

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA VERSIÓN CORTA (ETS-C)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA VERSIÓN CORTA N° 01-SDETS/CETS-2025

Mayo, 2025

Ravulizumab para personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo.



Informe elaborado según Documento elaborado según Manual de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Versión Corta, aprobado mediante Resolución Ministerial N°112-2022/MINSA

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



AUTORIDADES E INFORMACIÓN INSTITUCIONAL:

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



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



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 fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA).

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

Angie Zonaly Vásquez Chavesta¹

Revisores

Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga¹

Sergio Goicochea Lugo¹

¹ Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos 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 International. 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 para personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo. Elaborado por Angie Z.



TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	6
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. OBJETIVO	16
III. METODOLOGÍA	16
IV. RESULTADOS.....	19
V. DISCUSIÓN.....	25
VI. CONCLUSIONES	25
VII. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y REVISORES	27
VIII. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERÉS	27
IX. FINANCIAMIENTO.....	27
X. REFERENCIAS.....	27
XI. ANEXOS	31

MENSAJES CLAVE

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) se realizó a solicitud del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA).
- La microangiopatía trombótica (MAT) es una enfermedad rara caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, y formación de trombos microvasculares que provocan daño multiorgánico. La MAT puede ser secundaria al Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), lo que se asocia con un mayor riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Además, puede clasificarse según el riesgo de recurrencia de SHUa tras un trasplante renal (TR) en: bajo, moderado, y alto. Esto permite diferenciar pacientes que pueden beneficiarse de una profilaxis para prevenir la recurrencia del SHUa.
- El ravulizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor del complemento C5, aprobado por la FDA (2018) y la EMA (2019) para el tratamiento del SHUa en adultos y niños desde 1 mes de edad, con exclusión de casos asociados a toxina Shiga (SUH-STEC). 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:** Personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo; **I:** Ravulizumab; **C:** Mejor terapia de soporte disponible; **O:** Desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios), y desenlaces importantes (eventos adversos grado 3 y 4, rechazo del injerto postrasplante, MAT recurrente y diálisis postrasplante). Cabe mencionar que se solicitó evaluar ravulizumab como profilaxis de recurrencia de SHUa postrasplante renal.
- No se identificaron estudios primarios ni evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) que respondieran directamente a la pregunta PICO. Se incluyeron 2 Guías de Práctica Clínica (GPC), las cuales no emiten recomendaciones específicas sobre el uso de ravulizumab en comparación a la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés de la presente evaluación. Sin embargo, coinciden en no recomendar la profilaxis con



inhibidores del complemento en aquellos pacientes con MAT secundario a SHUa, con ERCT y bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal.

- En conclusión, al momento no se dispone de evidencia para determinar el perfil de eficacia y seguridad de ravulizumab en personas menores de 18 años con MAT secundaria a SHUa, con ERCT, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo, y cuyo estado de SHUa actual es inactivo.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) se realiza a solicitud del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA), la cual remitió una pregunta PICO inicial.

A partir de la pregunta PICO recibida, se realizó el proceso de ajuste y validación de la pregunta PICO. Producto de ello se obtuvo la siguiente pregunta PICO validada: **P:** Personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo; **I:** Ravulizumab; **C:** Mejor terapia de soporte disponible; **O:** Desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios), y desenlaces importantes (eventos adversos grado 3 y 4, rechazo del injerto postrasplante, MAT recurrente y diálisis postrasplante). Cabe mencionar que se solicitó evaluar ravulizumab como profilaxis de recurrencia de SHUa postrasplante renal.

a. Cuadro clínico

La microangiopatía trombótica (MAT) es una enfermedad rara caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, y formación de trombos microvasculares que provocan daño multiorgánico.

La MAT puede ser secundaria o causada por el Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa). La incidencia anual de esta condición es de 0,23 a 1,9 casos por millón de habitantes entre todas las edades. Aproximadamente entre el 40% al 50% de los casos de SHUa se presentan en la infancia, afectando principalmente a niños de 5 a 13 años. En la población pediátrica se estima una incidencia anual de 0,1 casos por cada millón de niños menores de 16 a 17 años en todo el mundo.

Las personas con MAT secundaria a SHUa presentan mayor riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Además, puede clasificarse según el riesgo de recurrencia de SHUa tras un trasplante renal (TR) en: bajo, moderado, y alto. Esto permite diferenciar pacientes que pueden beneficiarse de una profilaxis para prevenir la recurrencia del SHUa.

b. Tecnología sanitaria

El ravulizumab es un inhibidor del complemento terminal y un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G2/4K que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con alta afinidad. 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 (18). Según la ficha técnica, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y niños a partir de un mes de vida con SHUa para inhibir la MAT mediada por el complemento. Actualmente, ravulizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ravulizumab para personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo, y cuyo estado de SHUa actual es inactivo.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), para identificar documentos que coincidieran con la pregunta PICO. Se complementó la búsqueda en repositorios digitales de agencias elaboradoras de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS). Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de ClinicalTrials.gov. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) de fase III, y revisiones sistemáticas (RS) de ECA con o sin metaanálisis (MA). En caso de no encontrar ninguno de estos tipos de estudio, se incluyeron ECA de fase II, estudios observacionales comparativos, o estudios de comparación indirecta (RS con metaanálisis en red [MAR]). Ante la ausencia de estos tipos de estudios, se incluyeron estudios de un solo brazo dada la condición rara y huérfana.

La calidad de la evidencia se valoró usando la herramienta *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) para valorar el rigor metodológico de las GPC, el instrumento A

MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2) para RS, la herramienta *Risk of Bias Tool* de la colaboración Cochrane (RoB 1) para ensayos clínicos aleatorizados, y la escala *New Castle Ottawa* (NOS) para estudios observacionales.

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.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

No se encontraron estudios que respondan la pregunta PICO de interés. Así mismo, no se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria para la PICO de interés. De manera complementaria, se encontraron dos guías de consenso de baja calidad metodológica: el Consenso de expertos del Comité de Enfermedades Raras de la Sociedad Brasileña de Nefrología (COMDORA-SBN) 2025 y la guía de Consenso Internacional de Diagnóstico y Manejo de MAT Primarias, con una valoración global en la rigurosidad metodológica de 24% y 46%, respectivamente. Ambas guías coinciden que: en aquellos pacientes con MAT secundario a SHUa, con ERCT y bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, la profilaxis con inhibidores del complemento no es necesaria. Asimismo, se debe tener en cuenta que el esquema de tratamiento propuesto corresponde a una indicación fuera de etiqueta, lo que en conjunto corrobora la ausencia de evidencia para este informe de evaluación de tecnología sanitaria.

CONCLUSIONES

Al momento no se dispone de evidencia para determinar el perfil de eficacia y seguridad de ravulizumab en personas menores de 18 años con MAT secundaria a SHUa, con ERCT, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo.

PALABRAS CLAVES:



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, niño, adolescentes, evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS)

I. INTRODUCCIÓN

Este informe de ETS-C se realiza a solicitud del del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSa).

a. Cuadro clínico

La microangiopatía trombótica (MAT) es una enfermedad rara caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, y formación de trombos microvasculares que provocan daño multiorgánico. Esta condición requiere de una identificación temprana de la etiología subyacente y un tratamiento prioritario (1,2).

Las MAT puede ser secundaria o causada por el el Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) (3,4). Esta condición es caracterizada por una tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmunitaria, trombocitopenia y daño orgánico (principalmente riñón y cerebro) (5,6). Presenta una incidencia anual estimada de 0,23 a 1,9 por millón de habitantes entre todas las edades y una tasa de mortalidad general del 25% (4,7). Aproximadamente entre el 40% y el 50% de los casos de SHUa se presentan en la infancia, siendo los niños de 5 a 13 años en los que se presenta con mayor frecuencia. De esta manera, se estima que en la población pediátrica la incidencia anual es de 0,1 casos por cada millón de niños menores de 16 a 17 años en todo el mundo (3,6).

La etiología del SHUa se basa en un modelo de dos factores, que incluye una predisposición genética y la presencia de desencadenantes ambientales. Se estima que entre el 40% y el 70% de los casos son causados por una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento, atribuida a mutaciones genéticas. Entre las mutaciones asociadas se encuentran las del factor del complemento H (CFH), factor del complemento I (CFI), proteína cofactor de membrana (MCP), componente 3 (C3), factor del complemento B (CFB), factor H relacionado con el complemento (CFHR1), entre otras (5).

El SHUa produce hemólisis intravascular, trombocitopenia e insuficiencia renal en la mayoría de los pacientes (8). Las personas con esta condición clínica, de acuerdo con la mutación genética presente, tienen riesgo de progresar a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y presentar recurrencia de la enfermedad después del trasplante renal (TR). La recurrencia se presenta hasta en el 60% de los pacientes trasplantados, con un riesgo de pérdida del injerto cercano al 90% en el primer año (9). El riesgo de recurrencia se determina principalmente por

la presencia de una mutación genética en las proteínas del complemento. Aquellos con mutaciones de MCP se recuperan completamente de su episodio inicial de SHUa, solo entre el 6% y el 19% progresan a ERCT y solo un 10% presentan recaídas tras el TR (9). Esto difiere en aquellos con mutaciones en C3 o CFB que presentan una evolución clínica agresiva; donde más del 88% progresan a ERCT y aproximadamente el 80% presenta recurrencia tras el TR (7).

De acuerdo con el Registro Renal de Singapur, la ERCT se define como el cumplimiento de uno de los siguientes criterios: 1) Creatinina sérica $\geq 880 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL), 2) Tasa de filtración glomerular estimada (basada en la ecuación de Cockcroft-Gault o la depuración de creatinina de 24 horas) $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, 3) Estar en diálisis peritoneal o hemodiálisis y 4) Haberse realizado un TR. Además, el diagnóstico requiere que cualquiera de los criterios anteriores (1- 3) sea persistente durante al menos 3 meses (10). De acuerdo con la Guía de Procedimiento de Implante de Injerto Renal en Receptor Pediátrico del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSN), el TR es una indicación absoluta en pacientes con ERC con Terapia de Reemplazo Renal y una indicación relativa en aquellos con Enfermedad Renal Crónica (ERC) (11).

De acuerdo con el Consenso de expertos del Comité de Enfermedades Raras de la Sociedad Brasileña de Nefrología (COMDORA-SBN) 2025 y con el Consenso Internacional de Diagnóstico y Manejo de Microangiopatías Trombóticas Primarias – 2024; en aquellos pacientes con MAT secundario a SHUa y con ERCT candidatos a TR se debe realizar el estudio genético: secuenciaciones más variantes en el número de copias (CNV) mediante la secuenciación de nueva generación (NGS) para genes relacionados con a la enfermedad, antes de llevar a cabo el TR y posteriormente la estratificación por grupos de acuerdo con el riesgo de recurrencia del SHUa postrasplante (alto riesgo, riesgo moderado y riesgo bajo). Esto con el objetivo de elegir el mejor régimen profiláctico previo a la cirugía, reducir el riesgo de recurrencia y la pérdida del injerto. De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de SHUa en pacientes pediátricos del Hospital Nacional Cayetano Heredia, las opciones terapéuticas para el SHUa incluyen plasmaféresis, eculizumab y ravulizumab (13). Sin embargo, esta GPC no emite recomendaciones sobre el uso de profilaxis con inhibidores de complemento en pacientes candidatos a TR.

En Perú, la microangiopatía trombótica (MAT) está incluida en el documento técnico del listado de enfermedades raras o huérfanas (14). En 2025, el Poder Ejecutivo promulgó el Decreto Supremo N.º 002-2025-SA, mediante el cual se aprueba el reglamento de la Ley N.º 29698, que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas con enfermedades raras o huérfanas (15).

En respuesta a la solicitud del CCI MINSA, que propone que el uso de ravulizumab podría ofrecer un perfil superior en términos de eficacia y seguridad en comparación con la mejor terapia de soporte disponible para personas menores de 18 años con MAT secundaria a SHUa, con ERCT, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedentes de tratamiento específico previo y con estado de SHUa inactivo, se justifica la realización de esta evaluación de tecnología sanitaria versión corta (ETS-C). Cabe mencionar que se solicitó evaluar ravulizumab como profilaxis de recurrencia de SHUa postrasplante renal.

b. Tecnología sanitaria

El ravulizumab es un inhibidor del complemento terminal y un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G2/4K que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con alta afinidad. Al hacerlo, inhibe la escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad iniciadora de la vía terminal del complemento), evitando la formación del complejo terminal del complemento C5b9, conocido como complejo de ataque a la membrana. De esta manera, bloquea la inflamación mediada por el complemento terminal, la activación y la lisis celular (16).

El ravulizumab se produjo mediante la incorporación de dos cambios estructurales en eculizumab con el objetivo de optimizar su perfil farmacocinético, logrando así prolongar su semivida de eliminación terminal y con ello un régimen de dosificación de mantenimiento más prolongado (cada ocho semanas, en comparación con cada dos semanas en el caso de eculizumab) (17). Por tanto, dada la similitud farmacológica entre eculizumab y ravulizumab, las recomendaciones de práctica clínica para eculizumab también podrían aplicarse a ravulizumab (16).

Según la *Food and Drug Administration* (FDA), con información actualizada al 2024, ravulizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de un mes de edad con SHUa con el objetivo de inhibir la MAT mediada por el complemento, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y para el tratamiento de pacientes adultos con miastenia gravis generalizada (MGg) que sean positivos para anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) y adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) que sean positivos para anticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4). Dentro de las limitaciones de uso, ravulizumab no está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome hemolítico urémico relacionado con la toxina Shiga de *E. coli* (SUH-STEC) (18).

Según la *European Medicines Agency* (EMA), con información actualizada al 2024, ravulizumab está indicado para el tratamiento de adultos y niños, que pesen al menos 10 kg,

con SHUa, HPN y para el tratamiento de adultos con MGg, que sean positivos para anticuerpos contra el AChR y adultos con TENMO (19).

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 (20). Según la ficha técnica, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HPN y adultos y niños a partir de un mes de vida con SUHa para inhibir la MAT mediada por el complemento. Dentro de las limitaciones de uso, ravulizumab no está indicado para el tratamiento de pacientes con SUH-STEC (21).

En el SHUa, ravulizumab se administra en pacientes que no han recibido inhibidores del complemento (como eculizumab) antes o que han recibido eculizumab previamente (18,19,21).

El esquema de tratamiento consiste en una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, ambas administradas mediante infusión intravenosa. La dosificación varía de acuerdo con el peso y la duración del tratamiento debe tener una duración mínima de seis meses (18,19,21). El esquema de tratamiento propuesto por el solicitante corresponde a la administración de ravulizumab con dosis de acuerdo con el peso según ficha técnica de DIGEMID, 6 horas antes del TR, luego continuar con terapia de mantenimiento cada 4 u 8 semanas de acuerdo con el peso y con una duración del tratamiento de hasta 6 meses, lo que corresponde a una indicación fuera de etiqueta y que no cuenta con sustento bibliográfico. Asimismo, hasta la fecha ravulizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Sobre el costo del medicamento, según información del laboratorio Astrazeneca, informado mediante Oficio 065-2025-INS-PE, el precio vigente de cada inyectable es de S/. 12,722.00. Por tanto, de acuerdo con el esquema terapéutico y la posología de acuerdo con el peso corporal, el costo del tratamiento varía como se muestra a continuación en la **Tabla 01**.

Tabla 01. Costo del medicamento por seis meses de tratamiento

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	N° de registro sanitario	Población según el intervalo de peso corporal (kg)*	N° de viales por seis meses**	Costo unitario por vial (S/.)	Costo total (S/.)
Ravulizumab (ULTOMIRIS®) INY 300 mg/3ml	BE01295	5 kg a menos de 10 kg	8	12.722,00	101.776,00
		10 kg a menos de 20 kg	14	12.722,00	178.108,00
		20 kg a menos de 30 kg	24	12.722,00	305.328,00
		30 kg a menos de 40 kg	31	12.722,00	394.382,00

*Peso corporal al momento del tratamiento.

**Se calculó el número de viales según la dosis recomendada de acuerdo con el peso corporal, especificado en la etiqueta del producto aprobada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ravulizumab para personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo.

III. METODOLOGÍA

a. Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: outcomes o desenlaces) inicial formulada en la solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) en coordinación con el Comité Consultivo Institucional (CCI) del Ministerio de Salud (MINSA) mediante Oficio N° 3684-2024-DG-11-CF/HNCH, se presenta en la **Tabla 02**.

Tabla 02. Pregunta PICO inicial enviada por DGIESP- CCI MINSA.

P	Pacientes de ambos sexos y todas las edades con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa).
I	Tratamiento con Ravulizumab.

C	Tratamiento con Eculizumab u otro manejo estándar.
O	Eficacia en la prevención de la progresión de la microangiopatía trombótica y seguridad en términos de eventos adversos asociados al tratamiento.

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-C, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO. Para ello, el grupo metodológico realizó una revisión de la solicitud, además de una revisión rápida de la literatura. Posteriormente, se llevaron a cabo reuniones de asistencia técnica, en las cuales participaron representantes del CCI, el especialista tratante, y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) con el objetivo de precisar con mayor detalle los componentes de la pregunta PICO, de manera que esta refleje las características que son de su interés para ser evaluadas en la presente ETS. Producto de ello se validó la pregunta PICO que se presenta en la **Tabla 03**.

Tabla 03. Pregunta PICO validada.

P	Personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal*, bajo riesgo de recurrencia [†] de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo [°] .
I	Ravulizumab**
C	Mejor terapia de soporte disponible***
O	<p>Críticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios. <p>Importantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos de grado 3 o 4 • Rechazo del injerto postrasplante**** • MAT recurrente¥ • Diálisis postrasplante

*De acuerdo con el Registro Renal de Singapur definió la Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) como el cumplimiento de uno de los siguientes criterios: 1) Creatinina sérica $\geq 880 \mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL), 2) Tasa de filtración glomerular estimada (basada en la ecuación de Cockcroft-Gault o la depuración de creatinina de 24 horas) $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, 3) Estar en diálisis peritoneal o hemodiálisis y 4) Haberse realizado un trasplante renal. El diagnóstico de ERCT requiere que cualquiera de los criterios anteriores (1- 3) fuera persistente durante al menos 3 meses (10).

†De acuerdo con el Consenso de expertos del Comité de Enfermedades Raras de la Sociedad Brasileña de Nefrología (COMDORA-SBN), 2025; se considera dentro del grupo de bajo riesgo de recurrencia aquellos pacientes que presenten las mutaciones en MCP, anticuerpo factor H negativo o ausencia de mutación o polimorfismo (22).

°Sin evidencia de hemólisis (23).

**Esquema de tratamiento propuesto por el médico tratante, que corresponde a una indicación fuera de etiqueta y que no cuenta con sustento bibliográfico: Ravulizumab con dosis de acuerdo con el peso, según ficha técnica de DIGEMID (BE01295): dosis de carga de acuerdo con el peso, 6 horas antes del trasplante renal, luego continuar con terapia de mantenimiento cada 4 u 8 semanas de acuerdo con el peso y con una duración del tratamiento de hasta 6 meses.

*** Diálisis

****Es una reacción inmunológica a los antígenos del donante que son reconocidos por el sistema inmunológico del receptor (24). En la mayoría de los casos de rechazo, la biopsia del injerto renal muestra lesiones morfológicas resultantes de mecanismos predominantemente celulares o mediados por anticuerpos. Dependiendo del tiempo posterior al trasplante y de la actividad del rechazo, esta condición puede clasificarse como hiperaguda, aguda/activa o crónica (25).

¥Presencia de dos o más de las siguientes manifestaciones: 1. trombos en la biopsia del injerto renal; 2. lesión renal aguda (aumento >50% en la creatinina basal); 3. trombocitopenia (recuento de plaquetas <150,000/ μ L); 4. anemia hemolítica microangiopática [Hb <10 g/dL, lactato deshidrogenasa más de 1.5 veces el límite superior del valor de referencia, haptoglobina consumida (niveles bajos o indetectables de haptoglobina en sangre) y presencia de esquistocitos en la sangre periférica] (26).

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ravulizumab para personas menores de 18 años con MAT secundaria a SHUa, con ERCT, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo; se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres (**Anexo 01**). Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos (**Anexo 02 y Anexo 03**). 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 28 de marzo de 2025. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 01**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que abordaran la pregunta PICO de la presente evaluación. Asimismo, se optó por incluir ECA de fase II, estudios observacionales comparativos, o estudios de comparación indirecta (RS con metaanálisis en red [MAR]). Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Ante la ausencia de estos tipos de estudios, se incluyeron estudios de un solo brazo dada la condición rara y huérfana. En contraste, se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

En cuanto a las GPC, se incluyeron aquellas que brinden información relevante para la pregunta PICO de interés. Asimismo, para las ETS se tomaron en cuenta aquellas que evaluaron la población e intervención de interés. La búsqueda detallada de cada GPC y ETS puede ser consultada en el **Anexo 02** y **03**, respectivamente.

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.

Los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en el **Anexo 04**.

d. Evaluación de calidad

La calidad de la evidencia se valoró usando la *herramienta Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) para valorar el rigor metodológico de las GPC, el instrumento *AMeSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para RS, la herramienta *Risk of Bias Tool* de la colaboración Cochrane (RoB 1) para ensayos clínicos aleatorizados, y la escala *New Castle Ottawa* (NOS) para estudios observacionales.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios:

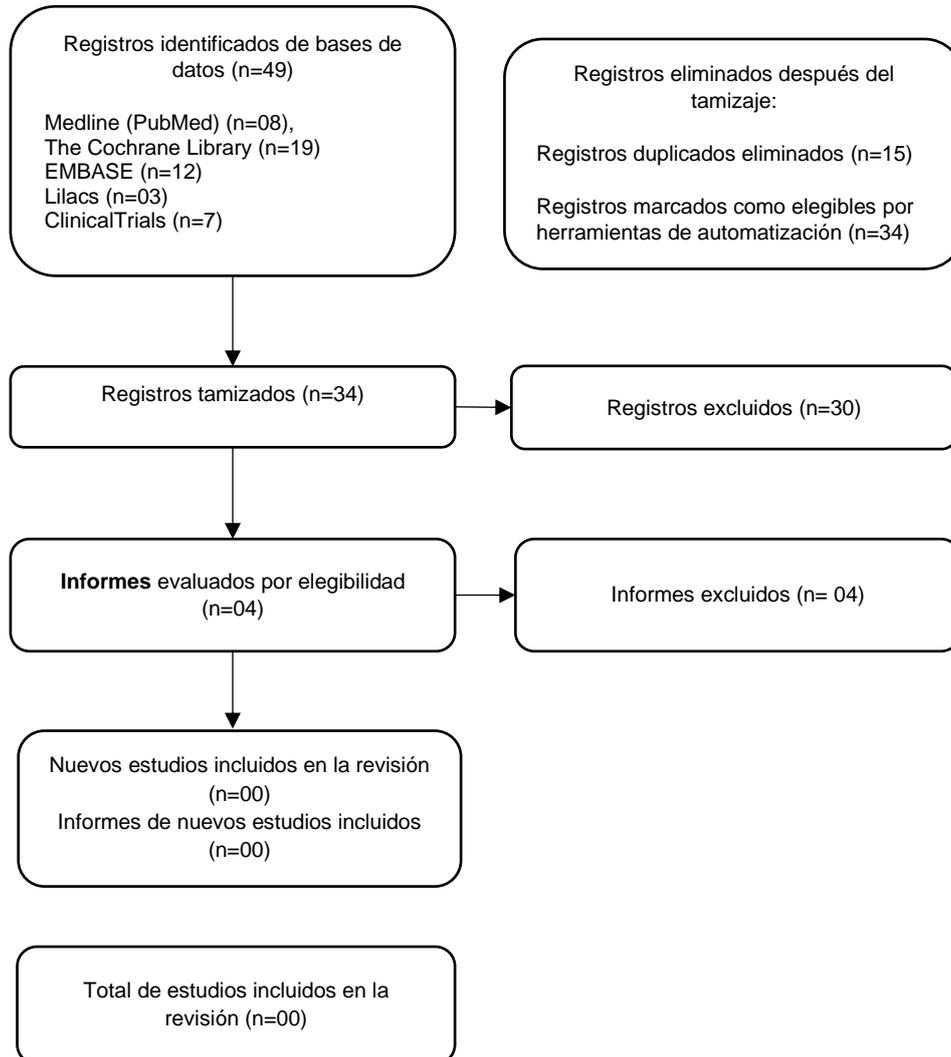
Se identificaron 49 estudios procedentes de 4 bases de datos y de la plataforma *clinicaltrials.gov.*, de los cuales 15 se eliminaron por ser duplicados. De los 34 estudios sin duplicados, 4 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Sin embargo, ningún



estudio cumplió los criterios de elegibilidad. Las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se encuentran disponibles en el **Anexo 04**.

De manera complementaria, no se identificaron ETS que respondieran directamente a la pregunta PICO validada. Respecto a las GPC, se incluyeron 2 con información relevante para la pregunta PICO de interés (**Figura 1**).

Figura 01. Flujograma de selección de estudios.



b. Principales resultados

No se encontró algún estudio que responda la pregunta PICO para incluir en el presente informe de ETS versión corta. A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad para cada uno de los desenlaces incluidos en la pregunta PICO:

1. Sobrevida global

No se encontró información para este desenlace.

2. Calidad de vida

No se encontró información para este desenlace.

3. Eventos adversos serios

No se encontró información para este desenlace.

4. Eventos adversos de grado 3 o 4

No se encontró información para este desenlace.

5. Rechazo del injerto postrasplante

No se encontró información para este desenlace.

6. MAT recurrente

No se encontró información para este desenlace.

7. Diálisis postrasplante

No se encontró información para este desenlace.

Tabla 04. Tabla de resumen de evidencia (SoF)

Población: Personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo.
Intervención: Ravulizumab.
Comparador: Mejor terapia de soporte disponible.
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.
- **Calidad de vida:** No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.
- **Eventos adversos serios:** No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.
- **Eventos adversos grado 3 y 4:** No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.
- **Rechazo del injerto postrasplante:** No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.
- **MAT recurrente:** No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.
- **Diálisis postrasplante:** No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace.

Desenlaces	Importancia	N° de estudios/Diseño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
			Intervención: n/N (%)	Comparador: n/N (%)				
Sobrevida global	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Eventos adversos serios	CRÍTICO	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Eventos adversos grado 3 y 4	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Rechazo del injerto postrasplante	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
MAT recurrente	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						
Diálisis postrasplante	IMPORTANTE	No se encontró ningún estudio que reporte información para este desenlace						

Abreviaturas utilizadas: n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

*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.

Recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC)

La guía elaborada por COMDORA-SBN publicada en 2025 (12), recomienda iniciar tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-C5 durante seis meses antes del TR para evaluar la posibilidad de recuperación de la función renal en aquellos pacientes con sospecha de SHUa activo, evidenciado por hemólisis. En contraste, en pacientes con SHUa sin evidencia de hemólisis activa, recomienda su inclusión en la lista de espera para TR.

Asimismo, recomienda que se realice un análisis genético tanto en pacientes con SHUa activo como aquellos sin evidencia de hemólisis activa, con el fin de diseñar estrategias individualizadas para prevenir la recurrencia de SHUa postrasplante. Tras las pruebas genéticas, los pacientes deben ser clasificados en grupos de riesgo (alto, moderado o bajo). Los pacientes de alto y moderado riesgo deben considerarse para recibir profilaxis con eculizumab, un inhibidor de complemento, antes del TR. En aquellos con bajo riesgo se realiza el seguimiento del TR sin el uso de eculizumab profiláctico. Esta guía no realiza una recomendación específica sobre el uso de ravulizumab en comparación a la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés para la presente ETS.

La guía de Consenso Internacional de Diagnóstico y Manejo de MAT Primarias publicada en 2024 (9), recomienda que en pacientes con ERCT secundaria a SHUa y candidatos a TR, se debe realizar el estudio genético: secuenciaciones más CNV mediante la NGS para genes relacionados con la enfermedad mediada por el complemento, antes de llevar a cabo el TR. Esto con el objetivo de estratificar el riesgo de recurrencia y así planificar el tratamiento, reducir el riesgo de recurrencia y la pérdida del injerto. En pacientes con antecedente de enfermedad mediada por el complemento/SHUa y estratificación de riesgo alto o moderado para recurrencia, la guía recomienda implementar el uso de profilaxis con inhibidores del complemento terminal: eculizumab, como primera línea de tratamiento. En aquellos con bajo riesgo de recurrencia no está indicada la profilaxis. Esta guía no realiza una recomendación específica sobre el uso de ravulizumab en comparación a la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés para la presente ETS.

c. Evaluación de calidad y certeza de la evidencia

Entre las dos GPC incluidas, la guía elaborada por COMDORA-SBN (12) obtuvo 44% en el dominio tres del instrumento AGREE-II (rigor en la elaboración) y 24% en la valoración global. La guía de Consenso Internacional de Diagnóstico y Manejo de MAT Primarias (9) obtuvo 46% en el dominio tres del instrumento AGREE-II (rigor en la elaboración) y 46% en la valoración global. La valoración detallada de las guías según el instrumento AGREE-II se reporta en el **Anexo 05**.

V. DISCUSIÓN

Tras haberse realizado una estrategia de búsqueda para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ravulizumab para personas menores de 18 años con MAT secundaria a SHUa, con ERCT, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo, y cuyo estado de SHUa actual es inactivo; no se encontraron estudios primarios.

De manera complementaria, se incluyeron dos guías de consenso; el Consenso de expertos del Comité de Enfermedades Raras de la Sociedad Brasileña de Nefrología (COMDORA-SBN) 2025 y la guía de Consenso Internacional de Diagnóstico y Manejo de MAT Primarias, con una valoración global de calidad de evidencia de 24% y 46%, respectivamente; es decir, de baja calidad metodológica. Ambas guías coinciden que en aquellos pacientes con MAT secundario a SHUa, con ERCT y bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, no es necesaria la profilaxis con inhibidores del complemento. Asimismo, se debe tener en cuenta que el esquema de tratamiento propuesto corresponde a una indicación fuera de etiqueta, lo que en conjunto corrobora la ausencia de evidencia para este informe de ETS-C.

VI. CONCLUSIONES

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) se realizó en respuesta a un requerimiento del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA).
- La microangiopatía trombótica (MAT) es una enfermedad rara caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, y formación de trombos microvasculares que provocan daño multiorgánico. La MAT puede ser secundaria al Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), lo que se asocia con un mayor riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Además, puede clasificarse según el riesgo de recurrencia de SHUa tras un trasplante renal (TR) en: bajo, moderado, y alto. Esto permite diferenciar pacientes que pueden beneficiarse de una profilaxis para prevenir la recurrencia del SHUa.
- El ravulizumab es un inhibidor del complemento terminal y un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G2/4K que se une específicamente a la proteína del

complemento C5 con alta afinidad. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en diciembre de 2018 para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de un mes de edad con SHUa, para inhibir la MAT mediada por el complemento. Dentro de las limitaciones de uso, ravulizumab no está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome hemolítico urémico relacionado con la toxina Shiga de E. coli (SUH-STEC). Asimismo, fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) en julio del 2019 para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab. En Perú, 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. Según la ficha técnica, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y niños a partir de un mes de vida con SHUa para inhibir la MAT mediada por el complemento. Dentro de las limitaciones de uso, ravulizumab no está indicado para el tratamiento de pacientes con SUH-STEC. Actualmente, ravulizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

- La pregunta PICO validada fue: **P:** Personas menores de 18 años con microangiopatía trombótica secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), con enfermedad renal crónica terminal, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo y cuyo estado de SHUa actual es inactivo; **I:** Ravulizumab; **C:** Mejor terapia de soporte disponible; **O:** Desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios), y desenlaces importantes (eventos adversos grado 3 y 4, rechazo del injerto postrasplante, MAT recurrente y diálisis postrasplante).
- No se identificaron estudios primarios ni evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) que respondieran directamente a la pregunta PICO. Se incluyeron 2 Guías de Práctica Clínica (GPC), las cuales no emiten recomendaciones específicas sobre el uso de ravulizumab en comparación a la mejor terapia de soporte disponible para la población de interés de la presente evaluación. Sin embargo, coinciden en no recomendar la profilaxis con inhibidores del complemento en aquellos pacientes con MAT secundario a SHUa, con ERCT y bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal.
- En conclusión, al momento no se dispone de evidencia para determinar el perfil de eficacia y seguridad de ravulizumab en personas menores de 18 años con MAT secundaria a

SHUa, con ERCT, bajo riesgo de recurrencia de SHUa postrasplante renal, sin antecedente de tratamiento específico previo, y cuyo estado de SHUa actual es inactivo.

VII. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y REVISORES

AZVC formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EJFS y SGL supervisaron las diferentes etapas de elaboración y revisaron la versión preliminar del documento. El autor y los revisores aprobaron la versión final del documento.

VIII. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERÉS

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

IX. FINANCIAMIENTO

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

X. REFERENCIAS

1. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 30 de enero de 2017;189(4):E153-9.
2. Scully M. Thrombocytopenia in hospitalized patients: approach to the patient with thrombotic microangiopathy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 8 de diciembre de 2017;2017(1):651-9.
3. Werion A, Storms P, Zizi Y, Beguin C, Bernards J, Cambier JF, et al. Epidemiology, Outcomes, and Complement Gene Variants in Secondary Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* julio de 2023;18(7):881.
4. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol.* 2020;12:295-305.
5. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl.* 12 de agosto de 2017;390(10095):681-96.

6. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2015;35(5):421-47.
7. Afshar-Kharghan V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2 de diciembre de 2016;2016(1):217-25.
8. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship THJ, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. septiembre de 2015;67(1):31-42.
9. Ramos E, Martínez A, Nieto V. CONSENSO INTERNACIONAL DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS PRIMARIAS - 2024 . Bogota, Colombia. 2024.
10. Singapore Renal Registry. Singapore Renal Registry Annual Report 1999-2014. Singapore, Singapore: Health Promotion Board (Singapore), 2015.
11. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSN). Guía de Procedimiento de Implante de Injerto Renal en Receptor Pediátrico. Lima: Ministerio de Salud (MINSAs); 2020.
12. Vaisbich MH, de Andrade LGM, Barbosa MIN de H, de Castro MCR, Miranda SMC, Polide-Figueiredo CE, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN). *J Bras Nefrol*. 47(2):e20240087.
13. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de SHUa en pacientes pediátrico: HNCH; 2024.
14. Ministerio de Salud. Documento Técnico: Listado de enfermedades raras o huérfanas. Lima: MINSAs; 2020.
15. Ministerio de Salud (MINSAs). Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. Decreto Supremo N°002-2025SA [Internet]. 2025 [citado 09 de abril de 2025]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/7880196/6638888-decreto-supremo-n-002-2025-sa.pdf?v=1743795213>.

16. Syed YY. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs*. 2021;81(5):587-94.
17. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PloS One*. 2018;13(4):e0195909.
18. Food and Drug Administration (FDA). ULTOMIRIS: HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [citado 09 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761108s023lbl.pdf.
19. European Medicines Agency (EMA). ULTOMIRIS: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [citado 10 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_es.pdf.
20. DIGEMID. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos: Phenasen [Internet]. [citado 09 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.
21. DIGEMID. Proyecto de ficha técnica: ULTOMIRIS [Internet]. [citado 23 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01295_V01.pdf.
22. Vaisbich MH, de Andrade LGM, Barbosa MIN de H, de Castro MCR, Miranda SMC, Polide-Figueiredo CE, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN). *J Bras Nefrol* [Internet]. [citado 6 de marzo de 2025];47(2):e20240087. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11804885/>
23. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant Rev Orlando Fla*. octubre de 2013;27(4):117-25.
24. Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney Res Clin Pract*. 31 de marzo de 2020;39(1):17-31.
25. Nasr M, Sigdel T, Sarwal M. Advances in diagnostics for transplant rejection. *Expert Rev Mol Diagn*. octubre de 2016;16(10):1121-32.

26. Nga HS, Palma LMP, Ernandes Neto M, Fernandes-Charpiot IMM, Garcia VD, Kist R, et al. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: Analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort. *PLoS One*. 2021;16(11):e0258319.
27. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, et al. Corrigendum to «The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment.» *Kidney Int*. 2021;100:225-237. *Kidney Int*. julio de 2023;104(1):205.
28. Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep*. 1 de junio de 2021;6(6):1603-13.
29. Tomazos I, Hatswell AJ, Cataland S, Chen P, Freemantle N, Lommele Å, et al. Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data. *Clin Nephrol*. mayo de 2022;97(5):261-72.
30. ClinicalTrials.gov. Study of Ravulizumab in Pediatric Participants With HSCT-TMA [Internet]. 2025; Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04557735>.

XI. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 01. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		28 de marzo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 28 de marzo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [Mesh] OR Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [TIAB] OR Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome [TIAB] OR Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes [TIAB] OR Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical [TIAB] OR Non-Stx-Hus [TIAB] OR Non Stx Hus [TIAB] OR Nonenteropathic HUS [TIAB] OR Nonenteropathic HUSs [TIAB] OR Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS [TIAB] OR Non Shiga Like Toxin Associated HUS [TIAB] OR Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs [TIAB] OR aHUS [TIAB] OR atypical haemolytic uraemic síndrome [TIAB] OR atypical haemolytic uremic síndrome [TIAB] OR atypical hemolytic uremic síndrome [TIAB] OR atypical HUS [TIAB] OR Thrombotic Microangiopathies [Mesh] OR Thrombotic Microangiopathies [TIAB] OR Thrombotic Microangiopathy [TIAB]	29,539
Intervención	2	"ravulizumab" [Supplementary Concept] OR "ravulizumab" [TIAB] "ALXN1210" [TIAB] OR "alxn1210" [TIAB] OR "Ultomiris" [TIAB] OR "ravulizumab cwvz" [TIAB] OR "ravulizumab-cwvz" [TIAB]	40
Final	3	#1 AND #2	8

Tabla 02. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos		Cochrane Library	
Plataforma		Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		28 de marzo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 28 de marzo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	[mh "Atypical Hemolytic Uremic Syndrome"] OR "Atypical Hemolytic Uremic Syndrome":ti,ab OR "Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome":ti,ab OR "Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes":ti,ab OR "Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical":ti,ab OR Non-Stx-Hus:ti,ab OR "Non Stx Hus":ti,ab OR "Nonenteropathic HUS":ti,ab OR "Nonenteropathic HUSs":ti,ab OR "Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS":ti,ab OR "Non Shiga Like Toxin Associated HUS":ti,ab OR "Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs":ti,ab OR aHUS:ti,ab OR "atypical haemolytic uraemic síndrome":ti,ab OR "atypical haemolytic uremic síndrome":ti,ab OR "atypical hemolytic uremic síndrome":ti,ab OR "atypical HUS":ti,ab OR [mh "Thrombotic Microangiopathies"] OR "Thrombotic Microangiopathies":ti,ab OR "Thrombotic Microangiopathy":ti,ab	784
Intervención	2	ravulizumab:kw OR "ravulizumab "ALXN1210"":ti,ab OR alxn1210:ti,ab OR Ultomiris:ti,ab OR "ravulizumab cwvz":ti,ab OR ravulizumab-cwvz:ti,ab	243
Final	3	#1 AND #2	19

Tabla 03. Estrategia de búsqueda en EMBASE

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		28 de marzo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 28 de marzo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado

Población	1	'Atypical Hemolytic Uremic Syndrome'/exp OR 'Atypical Hemolytic Uremic Syndrome':ti,ab OR 'Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome':ti,ab OR 'Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes':ti,ab OR 'Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical':ti,ab OR Non-Stx-Hus:ti,ab OR 'Non Stx Hus':ti,ab OR 'Nonenteropathic HUS':ti,ab OR 'Nonenteropathic HUSs':ti,ab OR 'Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS':ti,ab OR 'Non Shiga Like Toxin Associated HUS':ti,ab OR 'Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs':ti,ab OR aHUS:ti,ab OR 'atypical haemolytic uraemic síndrome':ti,ab OR 'atypical haemolytic uremic síndrome':ti,ab OR 'atypical hemolytic uremic síndrome':ti,ab OR 'atypical HUS':ti,ab OR 'Thrombotic Microangiopathies'/exp OR 'Thrombotic Microangiopathies':ti,ab OR 'Thrombotic Microangiopathy':ti,ab	60,174
Intervención	2	ravulizumab:tn OR 'ravulizumab alxn1210':ti,ab OR alxn1210:ti,ab OR ultimiris:ti,ab OR 'ravulizumab cwvz':ti,ab	70
Final	3	#1 AND #2	12

Tabla 04. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)		
Fecha de búsqueda	28 de marzo de 2025		
Rango de fecha de búsqueda	Desde inicio de los tiempos hasta el 28 de marzo de 2025		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome OR Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome OR Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes OR Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical OR Non-Stx-Hus OR Non Stx Hus OR Nonenteropathic HUS OR Nonenteropathic HUSs OR Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS OR Non Shiga Like Toxin Associated HUS OR Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs OR aHUS OR atypical haemolytic uraemic síndrome OR atypical haemolytic uremic síndrome OR atypical hemolytic uremic	57

		síndrome OR atypical HUS OR Thrombotic Microangiopathies OR Thrombotic Microangiopathy	
Intervención	2	"ravulizumab" OR "ravulizumab" OR "ALXN1210" OR "alxn1210" OR "Ultomiris" OR "ravulizumab cwvz" OR "ravulizumab-cwvz"	288
Final	3	#1 AND #2	3

Tabla 05. Estrategia de búsqueda en ClinicalTrials

Base de datos		ClinicalTrials	
Plataforma		ClinicalTrials.gov	
Fecha de búsqueda		28 de marzo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 28 de marzo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome OR Thrombotic Microangiopathies	590
Intervención	2	Ravulizumab OR Ultomiris	51
Final	3	#1 AND #2	7

ANEXO 02**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Thrombotic Microangiopathies Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Thrombotic Microangiopathies Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Thrombotic Microangiopathies Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	0	0	
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	02	0	No menciona la tecnología sanitaria de interés.
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	0	0	

Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	0	0	No se pudo acceder al portal web.
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	0	0	
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España (sección Guías de Práctica Clínica)	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	0	0	
Hospital Nacional Cayetano Heredia, Perú	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	01	0	No emite recomendaciones para pacientes con ERCT y candidatos a recibir trasplante renal.

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
International HTA database	Ravulizumab	02	0	No corresponde a la condición clínica del paciente: Personas menores de 18 años con MAT secundario a SHUa y con ERCT.
BRISA (Base Regional de Informes de evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	Ravulizumab	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Ravulizumab	01	0	No corresponde a la condición clínica del paciente: Personas menores de 18 años con MAT secundario a SHUa y con ERCT.
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Ravulizumab	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Ravulizumab	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	Ravulizumab	0	0	
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Ravulizumab	0	0	



Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	Ravulizumab	0	0	
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud- CONITEC	Ravulizumab	0	0	
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	Ravulizumab	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud de Investigación (IETSI), Perú	Ravulizumab	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Ravulizumab	0	0	

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Autor/ Año	Título	Razón de exclusión
Ariceta G, 2023 (27)	A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) NCT03131219	No es la población ya que corresponde a personas con evidencia de microangiopatía trombótica (MAT) activa con recuento bajo de plaquetas, hemólisis y función renal disminuida. Asimismo, se excluyeron pacientes en diálisis crónica.
Barbour T, 2021 (28)	Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-naïve Adult and Adolescent Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) NCT02949128	No es la población ya que corresponde a personas mayores de 18 años, con evidencia de microangiopatía trombótica (MAT) activa con recuento bajo de plaquetas, hemólisis y función renal disminuida. Asimismo, se excluyeron pacientes en diálisis crónica.
Tomazos I, 2022 (29)	Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: an indirect comparison using clinical trial data	No es la población (se excluyeron pacientes pediátricos ≤ 18 años); el comparador no corresponde (incluye Eculizumab) y los ensayos clínicos que se incluyen para la comparación indirecta son los que se han excluido previamente (NCT03131219 y NCT02949128).
Alexion Pharmaceutica ls, Inc. 2020 (30)	A Phase 3, Open-label, Single Arm, Multicenter Study of Ravulizumab in Addition to Best Supportive Care in Pediatric Participants with Thrombotic Microangiopathy (TMA) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)	No es la población ya que corresponde a pacientes que han recibido un Trasplante de células madre hematopoyéticas en los últimos 12 meses. Asimismo, el ensayo no cuenta con resultados publicados.

ANEXO 05

EVALUACIÓN DE LAS GPC IDENTIFICADAS, MEDIANTE AGREE II

Dominio	Ítems	Consenso de expertos del COMDORA-SBN 2025 (12)	Consenso Internacional de Diagnóstico y Manejo de MAT Primarias 2024 (9)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	1	1
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	2	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	38.9%	66.7%
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	1	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	1	1
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	1	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	0%	33.3%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	6	2
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	1	1
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	1	1
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1	7
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	2	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	43.8%	45.8%
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	2	7
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	1	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	33.3%	94.4%
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	1	1

	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	1	1
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	1	1
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	1	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	0%	0%
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	1	1
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	1	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	0%	50%
Valoración global de la GPC		3	5
Promedio global (%)		24%	46%