no se conoce si los pacientes cursan con alta actividad de la enfermedad, no se conoce si recibieron tratamiento previo con un inhibidor de complemento; y si bien se menciona que la administración de ravulizumab es por vía endovenosa cada 7 u 8 semanas, no se proporciona información sobre la dosis utilizada en dichos pacientes.

Debido a que los resultados se reportan por separado para el grupo de pacientes que se encuentra recibiendo ravulizumab y para aquellos que se encuentran recibiendo eculizumab, se decidió incluir como cuerpo de evidencia el reporte para los pacientes que reciben la tecnología sanitaria de interés. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 10**.

**Tabla 10.** Características del estudio observacional de Griffiths, et al.

	<b>Griffiths , et al. (23)</b>
<b>Registro</b>	No identificado. Protocolo aprobado por la Junta de Revisión Institucional de Western (número de aprobación: 20211134)
<b>Diseño</b>	Estudio observacional tipo cohorte de un solo brazo
<b>Lugar / periodo de enrolamiento</b>	EE.UU/ 32 semanas
<b>Participantes</b>	<p><b>Total de pacientes: (n=28)</b>            Mediana y rango intercuartílico de la edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 34 (28-38)</li> </ul> <p>Género femenino, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 (54%)</li> </ul>
<b>Intervención</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ravulizumab endovenosa cada 7 u 8 semanas.</li> </ul>
<b>Comparador</b>	No se cuenta con comparador debido al diseño del estudio
<b>Desenlaces reportados (seguimiento)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida (8 meses)</li> </ul>
<b>Financiamiento</b>	Alexion Pharmaceuticals, Inc. AstraZeneca

Abreviaturas empleadas: **EE.UU:** Estados Unidos.



### **C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.**

El cuerpo de evidencia para informar el desenlace de mortalidad provino del estudio de Fishman et al. (2023). Esta información fue clasificada como de baja calidad mediante la herramienta NOS. Entre los motivos principales de esta clasificación se encuentran los siguientes: las cohortes expuestas se consideraron posiblemente representativas de la población general. Sin embargo, la descripción de sus características fue insuficiente. Además, el seguimiento no fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran eventos de este desenlace. La sobrevida en pacientes con HPN suele ser de 10 a 20 años. Sin embargo, el tiempo al cual fue evaluado el desenlace de mortalidad fue al año.

El cuerpo de evidencia para informar el desenlace de calidad de vida provino de los estudios de Griffiths et al. (2024) y Roth et al. (2018). Esta información fue clasificada como de baja calidad mediante la herramienta NOS. Entre los motivos principales de esta clasificación se encuentran los siguientes: el desenlace posiblemente fue recolectado de un registro seguro. Sin embargo, la información sobre el proceso de recolección del registro es insuficiente y se conoce que no fue evaluado de manera cegada. Al ser este un desenlace reportado por los pacientes puede ser susceptible de sesgos al conocer la intervención que reciben. Además, el estudio de Griffiths no proporcionó información clara sobre la cantidad de pacientes perdidos durante el seguimiento.

El cuerpo de evidencia para informar el desenlace de dependencia de transfusión provino del estudio de Roth et al. (2018). Esta información fue clasificada como de baja calidad mediante la herramienta NOS. Entre los motivos principales de esta clasificación se encuentran los siguientes: no se describen los procedimientos mediante los cuales se recopiló información para este desenlace. La información pudo provenir del autorreporte, escenario en el cual existe riesgo de sesgo de memoria y también podría estar influenciado por la falta de cegamiento.

El cuerpo de evidencia para informar el desenlace de anemia hemolítica provino del estudio de Roth et al. (2018). Esta información fue clasificada como de baja calidad mediante la herramienta NOS. Entre los motivos principales de esta clasificación se encuentran los siguientes: las cohortes expuestas se consideraron posiblemente representativas de la población general. Sin embargo, la descripción de sus características fue insuficiente.



El cuerpo de la evidencia para informar el desenlace de eventos adversos serios relacionados al uso de ravulizumab provino del estudio de Roth et al. (2018). Esta información fue clasificada como de baja calidad mediante la herramienta NOS. Entre los motivos principales de esta clasificación se encuentran los siguientes: el seguimiento no fue lo suficientemente prolongado para que produjeran eventos en este desenlace ya que fue evaluado hasta los 9.2 meses de seguimiento. Se ha reportado que eventos adversos tardíos como la ocurrencia de infecciones crónicas u oportunistas, aparición de síndromes mielodisplásicos, progresión a leucemia, entre otros, suelen presentarse posterior a los 12 meses de seguimiento. Esto en base a que estudios sobre el uso de otros inhibidores de complemento en pacientes con HPN reportan eventos adversos importantes posteriores al año de seguimiento en pacientes que hicieron uso continuo de estos fármacos como lo publicado por Hillmen et al. (2013)<sup>1</sup>. Por otro lado, la información para el desenlace de eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab, independientemente de la severidad, también provino del estudio de Roth et al. (2018). Sin embargo, se consideró que es plausible que la mayoría de los desenlaces a corto o mediano plazo se haya producido al tiempo de seguimiento en el que se evaluó este desenlace.

Entre los aspectos críticos de la evaluación del sesgo en los estudios, se encontraron limitaciones importantes en el dominio de comparabilidad en los tres estudios incluidos. Si bien son estudios de un solo brazo, se tuvo en cuenta la presencia o no de variables confusoras, y los métodos para controlar su influencia en el efecto reportado. Al respecto, otros estudios realizados en pacientes con HPN han descrito variables confusoras como el tamaño de la clona de HPN, el nivel basal de LDL, la historia de transfusiones, el tratamiento previo con inhibidores del complemento, la duración de la enfermedad, entre otros <sup>2</sup>. En este sentido, los valores basales de alguna de las variables mencionadas pudieron no ser uniformes dentro de cada cohorte y se pudieron observar diferencias entre las cohortes. Además, la información fue insuficiente respecto a la presencia y métodos de control de la influencia de estas variables. Los detalles completos de esta evaluación del riesgo de sesgo se encuentran en el **Anexo 5**.

<sup>1</sup> Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socié G, Brodsky RA. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(1):62-73. doi: 10.1111/bjh.12347.

<sup>2</sup> Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, Yee CW, Huynh L, Duh MS. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther.* 2023 Apr;40(4):1571-1589. doi: 10.1007/s12325-023-02438-9.



Otro de los aspectos de la evaluación de las limitaciones metodológicas en los tres estudios incluidos es la elección de las medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) que reportaron los autores para evaluar los efectos en los desenlaces numéricos como calidad de vida y anemia hemolítica. En todos los casos, los autores reportaron medias (promedios) y desviaciones estándar para expresar los efectos de ravulizumab en los desenlaces numéricos. Esto no se considera apropiado cuando los tamaños de muestra son pequeños (generalmente menor a 30 participantes) <sup>3</sup> ya que la distribución de la variable no suele seguir un patrón de normalidad. En consecuencia, el valor del promedio puede diferir de forma importante del valor de la mediana, la cual es la medida de tendencia central más apropiada a reportar para estos escenarios. Esto se consideró crítico en el análisis del cuerpo de la evidencia.

Cabe mencionar que la elección del reporte de media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico depende de la distribución del desenlace numérico. Sin embargo, no fue posible evaluar la normalidad de las distribuciones de estas variables debido a que los estudios no proporcionaron datos individuales de los pacientes de las cohortes y tampoco fue posible asumir el cumplimiento del teorema de límite central <sup>3</sup>, mediante el cual el valor de la mediana se aproxima al valor de la mediana.

En adición, ante la ausencia de valores de mediana y rangos intercuartílicos en el reporte de los estudios incluidos o que puedan ser calculados por el equipo metodológico, no fue posible realizar cálculos estadísticos propios para estimar valores de significancia estadística con pruebas no paramétricas, medidas de efecto absolutas, ni sus respectivos intervalos de confianza al 95% para evaluar los cambios entre las mediciones finales y basales.

#### **D. Principales resultados**

A continuación, se describe el cuerpo de evidencia por cada desenlace acorde a lo detallado en la **tabla 11**.

---

<sup>3</sup> Kwak SG, Kim JH. Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics. Korean J Anesthesiol. 2017 Apr;70(2):144-156. doi: 10.4097/kjae.2017.70.2.144.



**Tabla 11.** Evidencia por desenlace.

Desenlace		Instrumento	Estudios incluidos	
Sobrevida		-	Fishman et al. 2023	
Calidad de vida	Valoración global		- Ningún estudio incluido	
	Valoración de síntomas	Fatiga	FACIT-F EORCT QLQ-C30	Roth et al. 2018 Griffiths et al. 2024
		Dolor	EORCT QLQ-C30	Roth et al. 2018
		Disnea	EORCT QLQ-C30	Roth et al. 2018
		Insomnio	EORCT QLQ-C30	Roth et al. 2018
	Valoración funcional	Salud global relacionado a la funcionalidad	EORCT QLQ-C30	Roth et al. 2018
Eventos adversos serios		-	Roth et al. 2018	
Dependencia transfusional		-	No se halló evidencia*	
Anemia hemolítica		Lactato deshidrogenasa, hemoglobina, y hemoglobina libre.	Roth et al. 2018	
Eventos adversos 3 y 4		-	No se halló evidencia*	

**Abreviaturas:** FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue, EORCT QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 item main questionnaire.  
\*Roth et al. 2018 reporta información de un desenlace similar: "Evitar transfusiones en el periodo de mantenimiento" y "eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab".

**1. Sobrevida:**

El reporte de este desenlace se realizó en base a los casos de mortalidad reportados por el estudio de Fishman et al (22). A un año de seguimiento, se reportó que la frecuencia de mortalidad fue 1.3% (1/76) en el grupo de personas que recibieron ravulizumab. Cabe mencionar que un porcentaje, no reportado por el estudio, de pacientes recibió previamente tratamiento con otro inhibidor de complemento (eculizumab). El estudio tampoco reporta resultados independientes para las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna sin tratamiento previo con eculizumab.

La certeza de evidencia para el desenlace de sobrevida fue "muy baja" debido a limitaciones serias en la valoración del riesgo de sesgo, principalmente, en el dominio de comparabilidad por la ausencia de métodos de control de variables confusoras, y



en el dominio del desenlace por un tiempo de seguimiento que no se consideró suficientemente prolongado. Además, por limitaciones serias en la evidencia indirecta ya que un grupo de participantes recibió previamente otra terapia, lo cual no corresponde a la población de interés de la PICO validada, y las dosis utilizadas no fueron las de interés de la PICO validada. En base a ello, el efecto de ravulizumab en la mortalidad es muy incierto en la población de la PICO validada.

## **2. Calidad de vida:**

Para el reporte de este desenlace se consideraron tres dimensiones de la calidad de vida: global, sintomatología, y funcional. Los autores utilizaron dos instrumentos validados: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) y *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – 30 ítem main questionnaire* (EORCT QLQ-C30) (24) .

El instrumento de FACIT-F consta de 13 preguntas, la puntuación mínima es 0 y la máxima es 52 puntos. En base a ello, la fatiga puede ser severa (0 a 12 puntos), moderada (21 a 34 puntos), leve (35 a 43 puntos), o poca / ninguna fatiga (44 a 52 puntos) (25). Por otro lado, el instrumento de EORCT QLQ-C30 consta de 30 preguntas, la puntuación mínima es 0 y la máxima es 100 puntos. En base a ello, la fatiga se puede clasificar en severa (0 a 12 puntos), moderada (21 a 34 puntos), fatiga leve (35 a 43 puntos), o poca / ninguna fatiga (44 a 52 puntos).

En el caso de la valoración de los síntomas, ésta se puede clasificar en: síntomas bajos (0-33 puntos), moderados (34-66 puntos), o altos (67-100 puntos). Además, en el caso de la valoración funcional, ésta se puede clasificar en: baja funcionalidad (0-33), moderada funcionalidad (34-66) y alta funcionalidad (67-100) (26).

Como se mencionó previamente, se consideró que no era apropiado estimar medidas de efecto a partir de la media y desviación estándar reportados. En adición, debido a la ausencia de valores de mediana y rangos intercuartílicos en el reporte de los estudios incluidos, no fue posible realizar cálculos estadísticos propios para estimar valores de significancia estadística con pruebas no paramétricas, medidas de efecto absolutas, ni sus respectivos intervalos de confianza al 95% con el fin de evaluar los cambios entre las mediciones finales y basales. Por ello, los datos que se presentan a continuación son resultados considerados narrativos, extraídos textualmente del reporte de los autores, y que no permiten llegar a conclusiones sobre el efecto de ravulizumab en estos desenlaces.



## **2.1. Valoración global de la calidad de vida:**

Ningún estudio reportó información para esta dimensión de la calidad de vida.

## **2.2. Valoración de la sintomatología:**

Para la valoración de síntomas, junto con el especialista clínico, se decidió priorizar la valoración de cuatro síntomas de mayor relevancia clínica para este grupo de pacientes, los cuales fueron: fatiga, dolor, disnea, e insomnio.

### **2.2.1 Fatiga:**

La información para este desenlace fue reportada a partir de las 3 cohortes (cohorte N° 2, 3 y 4) del estudio de Roth et al. (21) y de una cohorte del estudio de Griffiths et al. (23). Para la mayoría de las mediciones se reportó la media y desviación estándar de la medición basal, la medición final, y el cambio absoluto desde la línea de base.

Al emplear el instrumento de FACIT-F, los resultados obtenidos para las cuatro cohortes fueron los siguientes:

- Para la cohorte N°2, con un seguimiento promedio de 8.4 meses, la media y la desviación estándar (DE) de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 29.7 (DE: 17.32), 39.4 (DE: 13.48), y 13.6 (DE: 11.01) puntos, respectivamente. Es decir, puntuaciones que según el instrumento se clasifican en fatiga moderada a leve.
- Para la cohorte N°3, con un seguimiento promedio de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 28.7 (DE: 15.20), 40.8 (DE: 10.19) y 12.3 (DE: 16.87) puntos, respectivamente. Es decir, puntuaciones que según el instrumento se clasifican en fatiga moderada a leve.
- Para la cohorte N°4, con un seguimiento promedio de 9.3 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 34.4 (DE: 10.08), 43.3 (DE: 5.57) y 11.2 (DE: 8.64) puntos, respectivamente. Es decir, puntuaciones que según el instrumento se clasifican en fatiga moderada a leve.
- Para la cohorte del estudio de Griffiths et al. (23), con un seguimiento de 8 meses, la media y la desviación estándar de la medición final fue 40 (DE:



9.0) puntos. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en fatiga leve. No se reportó la medición basal ni el cambio absoluto desde la medida base.

Al emplear el instrumento de EORTC QLQ-C30, los resultados obtenidos para las tres cohortes fueron los siguientes:

- Para la cohorte N°2, con un seguimiento promedio de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 51.9 (DE: 30.36), 33.3 (DE: 39.28) y -26.7 (DE: 16.85) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en fatiga moderada a leve.
- Para la cohorte N°3, con un seguimiento promedio de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 49.2 (DE: 33.86), 25.9 (DE: 25.98) y -25.9 (DE: 32.71) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en moderada a leve.
- Para la cohorte N°4, con un seguimiento promedio de 9.3 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 41.3 (DE: 28.48), 22.2 (DE: 14.05) y -22.2 (DE: 25.34) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en moderada a leve.

### **2.2.2 Síntoma de dolor:**

Para el reporte de este desenlace se consideraron 3 cohortes (cohorte N°2, 3 y 4) del estudio de Roth et al. (21). Los resultados reportados fueron la medición basal, la final y el cambio absoluto desde la medida base expresados mediante la media y la desviación estándar. Se utilizó el instrumento de EORTC QLQ-C30.

- Para la cohorte N°2, con un seguimiento promedio de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 8.3 (DE: 13.94), 0.0 (DE: 0.0) y -10.0 (DE: 14.91) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles bajos de dolor.



- Para la cohorte N°3, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 23.8 (DE: 30.21), 13.9 (DE: 26.70) y -13.9 (DE: 38.61) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles bajos de dolor.
- Para la cohorte N°4, con un seguimiento de 9.3 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 9.5 (DE: 16.26), 11.1 (DE: 13.61) y 0.0 (DE: 10.54) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles bajos de dolor.

### **2.2.3 Síntoma de disnea:**

Para el reporte de este desenlace se consideraron 3 cohortes (cohorte N°2, 3 y 4) del estudio de Roth et al. (21). Los resultados reportados fueron la medición basal, la final y el cambio absoluto desde la medida base expresados mediante la media y la desviación estándar. Se utilizó el instrumento de EORTC QLQ-C30.

- Para la cohorte N°2, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 55.6 (DE: 34.43), 33.3 (DE: 33.34) y -33.3 (DE: 23.57) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles moderados de disnea.
- Para la cohorte N°3, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 33.3 (DE: 38.49), 11.1 (DE: 17.21) y -27.8 (DE: 44.31) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles bajos de disnea.
- Para la cohorte N°4, con un seguimiento de 9.3 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 33.3 (DE: 27.22), 11.1 (DE: 17.21) y -16.7 (DE: 18.26), respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles bajos de disnea.



#### **2.2.4 Síntoma de insomnio:**

Para el reporte de este desenlace se consideraron 3 cohortes (cohorte N°2, 3 y 4) del estudio de Roth et al. (21). Los resultados reportados fueron la medición basal, la final y el cambio absoluto desde la medida base expresados mediante la media y la desviación estándar. Se utilizó el instrumento de EORTC QLQ-C30.

- Para la cohorte N°2, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 16.7 (DE: 18.26), 13.3 (DE: 18.26) y 0.0 (DE: 23.57) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles bajos de insomnio.
- Para la cohorte N°3, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 38.1 (DE: 40.50), 16.7 (DE: 18.26) y -22.2 (DE: 45.54) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles bajos de insomnio.
- Para la cohorte N°4, con un seguimiento de 9.3 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 23.8 (DE: 25.20), 16.7 (DE: 18.26) y -11.1 (DE: 27.22) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en niveles bajos de insomnio.

#### **2.3. Valoración funcional:**

Para la valoración de síntomas, junto con el especialista clínico, se priorizó la valoración funcional con mayor relevancia clínica, la cual fue: salud global relacionado a la funcionalidad.

##### **2.3.1 Salud global relacionado a la funcionalidad:**

Para el reporte de este desenlace se consideraron 3 cohortes (cohorte N°2, 3 y 4) del estudio de Roth et al. (21). Los resultados reportados fueron la medición basal, la final y el cambio absoluto desde la medida base expresados mediante la media y la desviación estándar. Se utilizó el instrumento de EORTC QLQ-C30.

- Para la cohorte N°2, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde



la medida base fueron 50.0 (DE: 14.91), 63.3 (DE: 18.26) y 16.7 (DE: 11.79) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en una funcionalidad moderada.

- Para la cohorte N°3, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 51.2 (DE: 21.74), 76.4 (DE: 21.99) y 27.8 (DE: 27.72) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en una funcionalidad alta.
- Para la cohorte N°4, con un seguimiento de 9.3 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 46.4 (DE: 21.44), 68.1 (DE: 21.35) y 27.8 (DE: 27.21) puntos, respectivamente. Es decir, puntuación que según el instrumento se clasifica en una funcionalidad alta.

La certeza de evidencia para el desenlace de calidad de vida fue “muy baja” debido a limitaciones serias en la valoración del riesgo de sesgo, principalmente en el dominio de comparabilidad por la ausencia de métodos de control de variables confusoras, y en el dominio de medición del desenlace ya que este desenlace es reportado por pacientes que no estuvieron cegados. Además, por limitaciones serias en la evidencia indirecta ya que las dosis utilizadas no fueron las de interés de la PICO validada. En base a ello, el efecto de ravulizumab en la dimensión de sintomatología y en la dimensión de funcionalidad de la calidad de vida es muy incierto en la población de la PICO validada.

### **3. Dependencia de transfusión:**

No se halló evidencia para el desenlace dependencia de transfusión. Sin embargo, el estudio de Roth et al. (21) reporta un desenlace denominado “evitar transfusiones en el periodo de mantenimiento”, el cual fue presentado como información aproximada al desenlace de interés.

#### **3.1. Evitar transfusiones en el periodo de mantenimiento:**

Para el reporte de este desenlace se consideró el estudio de Roth et al. (21). Los autores reportaron que 7 de los 26 pacientes (26.9%) incluidos en total en el estudio 201 habían recibido al menos una transfusión de glóbulos rojos en el año previo a su inclusión en el estudio. De los 7 pacientes, 3 (42.8%) no requirieron transfusiones durante el periodo de mantenimiento (duración de 8.3 meses).



Además, se reportó que uno de los pacientes que no había recibido transfusiones previamente, requirió transfusiones después de iniciar el tratamiento con ravulizumab debido al desarrollo de anemia aplásica. Cabe mencionar que los autores no detallan la cantidad de transfusiones recibidas previamente al ingreso al estudio y tampoco se brinda información sobre la cantidad de transfusiones que requirieron los 4 pacientes restantes.

La certeza de evidencia para el desenlace de evitar transfusiones en el periodo de mantenimiento fue “muy baja” debido a limitaciones serias en la valoración del riesgo de sesgo, principalmente en el dominio de comparabilidad por la ausencia de métodos de control de variables confusoras, y en el dominio de medición del desenlace ya que no se describen los procedimientos mediante los cuales se recopiló información de este desenlace. La información pudo provenir del autorreporte, situación en la cual existe el riesgo de sesgo de memoria y podría estar influenciado por la falta de cegamiento. Además, por limitaciones serias en la evidencia indirecta ya que las dosis utilizadas no fueron las de interés de la PICO validada. En base a ello, el efecto de ravulizumab en evitar transfusiones durante el periodo de mantenimiento es muy incierto en la población de la PICO validada.

#### **4. Anemia hemolítica:**

Para el reporte de este desenlace se consideraron 3 cohortes (cohorte N°2, 3 y 4) del estudio de Roth et al. (21). Este desenlace se evaluó midiendo los niveles de hemoglobina total, normalización del lactato deshidrogenasa (LDH), y niveles de hemoglobina libre. Los resultados reportados fueron la medición basal, la final y el cambio absoluto desde la medida base expresados mediante la media y la desviación estándar para hemoglobina y hemoglobina libre. Los resultados de normalización de LDH se reportaron mediante el número de personas y porcentajes.

Como se mencionó previamente, se consideró que no era apropiado estimar medidas de efecto para los desenlaces numéricos hemoglobina total y hemoglobina libre, a partir de la media y desviación estándar reportados. En adición, debido a la ausencia de valores de mediana y rangos intercuartílicos en el reporte de los estudios incluidos, no fue posible realizar cálculos estadísticos propios para estimar valores de significancia estadística con pruebas no paramétricas, medidas de efecto absolutas, ni sus respectivos intervalos de confianza al 95% con el fin de evaluar los cambios entre las mediciones finales y basales. Por ello, los datos que se presentan a continuación para los desenlaces de hemoglobina total y hemoglobina libre son resultados considerados narrativos, extraídos textualmente del reporte de los



autores, y que no permiten llegar a conclusiones sobre el efecto de ravulizumab en estos desenlaces.

### **5.1.1 Hemoglobina total:**

La hemoglobina total fue medida en gramos por litro (g/L) y los autores establecieron los siguientes valores como rangos de referencia: 127 a 181 g/L en varones y 116 a 164 g/L en mujeres (21). Los resultados reportados para las tres cohortes fueron los siguientes:

- Para la cohorte N°2, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 100.2 (DE: 20.93), 113.4 (DE: 19.93) y 13.2 (DE: 11.48) g/L, respectivamente. Es decir, valor final que no se encuentra en el rango de referencia establecido por los autores.
- Para la cohorte N°3, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 95.9 (DE: 20.07), 105.1 (DE: 21.11) y 9.3 (DE: 19.15) g/L, respectivamente. Es decir, valor final que no se encuentra en el rango de referencia establecido por los autores.
- Para la cohorte N°4, con un seguimiento de 9.3 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 90.9 (DE: 11.73), 109.1 (DE: 18.88) y 18.3 (DE: 17.76) g/L, respectivamente. Es decir, valor final que no se encuentra en el rango de referencia establecido por los autores.

### **5.1.2 Normalización de lactato deshidrogenasa:**

Al emplear la normalización de lactato deshidrogenasa (LDH) como variable de análisis, con un seguimiento de 7.5 meses, los resultados obtenidos para las tres cohortes fueron:

- Para la cohorte N°2, 3 y 4, el número de personas con normalización de la LDH fueron 3 (50.0%), 4 (57.1%) y 5 (71.0%), respectivamente.



### **5.1.3 Hemoglobina libre:**

La hemoglobina libre fue medida en miligramos por litro (mg/L) y los autores establecieron los siguientes valores como rangos de referencia: 0 a 152 mg/L (21).

Los resultados reportados para las tres cohortes fueron los siguientes:

- Para la cohorte N°2, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 234.5 (DE: 109.65), 205.2 (DE: 139.28) y -10.00 (DE: 55.812) mg/L, respectivamente. Es decir, valor final que no se encuentra en el rango de referencia establecido por los autores.
- Para la cohorte N°3, con un seguimiento de 8.4 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 371.0 (DE: 278.16), 193.4 (DE: 153.80) y -22.14 (DE: 94.388) mg/L, respectivamente. Es decir, valor final que no se encuentra en el rango de referencia establecido por los autores.
- Para la cohorte N°4, con un seguimiento de 9.3 meses, la media y la desviación estándar de la medición basal, final y el cambio absoluto desde la medida base fueron 507.0 (DE: 288.97), 250.6 (DE: 91.87) y -34.74 (DE: 26.534) mg/L, respectivamente. Es decir, valor final que no se encuentra en el rango de referencia establecido por los autores.

La certeza de evidencia para el desenlace de anemia hemolítica es “muy baja” debido a limitaciones serias en la valoración del riesgo de sesgo, principalmente en el dominio de comparabilidad por la ausencia de métodos de control de variables confusoras. Además, por limitaciones serias en la evidencia indirecta ya que las dosis utilizadas no fueron las de interés de la PICO validada. En base a ello, el efecto de ravulizumab en la anemia hemolítica es muy incierto en la población de la PICO validada.

### **5. Eventos adversos serios relacionados al uso de ravulizumab:**

Para el reporte de este desenlace se consideraron 3 cohortes (cohorte N°2, 3 y 4) del estudio de Roth et al. (21), con un seguimiento de hasta 9.2 meses.

- Para la cohorte N°2, 3 y 4, el número de personas con eventos adversos serios fueron 1 (16.7 %), 1 (14.3 %), y 0 (0%), respectivamente.



La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos serios relacionados al uso de ravulizumab fue “muy baja” debido a limitaciones serias en la valoración del riesgo de sesgo, principalmente en el dominio de comparabilidad por la ausencia de métodos de control de variables confusoras y en el dominio de desenlace debido a que el seguimiento no fue lo suficientemente prolongado. Además, por limitaciones serias en la evidencia indirecta ya que las dosis utilizadas no fueron las de interés de la PICO validada. En base a ello, el efecto de ravulizumab en los eventos adversos serios relacionados a ravulizumab es muy incierto en la población de la PICO validada.

**Tabla 12.** Eventos adversos serios reportados con mayor frecuencia, según Roth et al. (21)

Eventos Adversos Serios	Cohorte N°2 (n=6)	Cohorte N°3 (n=7)	Cohorte N°4 (n=7)
Sepsis/Infección por meningococo	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0

#### 6. Eventos adversos 3 y 4:

No se halló evidencia para este desenlace. Sin embargo, el estudio de Roth et al. (21) reportó resultados para un desenlace aproximado denominado eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab. Los autores no proporcionan información sobre la clasificación de gravedad de estos eventos adversos.

##### 6.1. Eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab:

Para el reporte de este desenlace se consideraron 3 cohortes (cohorte N°2, 3 y 4) del estudio de Roth et al. (21), con un seguimiento de 27 meses.

- Para la cohorte N°2, 3 y 4, el número de personas con algún evento adverso relacionado al uso de ravulizumab fueron 2 (33.3%), 3 (42.9%) y 2 (28.6%), respectivamente.

La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab fue “muy baja” debido a limitaciones serias en la valoración del riesgo de sesgo, principalmente en el dominio de comparabilidad por la ausencia de métodos de control de variables confusoras. Además, por limitaciones serias en la evidencia indirecta ya que las dosis utilizadas no fueron las de interés de la PICO validada. En base a ello, el efecto de ravulizumab en la anemia hemolítica es muy incierto en la población de la PICO validada.



**Tabla 13.** Eventos adversos reportados con mayor frecuencia, según Roth et al. (21)

<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	<b>Cohorte N°2 (n=6)</b>	<b>Cohorte N°3 (n=7)</b>	<b>Cohorte N°4 (n=7)</b>
Neutropenia	1 (16.7%)	0	0
Tromboflebitis superficial	0	0	0
Hinchazón en el sitio de infusión	0	1 (14.3%)	0
Dolor	0	0	0
Lesión en piel	0	1 (14.3%)	0
Cefalea	0	0	0
Nausea	0	0	0
Sonidos anormales gastrointestinales	0	1 (14.3%)	0
Astenia	1 (16.7%)	0	0
Anemia	0	0	0
<i>Flutter</i> atrial	0	0	0
Mialgia	1 (16.7%)	0	0

**E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE**

<p><b>Población:</b> Pacientes adultos con diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna con hemólisis y de alta actividad de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.  <b>Intervención:</b> Ravulizumab.  <b>Comparador:</b> Mejor terapia de soporte o placebo.  <b>Bibliografía por desenlace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Sobrevida:</b> Fishman et al. (2023)(22).</li> <li>➤ <b>Calidad de vida:</b> Roth et al. (2018), Griffiths et al. (23).</li> <li>➤ <b>Dependencia transfusional:</b> no se halló evidencia para este desenlace.</li> <li>➤ <b>Evitar transfusión en el periodo de mantenimiento:</b> Roth et al. (21).</li> <li>➤ <b>Anemia hemolítica:</b> Roth et al. (2018) (21).</li> <li>➤ <b>Eventos adversos serios relacionados al uso de ravulizumab:</b> Roth et al. (2018) (21).</li> <li>➤ <b>Eventos adversos 3 y 4:</b> no se halló evidencia para este desenlace.</li> <li>➤ <b>Eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab:</b> Roth et al. (21).</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Ravulizumab	Comparación: Mejor terapia de soporte o placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Sobrevida [Mortalidad] (1 año)	CRÍTICO	1 EO (n=76)	1/76 (1.3 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>a,b</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en la mortalidad es muy incierto.
Calidad de vida (hasta 9.3 meses)	Valoración global (unidades: puntos)	CRÍTICO No se halló evidencia para este desenlace.						
	Valoración de síntomas (unidades: puntos)  (Fatiga – evaluado con el instrumento FACIT-F)	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	MB: 29.7 (DE: 17.32) MF: 39.4 (DE: 13.48) CAMB: 13.6 (DE: 11.01)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en la fatiga es muy incierto.
		1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses)	MB: 28.7 (DE: 15.20) MF: 40.8 (DE: 10.19) CAMB: 12.3 (DE: 16.87)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
		1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	MB: 34.4 (DE: 10.08) MF: 43.3 (DE: 5.57) CAMB: 11.2 (DE: 8.64)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
		1 EO (N=28) (8 meses)	MB: No reportado MF: 40 (DE: 9.0) CAMB: No reportado	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>d,e</sup> Muy baja	



Valoración de síntomas (unidades: puntos)  (Fatiga – evaluado con el instrumento EORTC QLQ-C30)	CRÍTICO	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	MB: 51.9 (DE: 30.36) MF: 33.3 (DE: 39.28) CAMB: -26.7 (DE: 16.85)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en la fatiga es muy incierto.
		1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses)	MB: 49.2 (DE: 33.86) MF: 25.9 (DE: 25.98) CAMB: -25.9 (DE: 32.71)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
		1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	MB: 41.3 (DE: 28.48) MF: 22.2 (DE: 14.05) CAMB: -22.2 (DE: 25.34)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
Valoración de síntomas (unidades: puntos)  (Dolor – evaluado con el instrumento EORTC QLQ-C30)	CRÍTICO	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	MB: 8.3 (DE: 13.94) MF: 0.0 (DE: 0.0) CAMB: -10.0 (DE: 14.91)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en el dolor es muy incierto.
		1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses)	MB: 23.8 (DE: 30.21) MF: 13.9 (DE: 26.70) CAMB: -13.9 (DE: 38.61)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
		1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	MB: 9.5 (DE: 16.26) MF: 11.1 (DE: 13.61) CAMB: 0 (DE: 10.54)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
Valoración de síntomas (unidades: puntos)  (Disnea – evaluado con el instrumento EORTC QLQ-C30)	CRÍTICO	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	MB: 55.6 (DE: 34.43) MF: 33.3 (DE: 33.34) CAMB: -33.3 (DE: 23.57)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en la disnea es muy incierto.
		1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses) 1	MB: 33.3 (DE: 38.49) MF: 11.1 (DE: 17.21) CAMB: -27.8 (DE: 44.31)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
		1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	MB: 33.3 (DE: 27.22) MF: 11.1 (DE: 17.21) CAMB: -16.7 (DE: 18.26)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
Valoración de síntomas	CRÍTICO	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	MB: 16.7 (DE: 18.26) MF: 13.3 (DE: 18.26) CAMB: 0 (DE: 23.57)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en el insomnio es muy incierto.

	(unidades: puntos)  (Insomnio – evaluado con el instrumento EORTC QLQ-C30)		1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses)	MB: 38.1 (DE: 40.50) MF: 16.7 (DE: 18.26) CAMB: -22.2 (DE: 45.54)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en salud global relacionado a la funcionalidad es muy incierto.
			1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	MB: 23.8 (DE: 25.20) MF: 16.7 (DE: 18.26) CAMB: -11.1 (DE: 27.22)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
	Valoración funcional (unidades: puntos)  (Salud global relacionado a la funcionalidad – evaluado con el instrumento EORTC QLQ-C30)	CRÍTICO	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	MB: 50.0 (DE: 14.91) MF: 63.3 (DE: 18.26) CAMB: 16.7 (DE: 11.79)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
			1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses)	MB: 51.2 (DE: 21.74) MF: 76.4 (DE: 21.99) CAMB: 27.8 (DE: 27.72)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
			1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	MB: 46.4 (DE: 21.44) MF: 68.1 (DE: 21.35) CAMB: 27.8 (DE: 27.21)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
	Dependencia transfusional	IMPORTANTE	No se halló evidencia para este desenlace.						
Evitar transfusiones en el periodo de mantenimiento (8.3 meses)	IMPORTANTE	1 EC (N=7)	3/7 (42.8 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>d,f</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en evitar transfusiones de glóbulos rojos en el periodo de mantenimiento es muy incierto.	
Anemia hemolítica (de 7.5 a 9.3 meses)	Valoración con niveles de hemoglobina (unidades: g/L)	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	MB: 100.2 (DE: 20.93) MF: 113.4 (DE: 19.93) CAMB: 13.2 (DE: 11.48)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en la anemia hemolítica es muy incierto.
		IMPORTANTE	1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses)	MB: 95.9 (DE: 20.07) MF: 105.1 (DE: 21.11) CAMB: 9.3 (DE: 19.15)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
		IMPORTANTE	1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	MB: 90.9 (DE: 11.73) MF: 109.1 (DE: 18.88) CAMB: 18.3 (DE: 17.76)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	



Valoración con el porcentaje de participantes que logra la normalización de LDH	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	3/6 (50.0 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses)	4/7 (57.1 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	5/7 (71.0 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 2 (N=6) (8.4 meses)	MB: 234.5 (DE: 109.65) MF: 205.2 (DE: 139.28) CAMB: -10.00 (DE: 55.812)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 3 (N=7) (8.4 meses)	MB: 371.0 (DE: 278.16) MF: 193.4 (DE: 153.80) CAMB: -22.14 (DE: 94.388)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 4 (N=7) (9.3 meses)	MB: 507.0 (DE: 288.97) MF: 250.6 (DE: 91.87) CAMB: -34.74 (DE: 26.534)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>c,d</sup> Muy baja	
Eventos adversos serios relacionados al uso de ravulizumab (hasta 9.2 meses)	CRÍTICO	1 EC Cohorte 2 (N=6)	0/6 (0 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>d,g</sup> Muy baja	El efecto de ravulizumab en eventos adversos serios es muy incierto
		1 EC Cohorte 3 (N=7)	1/7 (14.3 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>d,g</sup> Muy baja	
		1 EC Cohorte 4 (N=7)	0/7 (0 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>d,g</sup> Muy baja	
Eventos adversos 3 y 4	IMPORTANTE	No se halló evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab (hasta 9.2 meses)	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 2 (N=6)	2/6 (33.3 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>d,h</sup> Muy baja	
	IMPORTANTE	1 EC Cohorte 3	3/7 (42.9 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>d,h</sup> Muy baja	



		(N=7)						El efecto de ravulizumab en los eventos adversos es muy incierto.
IMPORTANTE	1 EC Cohorte 4 (N=7)	2/7 (28.6 %)	No información	No estimable	No estimable	⊕○○○ <sup>d,h</sup> Muy baja		

**Abreviaturas utilizadas:** **EO:** Estudio observacional, **IC:** Intervalo de confianza, **EC:** Ensayo Clínico; **MB:** Medición basal; **MF:** Medición final, **CAMB:** Cambio absoluto.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuyó un nivel de certeza por limitaciones serias en el riesgo de sesgo: en el dominio de selección, las cohortes expuestas se consideraron posiblemente representativas de la población general. Sin embargo, la descripción de sus características fue insuficiente. En el dominio de comparabilidad, los valores basales de variables descritas en la literatura como confusoras (ej. tamaño de la clona de HPN, el nivel basal de LDL, la historia de transfusiones, el tratamiento previo con inhibidores del complemento, la duración de la enfermedad, entre otros) pudieron no ser uniformes dentro de cada cohorte. En el dominio de evaluación del desenlace, el seguimiento no fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran eventos de este desenlace. La sobrevida en pacientes con HPN suele ser de 10 a 20 años. Sin embargo, el tiempo al cual fue evaluado el desenlace de mortalidad fue al año.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por limitaciones serias en la evidencia indirecta: solo el 43.2% de los participantes no recibió terapia previa con inhibidores de complemento (población de interés en la PICO validada). Además, las dosis utilizadas no fueron las de interés para la PICO validada.
- Se disminuyó un nivel de certeza por limitaciones serias en el riesgo de sesgo: en el dominio de comparabilidad, pudo haber influencia de variables confusoras en los resultados reportados. En el dominio de evaluación del desenlace, la información sobre la calidad de vida fue proporcionada por participantes que no estuvieron cegados.
- Se disminuyó un nivel de certeza por limitaciones serias en la evidencia indirecta: las dosis utilizadas no fueron las de interés para la PICO validada.
- Se disminuyó un nivel de certeza por limitaciones serias en el riesgo de sesgo: en el dominio de comparabilidad, pudo haber influencia de variables confusoras en los resultados reportados. En el dominio de evaluación del desenlace, la información sobre la calidad de vida fue proporcionada por participantes que no estuvieron cegados y la información fue escasa sobre el número de pacientes perdidos durante el seguimiento.
- Se disminuyó un nivel de certeza por limitaciones serias en el riesgo de sesgo: en el dominio de comparabilidad, pudo haber influencia de variables confusoras en los resultados reportados. En el dominio de evaluación del desenlace, no se describen los procedimientos mediante los cuales se recopiló información de este desenlace. La información pudo provenir del autorreporte, situación en la cual existe el riesgo de sesgo de memoria y podría estar influenciado por la falta de cegamiento.
- Se disminuyó un nivel de certeza por limitaciones serias en el riesgo de sesgo: en el dominio de comparabilidad, pudo haber influencia de variables confusoras en los resultados reportados. En el dominio de evaluación del desenlace, el seguimiento no fue lo suficientemente prolongado para que produjeran eventos en este desenlace ya que fue evaluado hasta los 9.2 meses de seguimiento. Se ha reportado que eventos adversos tardíos como la ocurrencia de infecciones crónicas u oportunistas, aparición de síndromes mielodisplásicos, progresión a leucemia, entre otros, suelen presentarse posterior a los 12 meses de seguimiento. Esto en base a que estudios sobre el uso de otros inhibidores de complemento en pacientes con HPN reportan eventos adversos importantes posteriores al año de seguimiento en pacientes que hicieron uso continuo de estos fármacos como lo publicado por Hillmen et al. (2013).
- Se disminuyó un nivel de certeza por limitaciones serias en el riesgo de sesgo: en el dominio de comparabilidad, pudo haber influencia de variables confusoras en los resultados reportados.



## V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para determinar la certeza global de la evidencia se toma en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos (sobrevida, calidad de vida y eventos adversos serios), por ende, la certeza global de la evidencia fue considerada **“Muy Baja”**.

## V.5 BALANCE DE EFECTOS

### A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.

No fue posible realizar la entrevista al paciente debido a que no se le pudo localizar. En la búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para pacientes, no se hallaron estudios sobre las preferencias o el valor para los desenlaces por parte de la población de interés para la presente ETS-EMC. Se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes y la perspectiva de los médicos especialistas.

### B. Determinación de los umbrales

No se aplicaron los umbrales clínicos de IQWiG (17) a ningún resultado debido a que la certeza de la evidencia para todos los resultados fue muy baja.

### C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de ravulizumab; se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 28 de abril del 2025 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

En base a la evidencia sobre la eficacia y seguridad de ravulizumab en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística en adultos con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, presentada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG (17) y a la certeza de evidencia para el desenlace crítico, se obtuvieron las magnitudes de efecto (**Tabla 14**).

**Tabla 14.** Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

<b>Desenlace (seguimiento) [importancia]</b>	<b>Efecto (IC 95%) y certeza de evidencia</b>	<b>Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos</b>
<b>Sobrevida [CRÍTICO]</b>	<b>No estimable</b> Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
<b>Calidad de vida (Valoración Global) [CRÍTICO]</b>	No se halló evidencia para este desenlace	
<b>Calidad de vida (Valoración de síntomas) * [CRÍTICO]</b>	<b>No estimable</b> Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
<b>Calidad de vida (Valoración de funcionalidad) * [CRÍTICO]</b>	<b>No estimable</b> Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
<b>Dependencia de transfusión [IMPORTANTE]</b>	No se halló evidencia para este desenlace	
<b>Evitar transfusiones en el periodo de mantenimiento [IMPORTANTE]</b>	<b>No estimable</b> Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
<b>Anemia hemolítica (Valoración de hemoglobina) * [IMPORTANTE]</b>	<b>No estimable</b> Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
<b>Anemia hemolítica (Valoración de normalización de LDH) * [IMPORTANTE]</b>	<b>No estimable</b> Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
<b>Anemia hemolítica (Valoración de hemoglobina libre) [IMPORTANTE]</b>	<b>No estimable</b> Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Eventos adversos serios relacionados al uso de ravulizumab* [CRÍTICO]	No estimable Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
Eventos adversos 3 y 4 [IMPORTANTE]	No se halló evidencia para este desenlace	
Eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab* [IMPORTANTE]	No estimable Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
<b>Abreviaturas: LDH:</b> Lactato de deshidrogenasa, <b>IC:</b> Intervalo de confianza. *Diferente seguimiento por cada cohorte		

### 1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se encontró que los efectos deseables (beneficios) del uso de ravulizumab en los desenlaces de efectos deseables son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos deseables son “**inciertos (no lo sé)**”.

### 2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se encontró que los efectos indeseables (daños) del uso de ravulizumab en los desenlaces de efectos indeseables son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que los efectos deseables son “**inciertos (no lo sé)**”.

### 3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, los efectos deseables e indeseables fueron inciertos, y la certeza global de la evidencia fue “muy baja”. En base a ello, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el balance de efectos es “**incierto (no lo sé)**”.

## V.6 EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ravulizumab en la equidad en salud en grupos vulnerables de la población de interés. Se tomaron en consideración preguntas orientadoras principalmente relacionadas a comparar el acceso a las terapias, para emitir un juicio.

Estas preguntas estuvieron relacionadas a evaluar cómo aspectos relacionados al acceso a las terapias ravulizumab y mejor terapia de soporte como las transfusiones sanguíneas, suplemento con ácido fólico o hierro, inmunosupresores (duración de la estancia hospitalaria, ámbito de administración, personal especializado necesario para la administración, entre otros) podrían afectar la equidad en grupos vulnerables como por ejemplo aquellos con dificultad en el acceso a servicios de salud por motivos de localización geográfica, limitados recursos económicos para su movilización, entre otros.

Los representantes del grupo de trabajo consideraron, por mayoría simple, que al brindar ravulizumab a pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, la equidad sería **“probablemente aumentada”**.

## V.7 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y la reunión con expertos clínicos se planteó una variante clínica (**Anexo 6A**). Se calculó los costos de la variante siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la TS que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (el **Anexo 6B** muestra el costeo detallado la variante clínica):

**Tabla 15.** Costos unitarios de la variante clínica para el manejo de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tecnología sanitaria	Variante clínica		Costos (S/.)		
			Procedimientos	Medicamentos e Insumos	Costo total Variante
Mejor terapia de soporte	Pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna	HNAL	13 913.94	22 851.13	<b>36 765.07</b>
Ravulizumab	Pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna	HNAL	5 451.72	1 094 411.72	<b>1 099 863.44</b>

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **Anexo 6**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, es de S/ 1 063 098.37 al comparar ravulizumab frente a mejor terapia de soporte se muestra en la **Tabla 16**.

**Tabla 16.** Diferencia de costos para la variante clínica con el comparador de mejor terapia de soporte frente a ravulizumab.

Variante clínica		Costos unitarios (S/)		Diferencia de costos (S/)
		Comparador: Mejor terapia de soporte	Tecnología sanitaria: Ravulizumab	Ravulizumab - Mejor terapia de soporte
Hemoglobinuria paroxística nocturna	HNAL	36 765.07	1 099 863.44	<b>1 063 098.37</b>

Aunque no existe una definición precisa que diferencie el costo extenso del moderado, la normativa vigente establece que una tecnología sanitaria en enfermedades huérfanas y raras de alto costo es aquella cuyo valor supera las 8 UIT (S/. 41,200). No obstante, para definir lo que constituye un "costo extenso", un consenso de expertos ha propuesto que el umbral sea el doble de esa cantidad, es decir, 16 UIT (S/. 82,400). Tomando en cuenta la información antes descrita, los representantes del grupo de trabajo consideraron, por unanimidad, que el juicio para este criterio fue **"costos extensos"**.

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 17**

**Tabla 17.** Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicios						
<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa				No existe alternativa		
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
<b>Balace de los efectos</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé

## VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

### RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

#### a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, no se recomienda el uso de ravulizumab (**Recomendación en contra de la TS, basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

**Comentarios:** Esta recomendación se dio por mayoría simple. Tres de cuatro miembros del grupo de trabajo indicaron que “no se recomienda” la TS. Sus argumentos se fundamentaron en una certeza de la evidencia muy baja, balance de los efectos inciertos y costos extensos en los recursos necesarios.

**b. Justificación**

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, no se recomienda el uso de ravulizumab, la magnitud de los beneficios y daños fueron inciertas, y la certeza global de la evidencia fue muy baja. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como “muy baja”.	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.</b>		

**VIII CONCLUSIONES**

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) como Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública requerida mediante Oficio N°0240-2025-SIS-FISSAL/DICOE, en atención a la evaluación prestacional requerida por el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara y clonal de las células progenitoras hematopoyéticas, cuya presentación clínica incluye anemia hemolítica, fatiga e ictericia. El manejo tradicional se basa en brindar medidas de soporte como transfusiones sanguíneas, terapia anticoagulante, entre otras. El trasplante de progenitores hematopoyéticos es descrito como una alternativa “curativa” pero suele ser reservada para

pacientes con características particulares. Ante ello, se ha propuesto el uso de inhibidores del factor de complemento como ravulizumab como una terapia que mejore la supervivencia en estos pacientes.

- El ravulizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor del complemento C5, aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la HPN. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes (BE01295 y BE01298), pero no está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO validada fue: **P:** pacientes adultos con HPN con hemólisis y alta actividad, no candidatos a trasplante; **I:** ravulizumab; **C:** mejor terapia de soporte o placebo; **O:** sobrevida, calidad de vida, eventos adversos serios (críticos); dependencia transfusional, anemia hemolítica, eventos adversos 3 y 4 (importantes).
- No se hallaron ensayos clínicos aleatorizados ni estudios de comparación directa. La evidencia se basó en un ensayo clínico de fase II de un brazo y dos estudios observacionales tipo cohorte de un brazo con tamaños de muestra reducidos (de 6 a 76 participantes). Los estudios reportaron información para la sobrevida, calidad de vida, eventos adversos serios, y anemia hemolítica. Ningún estudio reportó información sobre la dependencia transfusional ni eventos adversos de grado 3 y 4. Sin embargo, brindaron información de desenlaces aproximados: transfusiones en el periodo de mantenimiento y eventos adversos relacionados a ravulizumab (independientemente de la severidad), los cuales fueron presentados al grupo de trabajo.
- Los estudios cuentan con limitaciones metodológicas importantes. Los tres estudios reportaron promedios y desviaciones estándar en lugar de medianas y rangos intercuartílicos para los desenlaces de calidad de vida y anemia hemolítica. Esto no fue apropiado para el tipo de distribución esperada en dichos desenlaces ya que los valores entre los promedios y medianas puede diferir de forma importante. Por ello, no fue posible realizar cálculos estadísticos propios para estimar valores de significancia estadística con pruebas no paramétricas, medidas de efecto absolutas, ni sus respectivos intervalos de confianza al 95% con el fin de evaluar los cambios entre las mediciones finales y basales. Además, no fue posible estimar medidas de efecto ni sus intervalos de confianza para los desenlaces restantes dada la ausencia de un grupo comparador. Finalmente, la certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue “muy baja”.
- Los juicios del marco multicriterio emitidos por los integrantes del grupo de trabajo fueron, en su mayoría, unánimes. Cuando no hubo consenso, se eligió la opción de juicio que

alcanzó la mayoría simple de votos. En resumen, los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: “no existe alternativa”; efectos deseables: “inciertos (no lo sé)”; efectos indeseables: “inciertos (no lo sé)”; certeza global de la evidencia: “muy baja”; balance de los efectos: “inciertos (no lo sé)”; equidad: “probablemente aumentada”; y recursos necesarios: “costos extensos”.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió la siguiente recomendación por mayoría simple: En pacientes adultos con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, no se recomienda el uso de ravulizumab (**recomendación en contra del uso de la TS, basada en una certeza de evidencia muy baja**).

## IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Nicole Ingrid VILLAGARAY PACHECO	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Danny ACOSTA QUISPE	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Stefany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Meyer Life HELIZALDA CCMA	Coordinador de gestión	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
David Zenobio VILCARANO BENDEZÚ	Médico tratante de la IPRESS Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Vladimir FLORES BENITES	Representante de FISSAL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Luis Arturo GAMERO OVIEDO	Representante de DENOT Grupo de trabajo	Participación y asesoría clínica en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Asesoría clínica en la definición de variantes clínicas en el estudio de costos de enfermedad.
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

## **X DECLARACIÓN DE INTERESES**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

## **XI FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## **XII REFERENCIAS**

1. Szlendak U, Budziszewska B, Sychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pol Arch Intern Med [Internet]. 6 de junio de 2022; Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16271>
2. Panse JP, Höchsmann B, Schubert J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Pathophysiology, Diagnostics, and Treatment. Transfus Med Hemotherapy. 21 de agosto de 2024;51(5):310-20.
3. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78B(4):211-30.
4. Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Kobos R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer. septiembre de 2012;59(3):525-9.
5. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. Medicina (Mex). 6 de septiembre de 2023;59(9):1612.
6. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 2019;102(1):36-52.
7. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2 de diciembre de 2016;2016(1):208-16.
8. Ultomiris | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>
9. Valls G, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. 2023;(2023).
10. Ultomiris | Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ravulizumab-cwvz-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>.

11. FT\_PB\_BE01295\_V03.pdf [Internet]. [citado 4 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE01295\\_V03.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01295_V03.pdf)
12. 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 Apr;64(4):395-400. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>.
13. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603-5. doi: <https://www.doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>.
14. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies ( *MINORS* ): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. septiembre de 2003;73(9):712-6.
15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: <https://www.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
16. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. marzo de 2020;119:126-35.
17. IQWiG. General Methods - Version 7.0. *Gen Methods* [Internet]. 2023; Disponible en: [https://www.iqwig.de/methoden/general-methods\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf).
18. GBC Compare: University of Washington. Institute for Health Metrics and Evaluation. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
19. Ministerio de Salud (MINSA). Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Resolución Directoral N°261 2024-HNAL/DG..
20. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(3):341-8.
21. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 31 de agosto de 2018;2(17):2176-85.
22. Fishman J, Kuranz S, Yeh MM, Brzozowski K, Chen H. Changes in Hematologic Lab Measures Observed in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with C5 Inhibitors, Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US Based EMR Network. *Hematol Rep*. 21 de abril de 2023;15(2):266-82.
23. Griffiths EA, Min JS, Lee WN, Yu JC, Patel Y, Myren KJ, et al. Patient-reported outcomes and daily activity assessed with a digital wearable device in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: REVEAL, a prospective, observational study. *Health Qual Life Outcomes*. 9 de agosto de 2024;22:62.
24. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn J -Y., Uranga MT, García Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J*. marzo de 2013;43(3):298-307.

25. FACIT Group [Internet]. FACIT-F. Disponible en: <https://www.facit.org/measures/facit-f>
26. EORTC Quality of Life website | EORTC Quality of Life Group website [Internet]. [citado 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://qol.eortc.org/>

### XIII ANEXOS

#### ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

##### Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		04 de abril del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 04 de abril del 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "Hemoglobinuria Paroxysmal"[TIAB] OR "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[TIAB] OR "nocturnal hemoglobinuria"[TIAB] OR "Marchiafava Micheli Syndrome"[TIAB] OR "PNH"[TIAB])	4 766
Intervención	2	("ravulizumab"[TIAB] OR "ULTOMIRIS"[TIAB] OR ALXN1210[TIAB] OR "ravulizumab" [Supplementary Concept])	296
Final	3	#1 AND #2	141

<b>Base de datos</b>		EMBASE	
<b>Plataforma</b>		EMBASE	
<b>Fecha de búsqueda</b>		04 de abril del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 04 de abril del 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'Hemoglobinuria Paroxysmal':ti,ab OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti,ab OR 'nocturnal hemoglobinuria':ti,ab OR 'Marchiafava Micheli Syndrome':ti,ab OR PNH:ti,ab)	9 386
Intervención	2	(ravulizumab:ti,ab OR ULTOMIRIS:ti,ab OR ALXN1210:ti,ab OR ravulizumab:tn)	694
Final	3	#1 AND #2	376

<b>Base de datos</b>		Cochrane Library	
<b>Plataforma</b>		Cochrane Library	
<b>Fecha de búsqueda</b>		04 de abril del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 04 de abril del 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	([mh "Hemoglobinuria, Paroxysmal"] OR "Hemoglobinuria Paroxysmal":ti,ab OR "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria":ti,ab OR "nocturnal hemoglobinuria":ti,ab OR "Marchiafava Micheli Syndrome":ti,ab OR PNH:ti,ab)	390
Intervención	2	(ravulizumab:ti,ab OR ULTOMIRIS:ti,ab OR ALXN1210:ti,ab OR ravulizumab:kw)	230
Final	3	#1 AND #2	140

<b>Base de datos</b>		ClinicalTrials	
<b>Plataforma</b>		ClinicalTrials.gov	
<b>Fecha de búsqueda</b>		04 de abril del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 04 de abril del 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal	160
Intervención	2	Ravulizumab	50
Final	3	#1 AND #2	23

### Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		04 de abril del 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta 04 de abril del 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "Hemoglobinuria Paroxysmal"[TIAB] OR "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[TIAB] OR "nocturnal hemoglobinuria"[TIAB] OR "Marchiafava Micheli Syndrome"[TIAB] OR "PNH"[TIAB])	4 766
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	(((((("Attitude to Health"[MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[ tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR	2 439 783

		<p>(patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak**"[Title/Abstract] OR "decisions mak**"[Title/Abstract] AND ("patient**"[Title/Abstract] OR "user**"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ("discrete choice**"[Title/Abstract] OR "decision board**"[Title/Abstract] OR "decision analy**"[Title/Abstract] OR "decision-support tool**"[Title/Abstract] OR "decision aid**"[Title/Abstract] OR "discrete choice**"[Title/Abstract] AND ("patient**"[Title/Abstract] OR "user**"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit**"[Title]) OR "gamble**"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit**"[Title/Abstract] OR "utility value**"[Title/Abstract] OR "utility score**"[Title/Abstract] OR "utility estimate**"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer**"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score**"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])</p>	
<p>Revisión sistemática</p>	<p>3</p>	<p>((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT</p>	<p>656 218</p>

		("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	6

### Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		04 de abril del 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 04 de abril del 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "Hemoglobinuria Paroxysmal"[TIAB] OR "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[TIAB] OR "nocturnal hemoglobinuria"[TIAB] OR "Marchiafava Micheli Syndrome"[TIAB] OR "PNH"[TIAB])	4 766
Intervención	2	("ravulizumab"[TIAB] OR "ULTOMIRIS"[TIAB] OR ALXN1210[TIAB] OR "ravulizumab" [Supplementary Concept])	296
Equidad	3	(((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab])) OR ("residential environment*[tiab]) OR (rural*[tiab]) OR (innercity[tiab]) OR ("housing instability"[tiab]) OR ("housing insecurity"[tiab]) OR ("housing strain"[tiab]) OR ("housing security"[tiab]) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3]) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR ("housing loss"[tiab]) OR ("home ownership"[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab]) OR ((("mortgage debt*[tiab] AND ("mortgage debt*[tiab]) OR (overcrowding[tiab]) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1]) OR ("household size"[tiab:~2]) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent**[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR	2 482 008

	<p>(latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab])) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab])) OR ("gender role*[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR ((("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*[tiab]) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh:NoExp]) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR</p>	
--	---	--

		<p>"social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0])))) OR ("social relationships"[tiab]) OR ("social network"[tiab]) OR ("collective efficacy"[tiab]) OR ("civil society"[tiab]) OR ("informal social control"[tiab]) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp] OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp]) OR ("healthcare disparit*[tiab] OR "health-care disparit*[tiab])) OR ("health status disparit*[tiab]) OR ("health disparit*[tiab]) OR ("health inequalit*[tiab]) OR ("health inequit*[tiab]) OR ("medically underserved"[tiab]))))</p>	
<p>Latinoamérica y el Caribe</p>	<p>4</p>	<p>((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH</p>	<p>1 261 587</p>

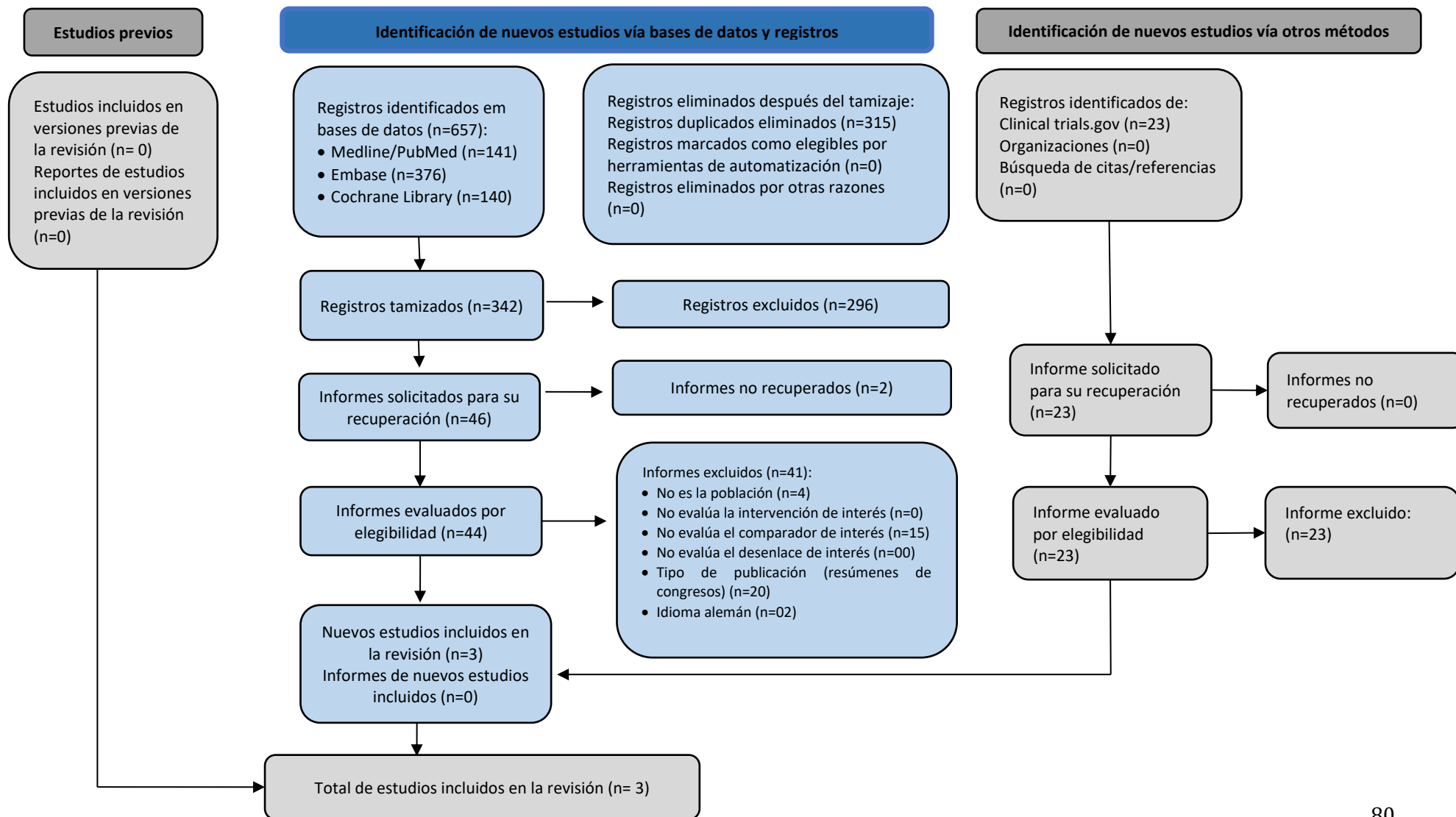
		Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields] OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

### Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Base de datos o repositorio		Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	<a href="https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/">https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/</a>	Hemoglobinuria	1
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	<a href="https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home">https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home</a>	Hemoglobinuria	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Ravulizumab	1
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	Hemoglobinuria, Ravulizumab	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	<a href="https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1">https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1</a>	Ravulizumab	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	<a href="https://www.cda-amc.ca/search?s=blinatumomab%20AND%20Precursor%20Cell%20Lymphoblastic%20Leukemia-Lymphoma&amp;op=OR">https://www.cda-amc.ca/search?s=blinatumomab%20AND%20Precursor%20Cell%20Lymphoblastic%20Leukemia-Lymphoma&amp;op=OR</a>	Ravulizumab, Hemoglobinuria	1
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Alemania	<a href="https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=&amp;page=1&amp;rows=10&amp;sort">https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=&amp;page=1&amp;rows=10&amp;sort</a>	Ravulizumab, Hemoglobinuria	0

	By=score&sortOrder=desc &facet.filter.language=en		
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	<a href="https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/">https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/</a>	Ravulizumab, Hemoglobinuria	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec</a>	Ravulizumab, Hemoglobinuria	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>	Ravulizumab, Hemoglobinuria	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	<a href="https://ets.iecs.org.ar/home">https://ets.iecs.org.ar/home</a>	Ravulizumab, Hemoglobinuria	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	Ravulizumab, Hemoglobinuria	0

## ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



### ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Motivo de exclusión	Título	Primer autor	Año
Tipo de publicación (resumen de congreso)	One-Year Efficacy of Ravulizumab (ALXN1210) in adult patients with paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors	Schrezenmeier	2019
No evalúa el comparador de interés	Efficacy and safety of concomitant use of ravulizumab and IST in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria up to 52 weeks	Schrezenmeier	2020
No evalúa el comparador de interés	Population Pharmacokinetic Analyses of Ravulizumab on-Body Delivery System for Subcutaneous Administration in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Ortiz	2022
Tipo de publicación (resumen de congreso)	Phase III COMMODORE 1 and COMMODORE 2 trials: treatment satisfaction and preference in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) treated with crovalimab and eculizumab or ravulizumab	Roth	2024
Tipo de publicación (resumen de congreso)	Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors receiving Ravulizumab or Eculizumab: results from a phase 3 non-inferiority study	Roth	2019
No evalúa el comparador de interés	Breakthrough haemolysis in ravulizumab-treated adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of a 52-week extension from two phase 3 studies	Rovo	2020
Tipo de publicación (resumen de congreso)	Ravulizumab reduces the risk of thrombosis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and high disease activity: 2-year data from a phase 3, open-label study	Roth	2021
No evalúa el comparador de interés	Immediate, complete, and sustained inhibition of C5 with ALXN1210 reduces complement-mediated hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): interim analysis of a dose-escalation study	Lee	2016
Idioma alemán	Ravulizumab provides durable control of intravascular hemolysis and improves survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up of study 301 and comparisons with patients of the International PNH Registry	Schrezenmeier	2024



Tipo de publicación (resumen de congreso)	Long-term ravulizumab treatment in complement inhibitor-experienced patients with pnh provides durable control of intravascular hemolysis with low incidence of major adverse vascular events and death	Roth	2023
No evalúa el comparador de interés	Ravulizumab administered subcutaneously versus intravenously in adult patients with pnh previously treated with eculizumab: results from a phase 3 randomized, open-label study	Yenerel	2021
No evalúa el comparador de interés	ALXN1210, A long-acting C5 inhibitor, results in rapid and sustained reduction of LDH with a monthly dosing interval in patients with PNH: preliminary data from a dose-escalation study	Lee	2016
Tipo de publicación (resumen de congreso)	A phase 1 single ascending dose study of can106, a long-acting anti-c5 complement monoclonal antibody in clinical development for pnh and other complement-mediated diseases	Khoo	2022
Tipo de publicación (resumen de congreso)	First in Human Single-Ascending Dose Study: safety, Biomarker, Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of ALXN1210, a Humanized Monoclonal Antibody to C5, with Marked Half-Life Extension and Potential for Significantly Longer Dosing Intervals	Sahelijo	2015
No evalúa el comparador de interés	Efficacy of complement inhibitors for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis.	Lee	2023
No evalúa el comparador de interés	Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies.	Kulasekararaj	2022
No evalúa la población de interés	Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Kelly	2024
No evalúa la población de interés	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Chonat	2024
No evalúa la población de interés	Terminal complement inhibition and control of hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who switched from high-dose eculizumab to ravulizumab: a phase IV, single-arm clinical trial.	Griffin	2025



No evalúa la comparación de interés	Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations.	Bodó	2023
No evalúa la comparación de interés	Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Kulasekararaj	2025
No evalúa la comparación de interés	One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study.	Schrezenmeier	2020
No evalúa los desenlaces de interés	Dosing Patterns of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab in the United States: A Retrospective Claims-Based Analysis.	Cheng	2024
No evalúa la comparación de interés	The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors: clinical outcomes and medical encounters from the patient perspective.	De Fontbrune	2022
No evalúa los desenlaces de interés	The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies.	Bernuy-Guevara	2020
Tipo de publicación (resumen de congreso)	A systematic literature review of clinical outcomes among patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Waheed	2024
Tipo de publicación (resumen de congreso)	Ravulizumab effectiveness in the real world: Evidence from the International PNH Registry	Roth	2024
Tipo de publicación (resumen de congreso)	CT-305 Real-World Clinical Outcomes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Eculizumab or Ravulizumab in the US: A Retrospective Claims Database Analysis	Tantravahi	2024
Tipo de publicación (resumen de congreso)	MDS-536 Clinical Characteristics and Outcomes in Complement-Inhibitor–Treated Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States: A Retrospective Claims Database Analysis	Shammo	2024
No evalúa la comparación de interés	Efficacy and safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review	Pires	2023



Tipo de publicación (resumen de congreso)	Health-Related Quality of Life and Symptom-Specific Functional Impairment Among Patients Treated with Parenterally Administered Complement Inhibitors for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Dingli	2023
Tipo de publicación (resumen de congreso)	Disease Management and Outcomes in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Retrospective Analysis of Observational Data from the United States	Shammo	2023
Tipo de publicación (resumen de congreso)	The efficacy of complement inhibitors in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review and network meta-analysis	Elrosasy	2023
Tipo de publicación (resumen de congreso)	20 years' experience of eculizumab and ravulizumab therapy in 509 patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	Holt	2023
No evalúa la comparación de interés	Real-world effectiveness of eculizumab, switch to ravulizumab and ravulizumab as first therapy in swiss patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Rovó	2023
Tipo de publicación (resumen de congreso)	Long-term complement inhibition and survival outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an interim analysis of the ravulizumab clinical trials	Kulasekararaj	2022
No evalúa la población de interés	Changes in Hemoglobin Measures Observed in PNH Patients Treated with Both C5 Inhibitors Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US-Based EMR Network	Yeh	2021
Tipo de publicación (resumen de congreso)	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria real-world effectiveness of c5 inhibitors and cost assessment	Burke	2021
Tipo de publicación (resumen de congreso)	Work Productivity Loss and Quality of Life in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria among Patients Receiving C5 Inhibitors in the United States	Dingli	2021
Tipo de publicación (resumen de congreso)	COMMODORE Cohort: A Novel, Real-World, Noninterventional Cohort Study Using a Patient-Centered Approach to Evaluate the Safety and Effectiveness of C5 Inhibitors in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Shang	2020
Idioma alemán	An interim analysis of a phase 2 study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous ravulizumab 100 mg/ml formulation in patients with PNH	Roth	2020

#### ANEXO 4. MOTIVOS DE INCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Tipo de estudio	Título	Primer autor	Año
Ensayos clínicos aleatorizados Fase 1/2b	Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies	Roth	2018
Estudio observacional tipo cohorte prospectiva de un solo brazo.	Patient-reported outcomes and daily activity assessed with a digital wearable device in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: REVEAL, a prospective, observational study	Griffiths	2024
Estudio observacional tipo cohorte prospectiva de un solo brazo.	Changes in Hematologic Lab Measures Observed in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with C5 Inhibitors, Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US Based EMR Network	Fishman	2023

## ANEXO 5. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

### Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta NOS

Desenlace	Autor (año)	Ítems del instrumento								
		Selección				Comparabilidad	Desenlace			Total
		Representatividad de expuestos	Selección del grupo de no expuestos	Evaluación de la variable de exposición	El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del desenlace	Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran desenlaces	Seguimiento de las cohortes	
Mortalidad	Fishman (2023)	★	Ninguna estrella <sup>a</sup>	★	★	Ninguna estrella <sup>b</sup>	★	Ninguna estrella <sup>c</sup>	★	5 estrellas (Baja calidad)
Calidad de vida	Griffiths (2024)	★	Ninguna estrella <sup>a</sup>	★	★	Ninguna estrella <sup>b</sup>	Ninguna estrella <sup>d</sup>	★	Ninguna estrella <sup>e</sup>	4 estrellas (Baja calidad)
	Roth (2018)	★	Ninguna estrella <sup>a</sup>	★	★	Ninguna estrella <sup>b</sup>	Ninguna estrella <sup>d</sup>	★	★	5 estrellas (Baja calidad)
Dependencia de transfusión	Roth (2018)	★	Ninguna estrella <sup>a</sup>	★	★	Ninguna estrella <sup>b</sup>	Ninguna estrella <sup>f</sup>	★	★	5 estrellas (Baja calidad)
Anemia hemolítica	Roth (2018)	★	Ninguna estrella <sup>a</sup>	★	★	Ninguna estrella <sup>b</sup>	★	★	★	6 estrellas (Baja calidad)
Eventos adversos serios relacionados al uso de ravulizumab	Roth (2018)	★	Ninguna estrella <sup>a</sup>	★	★	Ninguna estrella <sup>b</sup>	★	Ninguna estrella <sup>g</sup>	★	5 estrellas (Baja calidad)
Eventos adversos relacionados al uso de ravulizumab	Roth (2018)	★	Ninguna estrella <sup>a</sup>	★	★	Ninguna estrella <sup>b</sup>	★	★	★	6 estrellas (Baja calidad)

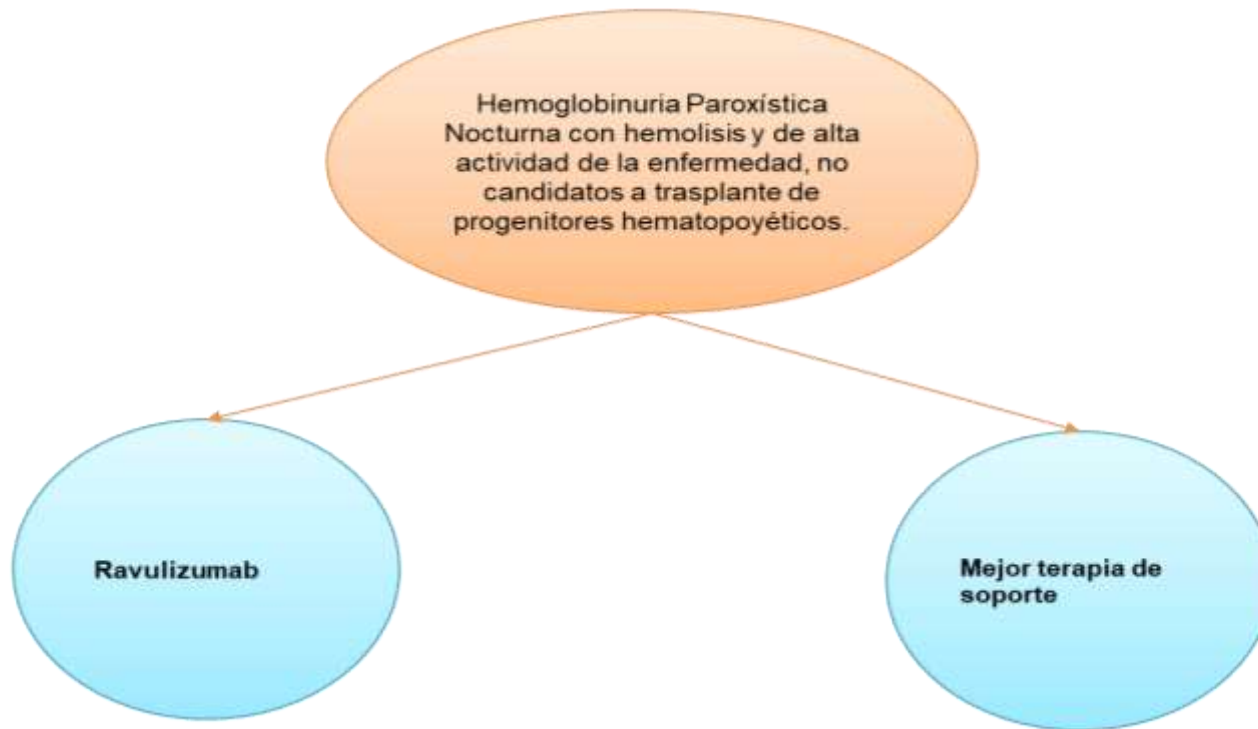
Desenlace	Autor (año)	Ítems del instrumento							
		Selección				Comparabilidad	Desenlace		
		Representatividad de expuestos	Selección del grupo de no expuestos	Evaluación de la variable de exposición	El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del desenlace	Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran desenlaces	Seguimiento de las cohortes

**Explicación de la evaluación de riesgo de sesgo, según el NOS:**

- a No hay descripción de la selección del grupo no expuesto, porque no hay grupo comparador debido al diseño de estudio
- b Al no presentar un grupo comparador debido al diseño de estudio, no se puede realizar la comparabilidad de los grupos de estudio. Sin embargo, se tiene en cuenta la presencia de posibles variables confusoras descritas en otros estudios realizados en pacientes con HPN: el tamaño de la clona de HPN, el nivel basal de LDL, la historia de transfusiones, el tratamiento previo con inhibidores del complemento, la duración de la enfermedad, entre otros. Los valores basales de alguna de las variables mencionadas pudo no ser uniforme dentro de cada cohorte y entre las cohortes. Además, la información fue insuficiente respecto a la presencia e influencia de estas variables.
- c El seguimiento no fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces, la sobrevida en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna suele ser de 10 a 20 años. El tiempo de evaluación de mortalidad fue al año de seguimiento.
- d El desenlace fue recolectado de un registro seguro, sin embargo no fue evaluado de manera cegada. La calidad de vida es un desenlace reportado por pacientes, los cuales conocían si recibían la intervención.
- e No brindó información acerca de los participantes perdidos durante el seguimiento del estudio.
- f No se describen los procedimientos mediante los cuales se recopiló información de este desenlace. La información pudo provenir del autoreporte, situación en la cual existe el riesgo de sesgo de memoria y podría estar influenciado por la falta de cegamiento.
- g El seguimiento no fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los eventos adversos serios, los eventos fueron reportados hasta los 9.2 meses. Se ha reportado que eventos adversos tardíos como la ocurrencia de infecciones crónicas u oportunistas, aparición de síndromes mielodisplásicos, progresión a leucemia, entre otros, suelen aparecer posterior a los 12 meses de seguimiento. En este sentido, estudios sobre el uso de otro inhibidor de complemento en pacientes con HPN reportan eventos importantes posterior al año de seguimiento de pacientes que hicieron uso continuo (Hillmen et al. [2013, Blood]).

## ANEXO 6. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

### A. Variantes clínicas de la PICO



## B. Costos Totales por Variante Clínica

### Anexo 2: Costos por cada Variante Clínica

PATOLOGIA					
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna + Ravulizumab					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99213	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE CONTINUADOR NIVEL III	10	100%	20.00	200.0
85025	RECuento SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	8	100%	16.00	128.00
83615	DOSAJE DE LACTATO DESHIDROGENASA (LD), (LDH)	8	100%	11.10	88.80
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	8	100%	9.10	72.80
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	8	100%	10.40	83.20
86880	PRUEBA DE ANTIGLOBULINA HUMANA (PRUEBA DE COOMBS); DIRECTA, CADA ANTISUERO	7	100%	18.30	128.10
83010	DOSAJE DE HAPTOGLOBINA; CUANTITATIVA	8	100%	16.60	132.80
82728	DOSAJE DE FERRITINA	1	100%	32.70	32.70
84466	TRANSFERRINA	1	100%	12.60	12.60
82607	DOSAJE DE CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B-12)	1	100%	35.40	35.40
82746	DOSAJE DE ACIDO FÓLICO; SÉRICO	1	100%	35.40	35.40
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	7	100%	9.30	65.10
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	7	100%	9.20	64.40
84460	TRANSFERASA; AMINO ALANINA (ALT) (SGPT)	7	100%	9.20	64.40
84155	PROTEÍNAS TOTALES, EXCEPTO REFRACTOMETRÍA, SUERO, PLASMA O SANGRE TOTAL	8	100%	9.50	76.00
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	7	100%	10.40	72.80
88185.01	CITOMETRIA DE HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA	1	100%	394.00	394.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG DE MÉDULA ÓSEA	1	100%	470.00	470.00
85095	MIELOGRAMA	1	100%	100.00	100.00
85102	BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA	1	100%	67.50	67.50
20220	BIOPSIA DE HUESO	1	100%	28.00	28.00



88366	ESTUDIO DE BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	74.40	74.40
86900	TIPIFICACIÓN DE SANGRE; ABO	1	100%	39.50	39.50
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	8	100%	9.30	74.40
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	8	100%	9.00	72.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IONIZADO	8	100%	19.10	152.80
84100	DOSAJE DE FÓSFORO INORGÁNICO (FOSFATO)	8	100%	9.40	75.20
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBERÁ INCLUIR LOS SIGUIENTES: DIÓXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	8	100%	18.40	147.20
82947	DOSAJE DE GLUCOSA EN SANGRE, CUANTITATIVO (EXCEPTO CINTA REACTIVA)	8	100%	9.00	72.00
86703	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HIV 1-2	1	100%	26.40	26.40
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	32.90	32.90
87340	DETECCIÓN DE ANTÍGENOS DE AGENTE INFECCIOSO MEDIANTE TÉCNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMÁTICO, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO, MÉTODO DE VARIOS PASOS; HEPATITIS B ANTIGENO DE SUPERFICIE (HBSAG)	1	100%	22.90	22.90
86592	PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO; CUALITATIVO (P. EJ. VDRL, RPR, ART)	1	100%	11.90	11.90
84180	PROTEINURIA DE 24 HORAS	1	100%	13.30	13.30
81015	ANÁLISIS DE ORINA, SOLAMENTE MICROSCÓPICO	2	100%	11.00	22.00
93307	ECOCARDIOGRAFÍA	1	100%	280.00	280.00
71275	ANGIOTEM DE TORAX NO CORONARIA	1	100%	400.00	400.00
93965	ESTUDIOS FISIOLÓGICOS NO INVASIVOS DE LAS VENAS DE LAS EXTREMIDADES, ESTUDIO BILATERAL COMPLETO (P. EJ. ANÁLISIS DE FORMA DE ONDA DOPPLER CON RESPUESTAS A LA COMPRESIÓN Y OTRAS MANIOBRAS, FLEBORREOGRAFÍA, PLETISMOGRAFÍA DE IMPEDANCIA)	1	100%	59.60	59.60
502.13.118	TRANSFUSION DE SANGRE	2	100%	67.00	134.00
80095	PERFIL DE DONANTE DE SANGRE (GRUPO SANGUÍNEO, HEMATOCRITO, VIH I-II, HBSAG, VHC, SÍFILIS, CHAGAS, HTLV I-II Y ANTICORE HB)	2	100%	92.70	185.40
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	2	100%	14.70	29.40
86902	TIPIFICACIÓN SANGUÍNEA; PRUEBAS DE ANTÍGENOS DE SANGRE DE DONANTE EMPLEANDO SUERO CON REACTIVOS, CADA PRUEBA DE ANTÍGENO	2	100%	12.60	25.20
86920.01	PRUEBA CRUZADA	2	100%	21.20	42.40
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA; TÉCNICA DE INFUSIÓN	8	100%	81.50	652.00



99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	5%	38.60	1.74
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	7	5%	70.00	22.05
93965	ESTUDIOS FISIOLÓGICOS NO INVASIVOS DE LAS VENAS DE LAS EXTREMIDADES, ESTUDIO BILATERAL COMPLETO (P. E.J. ANÁLISIS DE FORMA DE ONDA DOPPLER CON RESPUESTAS A LA COMPRESIÓN Y OTRAS MANIOBRAS, FLEBORREOGRAFÍA, PLETISMOGRAFÍA DE IMPEDANCIA)	2	5%	59.60	5.36
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA	26	5%	11.60	13.57
71275	ANGIOTEM DE TORAX NO CORONARIA	2	5%	400.00	36.00
99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	3%	38.60	1.16
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	1	3%	70.00	2.10
93451	CATETERIZACIÓN CARDIACA DERECHA, INCLUYENDO MEDICION(ES) DE SATURACIÓN DE OXÍGENO Y DE GASTO CARDIACO, CUANDO SE REALICE	1	3%	427.50	12.83
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	3%	280.00	16.80
71275	ANGIOTEM DE TORAX NO CORONARIA	1	3%	400.00	12.00
85348	TIEMPO DE COAGULACIÓN; OTROS MÉTODOS	4	3%	8.30	1.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA	4	3%	11.60	1.39
85730	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (PTT); EN PLASMA O SANGRE ENTERA	4	3%	12.20	1.46
85379	MEDICIÓN DE LOS PRODUCTOS DE LA DEGRADACIÓN DEL FIBRINA, DIMERO D, CUANTITATIVO	4	3%	44.90	5.39
85420	FACTORES FIBRINOLÍTICOS Y SUS INHIBIDORES; PLASMINÓGENO, EXCEPTO EL ENSAYO ANTIGÉNICO	4	3%	54.40	6.53
85025	RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	4	3%	16.00	1.92
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	4	3%	9.00	1.08
86849.03	PRO BNP	4	3%	69.70	8.36
99213	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE CONTINUADOR NIVEL III	2	3%	20.00	1.20
82043	DOSAJE DE ALBÚMINA EN ORINA, MICROALBÚMINA, CUANTITATIVA	2	3%	21.00	1.26



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*

504.11.009	ECOGRAFIA RETROPERITONEAL (P. E.J., RENAL, AORTA, GANGLIOS),	2	3%	41.00	2.46
84180	PROTEINURIA DE 24 HORAS	2	3%	13.30	0.80
81015	ANÁLISIS DE ORINA, SOLAMENTE MICROSCÓPICO	2	3%	11.00	0.66
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	2	3%	9.30	0.56
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	2	3%	9.00	0.54
85025	RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	2	3%	16.00	0.96
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBERÁ INCLUIR LOS SIGUIENTES: DIÓXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	2	3%	18.40	1.10
99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	1%	38.60	0.24
501.11.001	DÍA PACIENTE EN HOSPITALIZACIÓN GENERAL (INCLUYE ADMISION Y	7	1%	70.00	3.09
82043	DOSAJE DE ALBÚMINA EN ORINA, MICROALBÚMINA, CUANTITATIVA	12	1%	21.00	1.59
504.11.009	ECOGRAFIA RETROPERITONEAL (P. E.J., RENAL, AORTA, GANGLIOS),	12	1%	41.00	3.10
84180	PROTEINURIA DE 24 HORAS	12	1%	13.30	1.01
81015	ANÁLISIS DE ORINA, SOLAMENTE MICROSCÓPICO	12	1%	11.00	0.83
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	12	1%	9.30	0.70
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	12	1%	9.00	0.68
85025	RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	12	1%	16.00	1.21
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBERÁ INCLUIR LOS SIGUIENTES: DIÓXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	12	1%	18.40	1.39
104.60.018	HEMODIALISIS CONTINUA	156	1%	150.00	147.42
36800.01	COLOCACIÓN DE CATÉTER PARA HEMODIÁLISIS BAJO GUÍA ECOGRÁFICA (ADULTO)	2	1%	121.90	1.54
99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	3%	38.60	1.16
501.11.001	DÍA PACIENTE EN HOSPITALIZACIÓN GENERAL (INCLUYE ADMISION)	7	3%	70.00	14.70
82043	DOSAJE DE ALBÚMINA EN ORINA, MICROALBÚMINA, CUANTITATIVA	1	3%	21.00	0.63



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*

504.11.009	ECOGRAFIA RETROPERITONEAL (P. EJ., RENAL, AORTA, GANGLIOS),	1	3%	41.00	1.23			
84180	PROTEINURIA DE 24 HORAS	1	3%	13.30	0.40			
81015	ANÁLISIS DE ORINA, SOLAMENTE MICROSCÓPICO	1	3%	11.00	0.33			
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	1	3%	9.30	0.28			
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	3%	9.00	0.27			
85025	RECuento SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	1	3%	16.00	0.48			
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBERÁ INCLUIR LOS SIGUIENTES: DIÓXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	1	3%	18.40	0.55			
104.60.018	HEMODIALISIS CONTINUA	4	3%	150.00	18.00			
36800.01	COLOCACIÓN DE CATÉTER PARA HEMODIÁLISIS BAJO GUÍA ECOGRÁFICA (ADULTO)	1	3%	121.90	3.66			
99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	10%	38.60	3.86			
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION)	10	10%	70.00	70.00			
202.40.019	HEMOCULTIVO AUTOMATIZADO	1	10%	50.00	5.00			
85025	RECuento SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	2	10%	16.00	3.20			
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	2	10%	9.30	1.86			
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	2	10%	9.00	1.80			
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	2	10%	9.10	1.82			
86140	PROTEÍNA C-REACTIVA	2	10%	12.60	2.52			
<b>Subtotal</b>					<b>5 451.72</b>			
<b>Medicamentos</b>								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
-	RAVULIZUMAB	300 mg/3ml	INY		86	100%	12 722.00	1 094 092.00
21523	LÍNEA DE INFUSION SIN BURETA PARA		UND		8	100%	26.25	210.00



	BOMBA DE INFUSION							
10482	CATETER ENDOVENOSO PERIFERICO N° 24 G X 3/4"		UND		8	100%	0.01	0.10
11441	LLAVE DE TRIPLE VIA DESCARTABLE CON EXTENSION DYS		UND		8	100%	0.82	6.56
10927	EQUIPO DE TRANSFUSION DE SANGRE		UND		8	100%	0.90	7.20
10302	APOSITO TRANSPARENTE ADHESIVO 6 cm X 7 cm		UND		8	100%	0.20	1.60
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL	INY	1 L	8	100%	0.46	3.70
11358	JERINGA DESCARTABLE CON AGUJA 20 G X 1 1/2" UNIDAD	10 mL	UND		8	100%	0.03	0.27
11362	JERINGA DESCARTABLE CON AGUJA 23 G X 1 1/4"	20 mL	UND		8	100%	0.01	0.08
02128	CLORFENAMINA MALEATO	10 mg/mL	INY	1 mL	6	100%	0.04	0.26
05335	PARACETAMOL	500 mg	TAB		12	100%	0.02	0.26
00200	ACIDO FOLICO	500 µg (0.5 mg)	TAB		730	100%	0.01	8.76
10360	BOLSA COLECTORA DE SANGRE / CUADRUPLE		UND		2	100%	25.00	50.00
10482	CATETER ENDOVENOSO PERIFERICO N° 24 G X 3/4"		UND		2	100%	0.01	0.03
11441	LLAVE DE TRIPLE VIA DESCARTABLE		UND		2	100%	0.82	1.64



	CON EXTENSION DYS							
10927	EQUIPO DE TRANSFUSION DE SANGRE		UND		2	100%	0.90	1.80
10302	APOSITO TRANSPARENTE ADHESIVO 6 cm X 7 cm		UND		2	100%	0.20	0.40
05880	SODIO CLORURO (0.9 %)	900 mg/100 mL	INY	250 mL	2	100%	1.00	2.00
11358	JERINGA DESCARTABLE CON AGUJA 20 G X 1 1/2" UNIDAD	10 mL	UND		2	100%	0.03	0.07
11362	JERINGA DESCARTABLE CON AGUJA 23 G X 1 1/4"	20 mL	UND		2	100%	0.01	0.02
06502	WARFARINA SODICA	5 mg	TAB		365	5%	0.14	2.27
03086	ENOXAPARINA SODICA	40 mg/0.4 mL	INY	0.4 mL	28	5%	1.70	2.14
04523	LOSARTAN POTASICO	50 mg	TAB		730	3%	0.02	0.44
03107	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA )	2000 UI/mL	INY	1 mL	156	3%	3.28	15.35
01451	CALCIO CARBONATO	500 mg	TAB		365	3%	0.02	0.22
05021	NIFEDIPINO (TABLETA DE LIBERACION MODIFICADA)	30 mg	TAB		1095	3%	0.06	2.07
03979	HIDROXOCOBALA MINA	1 mg/mL	INY	1 mL	52	3%	0.12	0.18
15734	CATETER VENOSO CENTRAL DOBLE LUMEN N° 12 F X 15 cm		UND		2	1%	64.30	0.81



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*

01684	CEFTRIAXONA SODICA	1 g	INY		20	10%	0.72	1.43
05335	PARACETAMOL	500 mg	TAB		10	20%	0.02	0.04
05335	PARACETAMOL	500 mg	TAB		10	5%	0.02	0.01
<b>Subtotal</b>								<b>1 094 411.72</b>
<b>Total</b>								<b>1 099 863.44</b>

PATOLOGIA					
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna + Mejor terapia de soporte					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99213	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE CONTINUADOR NIVEL III	15	100%	20.00	300.0
85025	RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	13	100%	16.00	208.00
83615	DOSAJE DE LACTATO DESHIDROGENASA (LD), (LDH)	13	100%	11.10	144.30
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	9.10	118.30
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	13	100%	10.40	135.20
86880	PRUEBA DE ANTIGLOBULINA HUMANA (PRUEBA DE COOMBS); DIRECTA, CADA ANTISUERO	12	100%	18.30	219.60
83010	DOSAJE DE HAPTOGLOBINA; CUANTITATIVA	13	100%	16.60	215.80
82728	DOSAJE DE FERRITINA	1	100%	32.70	32.70
84466	TRANSFERRINA	1	100%	12.60	12.60
82607	DOSAJE DE CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B-12)	1	100%	35.40	35.40
82746	DOSAJE DE ACIDO FÓLICO; SÉRICO	1	100%	35.40	35.40
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	12	100%	9.30	111.60
84450	ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST) (SGOT)	12	100%	9.20	110.40
84460	TRANSFERASA; AMINO ALANINA (ALT) (SGPT)	12	100%	9.20	110.40
84155	PROTEÍNAS TOTALES, EXCEPTO REFRACTOMETRÍA, SUERO, PLASMA O SANGRE TOTAL	13	100%	9.50	123.50
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	12	100%	10.40	124.80
88185	CITOMETRIA DE HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA	1	100%	394.00	394.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG DE MÉDULA ÓSEA	1	100%	470.00	470.00



85095	MIELOGRAMA	1	100%	100.00	100.00
85102	BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA	1	100%	67.50	67.50
20220	BIOPSIA DE HUESO	1	100%	28.00	28.00
88366	ESTUDIO DE BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	100%	74.40	74.40
86900	TIPIFICACIÓN DE SANGRE; ABO	1	100%	39.50	39.50
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	13	100%	9.30	120.90
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	9.00	117.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IONIZADO	13	100%	19.10	248.30
84100	DOSAJE DE FÓSFORO INORGÁNICO (FOSFATO)	13	100%	9.40	122.20
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBERÁ INCLUIR LOS SIGUIENTES: DIÓXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	13	100%	18.40	239.20
82947	DOSAJE DE GLUCOSA EN SANGRE, CUANTITATIVO (EXCEPTO CINTA REACTIVA)	13	100%	9.00	117.00
86703	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HIV 1-2	1	100%	26.40	26.40
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	32.90	32.90
87340	DETECCIÓN DE ANTÍGENOS DE AGENTE INFECCIOSO MEDIANTE TÉCNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMÁTICO, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO, MÉTODO DE VARIOS PASOS; HEPATITIS B ANTIGENO DE SUPERFICIE (HBSAG)	1	100%	22.90	22.90
86592	PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO; CUALITATIVO (P. EJ. VDRL, RPR, ART)	1	100%	11.90	11.90
84180	PROTEINURIA DE 24 HORAS	1	100%	13.30	13.30
81015	ANÁLISIS DE ORINA, SOLAMENTE MICROSCÓPICO	2	100%	11.00	22.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	1	100%	280.00	280.00
71275	ANGIOTEM DE TORAX NO CORONARIA	1	100%	400.00	400.00
93965	ESTUDIOS FISIOLÓGICOS NO INVASIVOS DE LAS VENAS DE LAS EXTREMIDADES, ESTUDIO BILATERAL COMPLETO (P. EJ. ANÁLISIS DE FORMA DE ONDA DOPPLER CON RESPUESTAS A LA COMPRESIÓN Y OTRAS MANIOBRAS, FLEBORREOGRAFÍA, PLETISMOGRAFÍA DE IMPEDANCIA)	1	100%	59.60	59.60
502.13.118	TRANSFUSION DE SANGRE	24	100%	67.00	1 608.00
80095	PERFIL DE DONANTE DE SANGRE (GRUPO SANGUÍNEO, HEMATOCRITO, VIH I-II, HBSAG, VHC, SÍFILIS, CHAGAS, HTLV I-II Y ANTICORE HB)	24	100%	92.70	2 224.80
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	24	100%	14.70	352.80
86902	TIPIFICACIÓN SANGUÍNEA; PRUEBAS DE ANTÍGENOS DE SANGRE DE DONANTE EMPLEANDO SUERO CON REACTIVOS, CADA PRUEBA DE ANTÍGENO	24	100%	12.60	302.40
86920.01	PRUEBA CRUZADA	24	100%	21.20	508.80



99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	60%	38.60	23.16
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION)	7	60%	70.00	294.00
93965	ESTUDIOS FISIOLÓGICOS NO INVASIVOS DE LAS VENAS DE LAS EXTREMIDADES, ESTUDIO BILATERAL COMPLETO (P. EJ. ANÁLISIS DE FORMA DE ONDA DOPPLER CON RESPUESTAS A LA COMPRESIÓN Y OTRAS MANIOBRAS, FLEBORREOGRAFÍA, PLETISMOGRAFÍA DE IMPEDANCIA)	2	60%	59.60	71.52
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA	26	60%	11.60	180.96
71275	ANGIOTEM DE TORAX NO CORONARIA	2	60%	400.00	480.00
99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	40%	38.60	15.44
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION)	1	40%	70.00	28.00
93451	CATETERIZACIÓN CARDIACA DERECHA, INCLUYENDO MEDICION(ES) DE SATURACIÓN DE OXÍGENO Y DE GASTO CARDIACO, CUANDO SE REALICE	1	40%	427.50	171.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	40%	280.00	224.00
71275	ANGIOTEM DE TORAX NO CORONARIA	1	40%	400.00	160.00
85348	TIEMPO DE COAGULACIÓN; OTROS MÉTODOS	4	40%	8.30	13.28
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA	4	40%	11.60	18.56
85730	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (PTT); EN PLASMA O SANGRE ENTERA	4	40%	12.20	19.52
85379	MEDICIÓN DE LOS PRODUCTOS DE LA DEGRADACIÓN DEL FIBRINA, DIMERO D, CUANTITATIVO	4	40%	44.90	71.84
85420	FACTORES FIBRINOLÍTICOS Y SUS INHIBIDORES; PLASMINÓGENO, EXCEPTO EL ENSAYO ANTIGÉNICO	4	40%	54.40	87.04
85025	RECUESTO SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	4	40%	16.00	25.60
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	4	40%	9.00	14.40
86849.03	PRO-BNP	4	40%	69.70	111.52
99213	CONSULTA AMBULATORIA PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE CONTINUADOR NIVEL III	2	30%	20.00	12.00
82043	DOSAJE DE ALBÚMINA EN ORINA, MICROALBÚMINA, CUANTITATIVA	2	30%	21.00	12.60



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*

504.11.009	ECOGRAFIA RETROPERITONEAL (P. EJ., RENAL, AORTA, GANGLIOS),	2	30%	41.00	24.60
84180	PROTEINURIA DE 24 HORAS	2	30%	13.30	7.98
81015	ANÁLISIS DE ORINA, SOLAMENTE MICROSCÓPICO	2	30%	11.00	6.60
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	2	30%	9.30	5.58
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	2	30%	9.00	5.40
85025	RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	2	30%	16.00	9.60
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBERÁ INCLUIR LOS SIGUIENTES: DIÓXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	2	30%	18.40	11.04
99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	6%	38.60	2.43
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION)	7	6%	70.00	30.87
82043	DOSAJE DE ALBÚMINA EN ORINA, MICROALBÚMINA, CUANTITATIVA	12	6%	21.00	15.88
504.11.009	ECOGRAFIA RETROPERITONEAL (P. EJ., RENAL, AORTA, GANGLIOS)	12	6%	41.00	31.00
84180	PROTEINURIA DE 24 HORAS	12	6%	13.30	10.05
81015	ANÁLISIS DE ORINA, SOLAMENTE MICROSCÓPICO	12	6%	11.00	8.32
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	12	6%	9.30	7.03
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	12	6%	9.00	6.80
85025	RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	12	6%	16.00	12.10
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBERÁ INCLUIR LOS SIGUIENTES: DIÓXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	12	6%	18.40	13.91
104.60.018	HEMODIALISIS CONTINUA	156	6%	150.00	1 474.20
36800.01	COLOCACIÓN DE CATÉTER PARA HEMODIÁLISIS BAJO GUÍA ECOGRÁFICA (ADULTO)	2	6%	121.90	15.36
99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACIÓN Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA FOCALIZADA EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLÍNICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA DECISIÓN MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD USUALMENTE EL PROBLEMA	1	10%	38.60	3.86
501.11.001	DIA PACIENTE EN HOSPITALIZACION GENERAL (INCLUYE ADMISION)	7	10%	70.00	49.00
82043	DOSAJE DE ALBÚMINA EN ORINA, MICROALBÚMINA, CUANTITATIVA	1	10%	21.00	2.10



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*

504.11.009	ECOGRAFIA RETROPERITONEAL (P. EJ., RENAL, AORTA, GANGLIOS)	1	10%	41.00	4.10
84180	PROTEINURIA DE 24 HORAS	1	10%	13.30	1.33
81015	ANÁLISIS DE ORINA, SOLAMENTE MICROSCÓPICO	1	10%	11.00	1.10
84520	NITRÓGENO UREICO; CUANTITATIVO	1	10%	9.30	0.93
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	10%	9.00	0.90
85025	RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO AUTOMATIZADO, (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) FORMULA DIFERENCIAL AUTOMATIZADA DE LEUCOCITOS	1	10%	16.00	1.60
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBERÁ INCLUIR LOS SIGUIENTES: DIÓXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	1	10%	18.40	1.84
104.60.018	HEMODIALISIS CONTINUA	4	10%	150.00	60.00
36800.01	COLOCACIÓN DE CATÉTER PARA HEMODIÁLISIS BAJO GUÍA ECOGRÁFICA (ADULTO)	1	10%	121.90	12.19
<b>Subtotal</b>					<b>13 913.94</b>

**Medicamentos**

Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
10360	BOLSA COLECTORA DE SANGRE / CUADRUPLE		UND		24	100%	25.00	600.00
10482	CATETER ENDOVENOSO PERIFERICO N° 24 G X 3/4"		UND		24	100%	0.01	0.31
11441	LLAVE DE TRIPLE VIA DESCARTABLE CON EXTENSION DYS		UND		24	100%	0.82	19.68
10927	EQUIPO DE TRANSFUSION DE SANGRE		UND		24	100%	0.90	21.60
10302	APOSITO TRANSPARENTE ADHESIVO 6 cm X 7 cm		UND		24	100%	0.20	4.80



PERÚ

Ministerio  
de SaludInstituto Nacional  
de SaludCentro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud*Investigar para proteger la salud*

05880	SODIO CLORURO (0.9 %)	900 mg/100 mL	INY	250 mL	24	100%	1.00	24.00
11358	JERINGA DESCARTABLE CON AGUJA 20 G X 1 1/2" UNIDAD	10 mL	UND		24	100%	0.03	0.82
11362	JERINGA DESCARTABLE CON AGUJA 23 G X 1 1/4"	20 mL	UND		24	100%	0.01	0.24
00200	ACIDO FOLICO	500 µg (0.5 mg)	TAB		2190	100%	0.01	26.28
05588	PREDNISONA	20 mg	TAB		360.00	100%	0.01	3.96
06502	WARFARINA SODICA	5 mg	TAB		365	60%	0.14	30.22
03086	ENOXAPARINA SODICA	40 mg/0.4 mL	INY	0.4 mL	28	60%	1.70	28.54
04523	LOSARTAN POTASICO	50 mg	TAB		730	30%	0.02	4.38
03107	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	2000 UI/mL	INY	1 mL	156	30%	3.28	153.50
01451	CALCIO CARBONATO	500 mg	TAB		365	30%	0.02	2.19
05021	NIFEDIPINO (TABLETA DE LIBERACION MODIFICADA)	30 mg	TAB		1095	30%	0.06	20.70
03979	HIDROXOCOBALAMI NA	1 mg/mL	INY	1 mL	52	30%	0.12	1.81
15734	CATETER VENOSO CENTRAL DOBLE LUMEN N° 12 F X 15 cm		UND		2	6%	64.30	8.10
28364	DEFERASIROX	500 mg	TAB		1095	100%	20.00	21 900.00
<b>Subtotal</b>								<b>22 851.13</b>
<b>Total</b>								<b>36 765.07</b>

**ANEXO 7. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Nicole Ingrid VILLAGARAY PACHECO	Médico cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Danny Alexander ACOSTA QUISPE	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Stefany SALVADOR SALVADOR	Obstetra	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico cirujano	INS/CETS	Coordinador metodológico
5	Meyer Life HELIZALDA CCMA	Médico cirujano	INS/CETS	Coordinador de gestión
6	David Zenobio VILCARANO BENDEZÚ	Médico cirujano, especialista en hematología	IPRESS – Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL)	Representante de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
7	Vladimir FLORES BENITES	Médico cirujano, especialista en oncología	FISSAL	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud
8	Luis Arturo GAMERO OVIEDO	Médico cirujano, especialista en oncología	DENOT	Representante de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas.
9	María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Química farmacéutica	DIGEMID	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

## ANEXO 8. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Nicole Ingrid VASQUEZ CHAVESTA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Danny Alexander ACOSTA QUISPE	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Meyer Life HELIZALDA CCMA	Coordinador de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
David Zenobio VILCARANO BENDEZÚ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Vladimir FLORES BENITES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Luis Arturo GAMERO OVIEDO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

## ANEXO 9. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

### PREGUNTA:

¿Debería usarse ravulizumab en pacientes adultos con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos?

<b>Población:</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad <sup>†</sup> de la enfermedad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos
<b>Intervención:</b>	Ravulizumab <sup>††</sup>
<b>Comparador:</b>	Mejor terapia de soporte <sup>†††</sup> o placebo.
<b>Desenlaces principales / Tipo de desenlace</b>	Críticos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul> Importantes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dependencia transfusional</li> <li>• Anemia hemolítica</li> <li>• Eventos adversos 3 y 4</li> </ul>
<b>Contexto:</b>	Establecimiento de salud del sector público del país
<b>Perspectiva:</b>	Sistema de salud público
<b>Conflictos de interés:</b>	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

<sup>†</sup>Lactato deshidrogenasa > 1.5XLSN + > 1 o más de: astenia, hemoglobinuria o anemia con hemoglobina < 10g/dL acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis) o dolor abdominal y/o disfagia o disfunción eréctil o disnea que provoca limitación de la actividad normal o insuficiencia renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda (GPC 2023 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, GPC 2024 Hospital Nacional Arzobispo Loayza).

<sup>††</sup> Según ficha técnica de DIGEMID. Registro Sanitario BE01295. Dosis: 300 mg/3ml IV. Para el peso de 60 a 100kg: Dosis de carga: 2 700 mg IV. Dosis de mantenimiento: 3 300 mg IV cada 8 semanas.

<sup>†††</sup> Transfusiones sanguíneas o suplemento con ácido fólico o hierro o inmunosupresores.

### EVALUACIÓN:

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<b>Necesidad clínica</b> - <u>No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).</u> - Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).	De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, los representantes del grupo de trabajo valoraron este criterio como “ <b>no existe alternativa</b> ”. El equipo metodológico mencionó que la opción terapéutica recomendada se encuentra disponible en PNUME o sus listas complementarias.	El grupo de trabajo justificó que no hay alternativa terapéutica específica para la población planteada.



Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><b>Efectos deseables</b>  <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trivial</li> <li>- Pequeño</li> <li>- Moderado</li> <li>- Grande</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul>	<p>De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, los representantes del grupo de trabajo consideraron que los efectos deseables para el desenlace de sobrevida, calidad de vida y anemia hemolítica fueron “<b>inciertos</b>” debido a un nivel de certeza de la evidencia muy baja.</p> <p>Con respecto a la dependencia transfusional, no se reportó evidencia para este desenlace.</p> <p>Por lo tanto, en la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple la opción de “<b>no lo sé (se desconoce)</b>”.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p><b>Efectos indeseables</b>  <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande</li> <li>- Moderado</li> <li>- Pequeño</li> <li>- Trivial</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul>	<p>De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, los representantes del grupo de trabajo consideraron que los efectos de indeseables para el desenlace de eventos adversos serios fueron “<b>inciertos</b>” debido a un nivel de certeza de la evidencia muy baja.</p> <p>Con respecto a los eventos adversos 3 y 4, no se reportó evidencia para este desenlace.</p> <p>Por lo tanto, en la valoración del criterio de efectos indeseables (daños), los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría “<b>no lo sé (se desconoce)</b>”.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p><b>Certeza de la evidencia</b>  <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Muy baja</u></b></li> <li>- Baja</li> <li>- Moderada</li> <li>- Alta</li> <li>- Ningún estudio incluido</li> </ul>	<p>Entre los desenlaces críticos, la sobrevida, calidad de vida y eventos adversos serios tuvieron una certeza de la evidencia de “muy baja”.</p> <p>Para calidad de vida, al no encontrarse estudios, no se pudo determinar la certeza de la evidencia.</p>	<p>Ninguna.</p>
<p><b>Balance de efectos</b>  <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> </ul>	<p>Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como “desconocidos”, los efectos indeseables (daños) como “desconocidos” y la certeza global de la evidencia como “muy baja”, el grupo de trabajo decidió por mayoría simple que el balance de efectos entre los</p>	<p>El representante de la IPRESS consideró que pese a la certeza de la evidencia “muy baja”, varía respecto al uso de ravulizumab.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> <li>- No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- <b>No lo sé</b></li> </ul>	<p>beneficios y daños se desconocen (“<b>no lo sé</b>”).</p> <p>A excepción de la representante de la “IPRESS”.</p>	
<p><b>Equidad</b>  <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducida</li> <li>- Probablemente reducida</li> <li>- Probablemente ningún impacto</li> <li>- <b>Probablemente aumentada</b></li> <li>- Aumentada</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	<p>Considerando que no se encontraron estudios para evaluar la equidad en el entorno peruano o de Latinoamérica, el grupo de trabajo decidió por mayoría votar por la opción de “<b>probablemente aumentada</b>”.</p>	<p>El grupo de trabajo consideró que con ravulizumab generaría mayor acceso y reducción de las desigualdades.</p>
<p><b>Recursos necesarios</b>  <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Costos extensos</b></li> <li>- Costos moderados</li> <li>- Costos y ahorros mínimos</li> <li>- Ahorros moderados</li> <li>- Ahorros extensos</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	<p>La diferencia de costos para un año de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos son de S/. 1,063,098.37.</p> <p>Considerando la evaluación realizada por el equipo económico del CETS/INS, el grupo de trabajo decidió por unanimidad considerar que la tecnología sanitaria evaluada genera “<b>costos extensos</b>”.</p>	

### RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicios						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa				No existe alternativa		
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
<b>Balace de los efectos</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé

### TIPO DE RECOMENDACIÓN

**RECOMENDACIÓN EN CONTRA**  
**No se recomienda el uso**

### REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

**a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, no se recomienda el uso de ravulizumab (**Recomendación en contra basada en una certeza general de la evidencia muy baja**).

**Comentarios:** Esta recomendación se dio por mayoría simple. Tres de cuatro miembros del grupo de trabajo indicaron que “no se recomienda” la TS. Sus argumentos se fundamentaron en una certeza de la evidencia muy baja, balance de los efectos inciertos y costos extensos en los recursos necesarios.

**b. Justificación**

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	En pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con hemólisis y de alta actividad, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, el efecto de ravulizumab de los beneficios y daños fueron inciertos, y la certeza global de la evidencia fue muy baja. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue determinada como “muy baja”.	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.</b>		